

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392748 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.27(51) Int. Cl. *A61K 31/4965* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.03.31

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ПРИ НАРУШЕНИИ ПОХОДКИ

(31) 2021-060178

(72) Изобретатель:

(32) 2021.03.31

Мураками Кодзи, Минами Тосиюки
(JP)

(33) JP

(86) PCT/JP2022/016648

(74) Представитель:

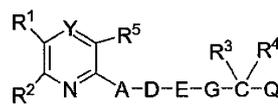
(87) WO 2022/211052 2022.10.06

Медведев В.Н. (RU)

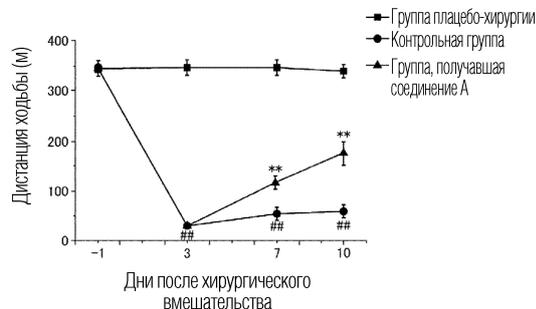
(71) Заявитель:

НИПОН СИНЯКУ КО., ЛТД. (JP)

(57) Настоящее изобретение относится к терапевтическому средству при нарушении походки у пациента, связанному с ишемической болезнью, терапевтическому средству, содержащему в качестве активного ингредиента гетероциклическое производное, представленное общей формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль. В формуле (1) R¹ и R², которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет собой арил, который может быть замещен; R³ и R⁴, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет собой атом водорода или алкил; R⁵ представляет собой атом водорода, алкил или атом галогена; Y представляет собой N или N→O; A представляет собой NR⁶ и R⁶ представляет собой атом водорода, алкил или подобное; D представляет собой алкилен или алкенилен, который может быть замещен гидрокси; E представляет собой фенилен или одинарную связь; G представляет собой O, S или подобное и Q представляет собой карбокси, алкоксикарбонил или подобное.



(1)



A1

202392748

202392748

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578930EA/061

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ПРИ НАРУШЕНИИ ПОХОДКИ

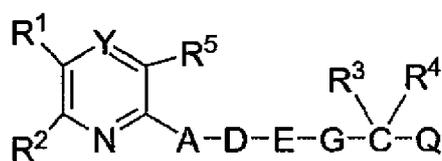
Область техники, к которой относится изобретение

[0001]

Настоящее изобретение относится к терапевтическому средству при нарушении походки у пациента с ишемической болезнью, терапевтическому средству, содержащему гетероциклическое производное, представленное формулой (1) ниже (которое далее именуется как «гетероциклическое производное (1)»), или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного компонента:

[0002]

[Хим. 1]



(1)

[0003]

в которой R¹ и R² являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой арил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, алкила, галогеналкила, арилалкила, алкокси, алкилтио, алкоксиалкила, алкилсульфонил, гидроксид, амино, моноалкиламино, диалкиламино, карбокси, циано и нитро;

R³ и R⁴ являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой атом водорода или алкил;

R⁵ представляет собой атом водорода, алкил или атом галогена;

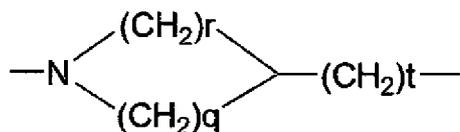
Y представляет собой N или N→O;

A представляет собой NR⁶ и R⁶ представляет собой атом водорода, алкил, алкенил или циклоалкил и

D представляет собой алкилен или алкенилен, необязательно замещенный гидроксидом, или A и D объединены друг с другом с образованием двухвалентной группы, представленной формулой (2) ниже:

[0004]

[Хим. 2]



(2)

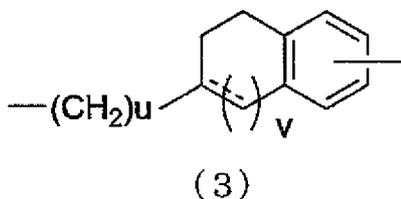
[0005]

в которой g представляет собой целое число от 0 до 2, q представляет собой 2 или 3 и t представляет собой целое число от 0 до 4 и

E представляет собой фенилен или одинарную связь или D и E объединены друг с другом с образованием двухвалентной группы, представленной формулой (3) ниже:

[0006]

[Хим. 3]



в которой

--- представляет собой одинарную или двойную связь,

[0007]

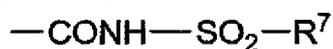
в которой u представляет собой целое число от 0 до 2 и v представляет собой 0 или 1;

G представляет собой O , S , SO или SO_2 и

Q представляет собой карбокси, алкоксикарбонил, тетразолил, карбамоил, моноалкилкарбамоил, диалкилкарбамоил или группу, представленную формулой (4) ниже:

[0008]

[Хим. 4]



(4)

[0009]

в которой R^7 представляет собой amino, моноалкиламино, диалкиламино, или гидроксид; или любую из групп 1)-4) ниже:

- 1) алкил,
- 2) арил,
- 3) арилокси и
- 4) гетероциклическая группа,

необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, алкила, галогеналкила, арилалкила, алкокси, алкилтио, алкоксиалкила, алкилсульфонила, гидроксид, amino, моноалкиламино, диалкиламино, карбокси, циано и нитро.

Уровень техники

[0010]

Нарушение походки представляет собой расстройство, вызванное неврологическим заболеванием или ишемической болезнью, и значительно снижает качество жизни

пациента. Пациенты с ишемическими заболеваниями склонны к образованию тромбов вследствие снижения кровотока. В частности, недостаточный кровоток в ногах вызывает симптомы, такие как ощущение холода, онемение и боль. Дальнейшее ухудшение кровотока затрудняет ходьбу.

[0011]

Цилостазол, ингибитор ФДЭЗ, был одобрен в Японии в качестве фармацевтического препарата, используемого для облегчения симптомов ишемии, таких как язвы, боль и ощущение холода, вызванных хроническим окклюзионным поражением артерий (Непатентная литература 1).

[0012]

Берапрост натрия, производное простагландина I₂, был одобрен в Японии в качестве фармацевтического препарата, используемого для облегчения язв, боли и ощущения холода, связанных с хроническим окклюзионным поражением артерий (Непатентная литература 2).

[0013]

Однако ни одно из соединений не было одобрено в качестве фармацевтического препарата для применения для улучшения нарушений походки у пациентов с ишемической болезнью.

[0014]

С другой стороны, гетероциклическое производное (1) или его фармацевтически приемлемая соль является эффективным в качестве агониста рецептора простагландина I₂ при ишемических заболеваниях, таких как легочная гипертензия и хроническое окклюзионное поражение артерий (Патентная литература 1). Однако не сообщалось, что гетероциклическое производное (1) или его фармацевтически приемлемая соль облегчает ощущение холода, онемение и боль у пациентов с ишемической болезнью и дополнительно улучшает нарушение походки у пациентов с ишемической болезнью.

Список противопоставленных материалов

Патентная литература

[0015]

Патентная литература 1: Международная публикация № WO 02/088084.

Непатентная литература

[0016]

Непатентная литература 1: Инструкция по применению цилостазола.

Непатентная литература 2: Инструкция по применению берапроста натрия.

Сущность изобретения

Техническая задача

[0017]

Задача, которую предстоит решить с помощью настоящего изобретения, заключается в предоставлении нового терапевтического средства при нарушении походки у пациента с ишемической болезнью.

Решение задачи

[0018]

Авторы изобретения обнаружили, что гетероциклическое производное (1) проявляет антитромботическую активность и может уменьшать вызванное ишемией нарушение походки у крыс, тем самым осуществляя настоящее изобретение.

[0019]

Один аспект настоящего изобретения может включать, например, терапевтическое средство при нарушении походки у пациента с ишемической болезнью, содержащее гетероциклическое производное (1) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного компонента.

Полезный эффект изобретения

[0020]

Настоящее изобретение может предоставить терапевтическое средство при нарушении походки, которое можно безопасно использовать у пациентов с ишемической болезнью.

Краткое описание чертежей

[0021]

[Фигура 1] На Фигуре 1 показано улучшение влияния на нарушение походки 2-{4-[N-(5,6-дифенилпиразин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}-N-(метилсульфонил)ацетамида (который в дальнейшем называется как «соединение А») на модели ишемического нарушения походки у крыс. Вертикальная ось представляет дистанцию ходьбы (м), и горизонтальная ось представляет количество послеоперационных дней (дней), соответственно. На фигуре кружок обозначает контрольную группу, квадрат обозначает контрольную группу плацебо-хирургии, и треугольник обозначает группу, которой вводили соединение А, соответственно.

Описание варианта осуществления

[0022]

В гетероциклическом производном (1), например, предпочтительно, что:

R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, алкила и алкокси,

R^3 и R^4 являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой атом водорода или алкил,

R^5 представляет собой атом водорода,

Y представляет собой N,

A представляет собой NR^6 и R^6 представляет собой алкил,

D представляет собой алкилен,

E представляет собой одинарную связь,

G представляет собой O,

Q представляет собой карбокси или группу, представленную формулой (4), и R^7

представляет собой амино, моноалкиламино, диалкиламино, или гидроксид; или любую из групп 1)-4) ниже:

[0023]

1) алкил,

2) арил,

3) арилокси и

4) гетероциклическая группа, необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, алкила, галогеналкила, арилалкила, алкокси, алкилтио, алкоксиалкила, алкилсульфонила, гидроксид, амино, моноалкиламино, диалкиламино, карбокси, циано и нитро.

[0024]

В частности, например, соединение А и 2-{4-[N-(5,6-дифенилпиразин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}уксусная кислота (которая далее называется как «соединение В») являются предпочтительными.

[0025]

Примеры «алкила» в настоящем изобретении могут включать линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, н-гексил и изогексил. В частности, предпочтительными являются содержащие от 1 до 4 атомов углерода.

[0026]

Примеры алкильного фрагмента «галогеналкила», «арилалкила», «алкилтио», «алкоксиалкила», «алкилсульфонила», «моноалкиламино», «диалкиламино», «моноалкилкарбазоила» и «диалкилкарбамоила» в настоящем изобретении могут быть одинаковыми, как описанные выше для алкила.

[0027]

Примеры «алкокси» в настоящем изобретении могут включать линейный или разветвленный алкокси, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, изопентилокси, н-гексилокси и изогексилокси. В частности, предпочтительными являются содержащие от 1 до 4 атомов углерода.

[0028]

Примеры алкокси фрагмента «алкоксикарбонила» и «алкоксиалкила» в настоящем изобретении могут быть такими же, как описанные выше для алкокси.

[0029]

Примеры «алкенила» в настоящем изобретении могут включать линейный или разветвленный алкенил, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, такой как винил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил и 5-гексенил. В частности, предпочтительными являются содержащие 3 или 4 атома

углерода.

[0030]

Примеры «циклоалкила» в настоящем изобретении могут включать содержащие от 3 до 8 атомов углерода, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В частности, предпочтительными являются содержащие от 5 до 7 атомов углерода.

[0031]

Примеры «атома галогена» в настоящем изобретении могут включать атом фтора, атом хлора, атом брома и атом иода.

[0032]

Примеры «арила» в настоящем изобретении могут включать содержащие от 6 до 10 атомов углерода, такие как фенил, 1-нафтил и 2-нафтил. В частности, фенил является предпочтительным.

[0033]

Примеры арильного фрагмента «арилалкила» и «арилокси» в настоящем изобретении могут быть такими же, как описанные выше для арила.

[0034]

Примеры «алкилена» в настоящем изобретении могут включать линейный или разветвленный алкилен, содержащий от 1 до 8 атомов углерода, такой как метилен, этилен, 1-метилэтилен, 2-метилэтилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, гептаметилен и октаметилен. В частности, предпочтительными являются содержащие 3 до 6 атомов углерода и особенно предпочтительными являются содержащие 4 атома углерода.

[0035]

Примеры «алкенилена» в настоящем изобретении могут включать линейный или разветвленный алкенилен, содержащий от 2 до 8 атомов углерода, такой как этенилен, 1-пропенилен, 2-пропенилен, 1-бутенилен, 2-бутенилен, 3-бутенилен, 1-пентенилен, 2-пентенилен, 3-пентенилен, 4-пентенилен, 4-метил-3-пентенилен, 1-гексенилен, 2-гексенилен, 3-гексенилен, 4-гексенилен, 5-гексенилен, 1-гептенилен, 2-гептенилен, 3-гептенилен, 4-гептенилен, 5-гептенилен, 6-гептенилен, 1-октенилен, 2-октенилен, 3-октенилен, 4-октенилен, 5-октенилен, 6-октенилен и 7-октенилен. В частности, предпочтительными являются содержащие от 3 до 6 атомов углерода и особенно предпочтительными являются содержащие 4 атома углерода.

[0036]

Примеры «гетероциклической группы» в настоящем изобретении могут включать (1) или (2), приведенные ниже.

(1) 5- или 6-членная ароматическая кольцевая группа, содержащая от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома кислорода и атома серы или ее бензольного конденсированного кольца, в которой, когда атомы, составляющие кольцо, представляют собой атомы азота или серы, атомы азота или серы могут образовывать оксид. Ее примеры могут включать 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-индолил, 2-фуранил, 3-фуранил, 3-

бензофуранил, 2-тиенил, 3-тиенил, 3-бензотиенил, 1,3-оксазол-2-ил, 4-изоксазолил, 2-тиазолил, 5-тиазолил, 2-бензотиазолил, 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 2-бензимидазолил, 1Н-1,2,4-триазол-1-ил, 1Н-тетразол-5-ил, 2Н-тетразол-5-ил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 3-пиразолил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 2-пиразинил и 1,3,5-триазин-2-ил.

(2) 4-8-членная насыщенная кольцевая группа или ее бензольная конденсированная кольцевая группа, содержащая от 1 до 4 одинаковых или различных атомов азота, кислорода или серы в качестве атомов, составляющих кольцо, в которой, когда атомы, составляющие кольцо, представляют собой атомы азота или серы, атомы азота или серы могут образовывать оксид. Ее примеры могут включать пиперидино, пиперазинил, 3-метилпиперазин-1-ил, гомопиперазинил, морфолино, тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил и 2-тетрагидрофуранил.

[0037]

Гетероциклическое производное (1) можно синтезировать способом, описанным в Патентной литературе 1 (Международная публикация № WO 02/088084).

[0038]

Гетероциклическое производное (1) можно использовать в качестве лекарственного препарата в виде свободного основания или кислоты, но также можно использовать в виде фармацевтически приемлемой соли известным способом.

[0039]

Примеры «соли», когда гетероциклическое производное (1) проявляет основность, включают соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, фтористоводородная кислота или бромистоводородная кислота, или соли органических кислот, таких как уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота или камфорсульфоновая кислота.

[0040]

Примеры «соли», когда гетероциклическое производное (1) проявляет кислотность, могут включать соли щелочных металлов, такие как соль натрия и соль калия, или соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция.

[0041]

Геометрические изомеры (Z-форма и E-форма) присутствуют в гетероциклическом производном (1), и каждый из геометрических изомеров и их смеси включены в гетероциклическое производное (1). Кроме того, в гетероциклическом производном (1) присутствуют изомеры с асимметричным углеродом, оптические изомеры и их рацематы также включены в гетероциклическое производное (1). Оптические изомеры могут быть получены путем оптического разделения в соответствии с известным способом из рацемата, полученного, как описано выше, с использованием его основности и применением

оптически активных кислот (таких как винная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота и 10-камфорсульфоновая кислота), или могут быть получены с использованием в качестве сырья заранее приготовленного оптически активного соединения.

[0042]

Терапевтическое средство при нарушении походки в соответствии с настоящим изобретением можно использовать, например, для увеличения дистанции ходьбы и времени ходьбы пациента.

[0043]

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения примеры увеличения дистанции ходьбы и времени ходьбы пациента включают увеличение максимального и/или безболевого времени и/или расстояния ходьбы.

[0044]

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения пациент представляет собой, например, пациента с ишемическим заболеванием, предпочтительно заболеванием периферических артерий, еще более предпочтительно хроническим окклюзионным поражением артерий или пациента с облитерирующим атеросклерозом, еще более предпочтительно пациента с облитерирующим атеросклерозом.

[0045]

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения пациент с ишемической болезнью представляет собой, например, пациента, отнесенного, по меньшей мере, к одной из стадии от I до IV по классификации Фонтейна, предпочтительно пациента, отнесенного ко II или выше стадии по классификации Фонтейна, еще более предпочтительно пациента, отнесенного ко II стадии по классификации Фонтейна.

[0046]

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения пациент с ишемической болезнью имеет, например, ЛПИ в состоянии покоя (лодыжечно-плечевой индекс) 0,99 или менее, предпочтительно 0,90 или менее.

[0047]

Терапевтическое средство при нарушении походки в соответствии с настоящим изобретением может содержать гетероциклическое производное (1) как таковое или в фармацевтически приемлемом нетоксичном и инертном носителе в диапазоне от 0,01 до 99,5%, предпочтительно от 0,5 до 90%.

[0048]

Примеры носителя могут включать твердые, полутвердые или жидкие разбавители, наполнители и другие вспомогательные средства для получения составов. Можно использовать один или два из них.

[0049]

Терапевтическое средство при нарушении походки в соответствии с настоящим изобретением может быть в любой форме составов для перорального введения, таких как

порошки, капсулы, таблетки, драже, гранулы, порошкообразные лекарственные средства, суспендирующие агенты, жидкие составы, сиропы, эликсиры и пастилки в твердой или жидкой лекарственной форме, и составов для парентерального введения, таких как инъекции и суппозитории. Это может быть состав с замедленным высвобождением. Среди них особенно предпочтительными являются препараты для перорального введения, такие как таблетки.

[0050]

Порошок можно получить соответствующим измельчением гетероциклического производного (1).

[0051]

Порошкообразное лекарственное средство можно получить путем соответствующего измельчения гетероциклического производного (1) и последующего смешивания его с измельченным подобным образом фармацевтическим носителем, таким как пищевой углевод, такой как крахмал или маннит. Необязательно могут быть добавлены ароматизаторы, консерванты, диспергаторы, красители, отдушки и подобные.

[0052]

Капсулы можно получить путем первоначального наполнения порошками и порошкообразными лекарственными средствами, которые были измельчены в порошок, как описано выше, или гранулированы, как описано в разделе, посвященном таблеткам, в оболочки капсул, такие как, например, желатиновые капсулы. Их также можно получить путем смешивания скользящего вещества или глиданта, такого как коллоидный диоксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или твердый полиэтиленгликоль, с порошкообразным порошком или порошкообразным лекарственным средством с последующей операцией наполнения. Добавление разрыхлителей или солубилизаторов, таких как карбоксиметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза кальция, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, кроскармеллоза натрия, карбоксиметилкрахмал натрия, карбонат кальция или карбонат натрия, может улучшить эффективность лекарственного препарата при приеме капсулы. Альтернативно, измельченный порошок гетероциклического производного (1) можно суспендировать и диспергировать в растительном масле, полиэтиленгликоле, глицерине и поверхностно-активном веществе и обернуть листом желатина с образованием мягкой капсулы.

[0053]

Таблетки можно получить путем добавления эксципиентов к порошкообразному гетероциклическому производному (1) с образованием порошковой смеси, ее гранулирования или комкования, затем добавления к ней разрыхлителя или скользящего вещества и затем прессования в таблетки.

[0054]

Порошковую смесь можно получить путем смешивания соответствующего порошкообразного гетероциклического производного (1) с разбавителем или основанием. Необязательно, можно добавить связующие вещества (например, карбоксиметилцеллюлозу

натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин, поливинилпирролидон и поливиниловый спирт), замедлители растворения (например, парафин), реабсорбенты (например, четвертичную соль), адсорбенты (например, бентонит и каолин) и подобные.

[0055]

Порошковую смесь можно гранулировать, предварительно увлажнив связующим веществом, таким как сироп, крахмальная паста, аравийская камедь, раствор целлюлозы или раствор полимерного вещества, перемешав, смешав, высушив и измельчив. Вместо гранулирования порошка таким способом после того, как порошок сначала подвергается таблетированию, полученные недостаточно сформированные порции можно разбить на гранулы. Добавление стеариновой кислоты, стеарата, талька, минерального масла или подобного в качестве скользящего вещества к полученным таким образом гранулам может предотвратить слипание гранул друг с другом.

[0056]

Кроме того, таблетки также можно получить путем смешивания гетероциклического производного (1) с жидким инертным носителем с последующим прямым прессованием без прохождения стадий гранулирования или комкования, как описано выше.

[0057]

Полученные таким образом таблетки могут быть покрыты пленочной оболочкой или сахарной оболочкой. Также можно использовать прозрачные или полупрозрачные защитные покрытия, состоящие из герметизирующих слоев шеллака, покрытия из сахара или полимерных материалов и полирующие покрытия, состоящие из воска.

[0058]

Другие пероральные составы, такие как растворы, сиропы, пастилки, эликсиры, также могут быть предоставлены в виде стандартных дозированных форм, так что заданное их количество содержит заданное количество гетероциклического производного (1).

[0059]

Сиропы можно получить растворением гетероциклического производного (1) в подходящем ароматизированном водном растворе. Эликсиры можно получить с использованием нетоксичного спиртового носителя.

[0060]

Суспендирующие агенты можно получить путем диспергирования гетероциклического производного (1) в нетоксичном носителе. При необходимости можно добавить солюбилизаторы, эмульгаторы (например, этоксилированные изостеариловые спирты и сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита), консерванты, ароматизаторы (например, мятное масло и сахарин) и подобные.

[0061]

При желании стандартные лекарственные формы для перорального введения могут быть микрокапсулированы. Составы также могут быть покрыты или внедрены в полимеры, воски и подобное для обеспечения пролонгированного действия или замедленного

высвобождения.

[0062]

Составы для парентерального введения могут иметь форму жидких лекарственных форм, таких как растворы и суспензии для подкожной, внутримышечной или внутривенной инъекции. Составы для парентерального введения можно получить путем суспендирования или растворения определенного количества гетероциклического производного (1) в нетоксичном жидком носителе, подходящем для целей инъекции, таком как водная или масляная среда, и затем стерилизации суспензии или раствора. Чтобы сделать инъекцию изотонической, можно добавить нетоксичную соль или солевой раствор. Также могут быть добавлены стабилизаторы, консерванты, эмульгаторы и подобное.

[0063]

Суппозитории можно получить путем растворения или суспендирования гетероциклического производного (1) в водорастворимых или нерастворимых твердых веществах с низкой температурой плавления, таких как полиэтиленгликоль, масло какао, полусинтетические жиры и масла [например, ВИТЕПСОЛ®], высшие эфиры (например, пальмитат-миристиловый эфир) или их смесь.

[0064]

Доза терапевтического средства при нарушении походки в соответствии с настоящим изобретением варьируется в зависимости от состояния пациента, такого как масса тела и возраст, способ введения, степень тяжести симптомов и подобное, но в целом количество гетероциклического производного (1) для взрослых соответственно находится в пределах диапазона от 0,001 мг до 100 мг в день, более предпочтительно в пределах диапазона от 0,01 мг до 10 мг. В зависимости от случая может быть достаточно меньшей дозы, и наоборот, может потребоваться доза больше этой. Кроме того, его можно вводить от одного до нескольких раз в день или с интервалами от одного до нескольких дней.

[0065]

Например, для взрослых дозу можно начинать с перорального введения 0,1 мг или 0,2 мг гетероциклического производного (1) два раза в день после еды. Затем поддерживающую дозу можно определить путем увеличения дозы с шагом 0,2 мг с интервалами 7 дней или более до максимально переносимой дозы при подтверждении переносимости пациентом. Максимальная доза составляет, например, от 0,8 мг до 1,6 мг, и любую дозу из них можно вводить перорально два раза в день после еды.

ПРИМЕРЫ

[0066]

Далее настоящее изобретение описывается дополнительно более подробно посредством Экспериментальных примеров. Однако настоящее изобретение не ограничивается этими примерами.

[0067]

Экспериментальный пример 1: антитромботический эффект на модели FeCl₃-индуцированного тромба у крыс

(1) Способ получения наполнителя

Метилцеллюлозу (METOLOSE, SM-400, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) растворяли в дистиллированной воде с получением 0,5% масс./об. водного раствора метилцеллюлозы.

[0068]

(2) Способ получения химического раствора

(а) 2-{4-[N-(5,6-дифенилпирозин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}-N-(метилсульфонил)ацетамид (соединение А)

К соединению А добавляли 0,5% масс./об. водный раствор метилцеллюлозы с получением 10 мг/мл суспензии соединения А в 0,5% масс./об. водном растворе метилцеллюлозы.

(b) Берапрост натрия

К берапросту натрия добавляли 0,5% масс./об. водный раствор метилцеллюлозы с получением 1,0 мг/мл водного раствора берапроста натрия в 0,5% масс./об. водном растворе метилцеллюлозы.

(c) Цилостазол

К цилостазолу добавляли 0,5% масс./об. водный раствор метилцеллюлозы с получением 150 или 50 мг/мл суспензии цилостазола.

[0069]

(3) Способ исследования

Уретан (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) растворяли в солевом растворе (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.) для получения раствора 0,3 г/мл. Солевой раствор уретана вводили подкожно крысам из расчета 4 мл на 1 кг массы тела (1,2 г/кг) для анестезии. Когда эффект анестезии был недостаточным, дозу соответствующим образом увеличивали с шагом приблизительно 10% начальной дозы. В качестве крыс использовали самцов крыс линии Вистар в возрасте от 9 до 10 недель.

[0070]

Брюшную полость крысы разрезали, чтобы обнажить двенадцатиперстную кишку, и лекарственные средства вводили на 2-3 мм ниже от окрестности границы желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием инъекционной иглы 26G и шприца. Соединение А и берапрост натрия вводили в дозе 1 мл/кг и цилостазол вводили в дозе 2 мл/кг.

[0071]

Кожу на правом бедре крысы разрезали, чтобы обнажить бедренную артерию, и рассекали вены и нервы. Под рассеченную бедренную артерию помещали парафильм, чтобы полностью отделить бедренную артерию, вену и нерв. Зонд лазерного доплеровского измерителя скорости кровотока (ALF21, Advance) помещали на бедренную артерию, чтобы начать измерение скорости кровотока (мл/мин/г).

[0072]

Через 60 минут после введения для группы, которой вводили соединение А, через 30 минут после введения для группы, которой вводили берапрост натрия, и через 120 минут

после введения для группы, которой вводили цилостазол, фильтровальную бумагу (2 мм × 5 мм), пропитанную 10% масс./масс. водным раствором FeCl₃, помещали на бедренную артерию, и изменения кровотока измеряли с использованием системы обработки биометрических данных (FLO-WB, Omega Wave Co., Ltd.), и записывали.

[0073]

(4) Результаты

В контрольной группе, получавшей наполнитель, сосуды закупоривались в среднем приблизительно через 12-15 минут после индукции образования тромба. Между тем, в группе, получавшей 10 мг/кг соединения А, время окклюзии сосудов значительно увеличивалось приблизительно до 22 минут вследствие введения за 60 минут до индукции. В группе, получавшей 1 мг/кг берапроста натрия, время окклюзии сосудов значительно увеличивалось приблизительно до 43 минут вследствие введения за 30 минут до индукции. В группе, получавшей 0,3 мг/кг берапроста натрия, время окклюзии сосудов не увеличивалось, и с течением времени наблюдалось дальнейшее снижение артериального давления (25%). Ни одна из доз цилостазола не увеличивала время окклюзии.

[0074]

Экспериментальный пример 2: Улучшение походки на модели ишемического нарушения походки у крыс

(1) Способ исследования

Крыс линии Wistar (самцы, 7 недель) (доступных от CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) подвергали тренировке походки с использованием тредбана (МК-680, доступного от Muromachi Kikai Co., Ltd.) в течение трех дней подряд за 6 дней до хирургического вмешательства, за 5 дней до хирургического вмешательства, за 4 дня до хирургического вмешательства. За день до хирургического вмешательства измеряли предварительную величину пройденного расстояния, животных делили на группы и проводили плацебо-хирургию или операцию по лигированию подвздошной артерии, описанную в пункте i) ниже.

[0075]

После хирургического вмешательства для группы плацебо-хирургии и контрольной группы использовали 0,5% масс./об. водный раствор метилцеллюлозы, тогда как для группы, получавшей лекарственное средство, суспензию, содержащую соединение А при 0,6 мг/мл (среда: 0,5% масс./об. водный раствор метилцеллюлозы) использовали для многократного перорального введения соединения А (3 мг/кг) два раза в день в течение 9 дней, начиная с первого дня после хирургического вмешательства.

[0076]

Время ходьбы измеряли через 3 дня, 7 дней и 10 дней после хирургического вмешательства. На основании измеренного времени ходьбы рассчитывали дистанцию ходьбы.

[0077]

i) Способ операции по лигированию подвздошной артерии

Крыс анестезировали внутрибрюшинным введением 50 мг/кг пентобарбитала натрия (Сомнопентил®, Schering-Plough Animal Health). При недостаточности анестезии дополнительно вводили Сомнопентил® порциями от 0,02 до 0,03 мл (количество пентобарбитала натрия: от 1,3 до 1,9 мг). Под анестезией разрезали брюшную полость по средней линии и обнажали левую и правую общие подвздошные артерии. На общие подвздошные артерии с обеих сторон накладывали швы (Nescosture Silk Blade №4, Alfresa Pharma) и их центральные стороны лигировали поочередно с помощью зажимов для лигирования (Weck Hemoclip, малый, Teleflex Medical). Кроме того, левую и правую подвздошные артерии поочередно лигировали швами. После лигирования брюшину и мышечный слой срединной лапаротомии ушивали швами и ушивали кожу. Соответствующее количество тетрациклиновой мази (содержащей окситетрациклина гидрохлорид и полимиксина В сульфат, Pfizer Limited) наносили на зашитую часть. Биксиллин® S для инъекций (ампициллин натрия 50 мг дозировка, клоксациллин натрия 50 мг дозировка, Meiji Seika Pharma Co., Ltd) растворяли в 1 мл физиологического раствора (Otsuka Saline Injection, Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc) и 0,1 мл этого раствора вводили внутримышечно в бедро. В группе с плацебо-хирургией обе общие подвздошные артерии были аналогичным образом обнажены, зашиты, но не лигированы, и брюшная полость была закрыта после снятия швов. Лигирование подвздошной артерии выполнял специалист по управлению данными, и эта информация не была раскрыта исследователю походки до завершения исследования.

[0078]

ii) Способ измерения времени ходьбы

Скорость ленты тредбана увеличивали от 15 м/мин до 35 м/мин с шагом 5 м/мин каждые 3 минуты и записывали время, когда крыса попадала на пластину электростимуляции на заднем конце ленты как время выпадения. Время ходьбы определяли как время до пятикратного падения. Тест походки проводился двумя лицами, ответственными за тест походки. Одновременно с запуском тредбана нажимали кнопку запуска секундомера (S058, Seiko S-yard), предусмотренного для каждой из пяти дорожек, и время выпадения записывали как промежуточное время. После измерения время выпадения записывали в протоколе теста походки. Измерения проводили вслепую, чтобы исследователь походки не мог видеть, какая группа к какой принадлежала.

[0079]

iii) Способ тренировки походки

Для приучения крыс к ходьбе на тредбане за 6, 5 или 4 дня до хирургического вмешательства проводили тренировку ходьбы, в ходе которой отбирали особей, пригодных для ходьбы на тредбане. Особи, которые отказывались ходить во время тренировки ходьбы, или особи, которые часто выпадали или переворачивались, были исключены из числа объектов применения как особи, непригодные для исследования походки на тредбане.

[0080]

(2) Результаты

Как показано на Фигуре 1, введение соединения А значительно улучшало нарушение походки, вызванное ишемией, вызванной лигированием подвздошной артерии.

[0081]

Для оценки контрольную группу сравнивали с группой плацебо-хирургии с помощью t-критерия или критерия Уэлча (##: $p < 0,01$). Кроме того, группу, получавшую лекарственное средство, сравнивали с контрольной группой с помощью t-критерия (*: $p < 0,01$).

[0082]

Экспериментальный пример 3: Улучшение нарушения походки у пациента с облитерирующим атеросклерозом

В ходе плацебо-контролируемого двойного слепого сравнительного исследования японские пациенты с облитерирующим атеросклерозом (отобранные по ЛПИ в состоянии покоя или подобное) получали плацебо или селексипаг (который является соединением А) от 0,1 до 1,6 мг два раза в день в течение от 24 до 36 недель (период коррекции дозы: от 8 до 20 недель, период поддержания дозы: 16 недель).

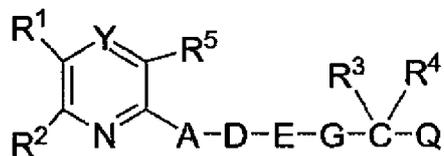
[0083]

Улучшение нарушения походки пациента было подтверждено с помощью тредбана, например, по максимальному времени ходьбы (метод Гартнера).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Терапевтическое средство при нарушении походки у пациента с ишемической болезнью, содержащее гетероциклическое производное, представленное формулой (1), или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного компонента:

[Хим. 1]



(1)

в которой R¹ и R² являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой арил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, алкила, галогеналкила, арилалкила, алкокси, алкилтио, алкоксиалкила, алкилсульфонил, гидроксид, амино, моноалкиламино, диалкиламино, карбокси, циано и нитро;

R³ и R⁴ являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой атом водорода или алкил;

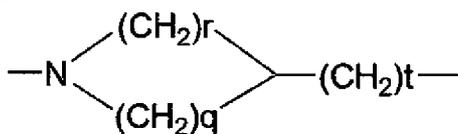
R⁵ представляет собой атом водорода, алкил или атом галогена;

Y представляет собой N или N→O;

A представляет собой NR⁶ и R⁶ представляет собой атом водорода, алкил, алкенил или циклоалкил и

D представляет собой алкилен или алкенилен, необязательно замещенный гидроксид, или A и D объединены друг с другом с образованием двухвалентной группы, представленной формулой (2):

[Хим. 2]

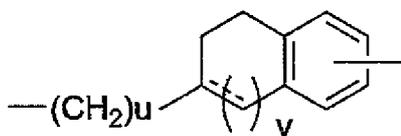


(2)

в которой r представляет собой целое число от 0 до 2, q представляет собой 2 или 3 и t представляет собой целое число от 0 до 4 и

E представляет собой фенилен или одинарную связь или D и E объединены друг с другом с образованием двухвалентной группы, представленной формулой (3):

[Хим. 3]



(3)

в которой

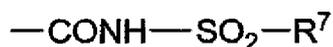
$\overline{\text{---}}$ представляет собой одинарную или двойную связь,

в которой u представляет собой целое число от 0 до 2; v представляет собой 0 или 1;

G представляет собой O, S, SO или SO₂ и

Q представляет собой карбокси, алкоксикарбонил, тетразолил, карбамоил, моноалкилкарбамоил, диалкилкарбамоил или группу, представленную формулой (4) :

[Хим. 4]



(4)

в которой R^7 представляет собой amino, моноалкиламино, диалкиламино, или гидрокси; или любую из групп 1)-4) :

- 1) алкил,
- 2) арил,
- 3) арилокси,
- 4) гетероциклическая группа,

необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, алкила, галогеналкила, арилалкила, алкокси, алкилтио, алкоксиалкила, алкилсульфонила, гидрокси, amino, моноалкиламино, диалкиламино, карбокси, циано и нитро.

2. Терапевтическое средство при нарушении походки по п.1, в котором

в гетероциклическом производном (1) R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой фенил, необязательно замещенный от 1 до 3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, алкила и алкокси;

R^3 и R^4 являются одинаковыми или различными и каждый представляет собой атом водорода или алкил;

R^5 представляет собой атом водорода;

Y представляет собой N;

A представляет собой NR⁶, R^6 представляет собой алкил;

D представляет собой алкилен;

E представляет собой одинарную связь;

G представляет собой O и

Q представляет собой карбокси или группу, представленную формулой (4), и R^7 представляет собой amino, моноалкиламино, диалкиламино, или гидрокси; или любую из групп 1)-4) :

- 1) алкил,
- 2) арил,
- 3) арилокси,
- 4) гетероциклическая группа,

необязательно замещенная 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома галогена, алкила, галогеналкила, арилалкила, алкокси, алкилтио, алкоксиалкила, алкилсульфонила, гидроксид, амина, моноалкиламина, диалкиламина, карбокси, циано и нитро.

3. Терапевтическое средство при нарушении походки по п.1, в котором пациент с ишемической болезнью представляет собой пациента с облитерирующим атеросклерозом.

4. Терапевтическое средство при нарушении походки по п.1, в котором пациент с облитерирующим атеросклерозом представляет собой пациента, отнесенного, по меньшей мере, к одной из стадий от I до IV по классификации Фонтейна.

5. Терапевтическое средство при нарушении походки у пациента с ишемической болезнью, содержащее 2-{4-[N-(5,6-дифенилпиразин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}уксусную кислоту или 2-{4-[N-(5,6-дифенилпиразин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}-N-(метилсульфонил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного компонента.

6. Терапевтическое средство при нарушении походки по п.5, в котором пациент с ишемической болезнью представляет собой пациента с облитерирующим атеросклерозом.

7. Терапевтическое средство при нарушении походки по п.5, в котором пациент с облитерирующим атеросклерозом представляет собой пациента, отнесенного, по меньшей мере, к одной из стадий от I до IV по классификации Фонтейна.

По доверенности

ФИГ. 1

