

НОВЫЙ МОДУЛЯТОР МЕТАБОТРОПНЫХ И ИОНОТРОПНЫХ ТРАНСМЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

Данное изобретение относится к химии органических соединений, фармакологии и медицине и касается терапии воспалительных и аутоиммунных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, кашля, а так же ряда других заболеваний посредством применения соединения, являющегося модулятором метаботропных и ионотропных трансмембранных рецепторов вовлеченных, в частности, в процессы ноцицепции, вазодилатации, развития нейрогенного воспаления и хемотаксиса клеток иммунной системы.

Уровень техники

Метаботропные и ионотропные трансмембранные рецепторы являются двумя наиболее крупными группами белков, регулирующих ноцицепцию, вазодилатацию, развитие воспаление и другие важнейшие процессы в организме животных и человека. Биологические эффекты большинства трансмембранных рецепторов реализуются за счет взаимодействия с эндогенными модуляторами, активирующими или подавляющими активность соответствующих клеточных рецепторов.

В частности, эндогенные тахикинины и опиоиды являются группами нейропептидов участвующих в развитии нейрогенного воспаления и зуда, процессах ноцицепции, вазодилатации, сокращения мышечных волокон и хемотаксиса клеток иммунной системы. Биологические эффекты эндогенных тахикининов и опиоидов реализуются за счет взаимодействия с тахикининовыми (нейрокининовыми) и опиоидными метаботропными рецепторами. Эти рецепторы, сопряженные с G-белком широко распространены в центральной и периферической нервных системах и преимущественно локализованы в первичных афферентных нейронах расположенных в дыхательных и мочевыводящих путях (Life Sci. 2000;66(23):2221-31), а так же в желудочно-кишечном тракте (Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2016 Feb;23(1):3-10; Cell Tissue Res. 2014 May;356(2):319-32), папиллярной дерме и других слоях кожи (J Comp Neurol. 1999 Jun 14;408(4):567-79; Physiol Rev. 2014 Jan;94(1):265-301). Модулирование активности тахикининовых и опиоидных рецепторов периферической нервной системы ассоциировано с широким спектром биологических эффектов.

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) опиоидные и тахикининовые рецепторы преимущественно экспрессируются на клетках мышечной пластинки слизистой

оболочки, иммунных клетках а также в нейронах подслизистой оболочки и мышечного сплетения (J Comp Neurol, 2007, 503, 381-91; Regul Pept. 2009 Jun 5;155(1-3):11-7). Модулирование активности опиоидных и тахикининовых рецепторов в ЖКТ оказывает влияние на моторику кишечника, секреторную и иммунную активности, висцеральную чувствительность и ноцицепцию (Holzer P. Tachykinins. In Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition); Kastin A. J., Ed.; Elsevier, 2013; pp. 1330-1337; Regul Pept. 2009 Jun 5;155(1-3):11-7). Так например, активация мю-опиоидных рецепторов (MOR) в ЖКТ приводит к снижению абдоминальной боли и висцеральной гипералгезии (Biochemical Pharmacology 92 (2014) 448–456). В то же время, подавление активности периферических NK₃-рецепторов, как было показано на животных (Neurogastroenterol Motil, 2003, 15, 363-9; Neurogastroenterol Motil, 2004, 16, 223-31), уменьшает ноцицепцию, вызванную колоректальным растяжением, а также гиперчувствительность, вызванную стрессом. NK₁ и NK₂ тахикининовые рецепторы, а так же мю-опиоидные рецепторы оказывают выраженное влияние на моторику ЖКТ (Pharmacol Ther, 1997, 73, 173-217; Expert Opin Investig Drugs. 2007 Feb;16(2):181-94), в связи с чем данные рецепторы являются наиболее перспективными мишенями для лечения функциональных заболеваний кишечника и в частности диареи. В ряде доклинических и клинических исследований было показано, что активация опиоидных рецепторов и подавление активности тахикининовых рецепторов снижает секрецию ионов и жидкости, задерживает транзит через тонкую и толстую кишку и повышают давление в анальном сфинктере (Expert Opin Investig Drugs. 2007 Feb;16(2):181-94; Pharmacol Ther, 1997, 73, 173-217).

Важно отметить, что двойные и тройные антагонисты тахикининовых рецепторов по-видимому более эффективны, чем селективные антагонисты при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. Так, например было показано, что селективные антагонисты тахикининовых рецепторов оказывают значительный эффект на перистальтику кишечника животных только при блокировании холинергического компонента (Holzer P. Role of tachykinins in the gastrointestinal tract. In: Holzer P, editor. Tachykinins. Handbook of experimental pharmacology, vol. 164. Berlin: Springer; 2004. p. 511-58). Однако при одновременном блокировании всех трех тахикининовых рецепторов, перистальтика в дистальном отделе толстой кишки морской свинки значительно снижалась и без участия антагонистов ацетилхолиновых рецепторов (Gastroenterology, 2001, 120, 938-45).

Таким образом, модуляторы опиоидных и тахикининовых рецепторов могут применяться для терапии ряда функциональных и воспалительных заболеваний ЖКТ, таких как диарея, синдром раздраженного кишечника, колит, болезнь Крона и др. Более того, одновременное действие на опиоидные и тахикининовые рецепторы может давать синергетический эффект при лечении хронической абдоминальной боли и функциональных расстройств ЖКТ (J Med Chem. 2011 Apr 14; 54(7): 2029–2038). Более того, одновременное действие на сигналинг опиоидных и тахикининовых рецепторов потенциально позволяет использовать низкие дозы препарата и уменьшить вероятность развития побочных эффектов, характерных для терапии опиоидами Regul Pept. 2009 Jun 5;155(1-3):11-7).

Модуляторы опиоидных и тахикининовых рецепторов так же могут применяться для терапии заболеваний дыхательных путей. В частности, тахикинины являются мощными констрикторами гладких мышц дыхательных путей. Кроме того, действие тахикининов на клетки эндотелия сосудов вызывают развитие вазодилатации и увеличивают проницаемость сосудов микроциркуляторного русла дыхательных путей (Drug News Perspect 1998, 11(8): 480; BMC Pulm Med. 2011 Aug 2;11:41). Кроме того, тахикинины повышают секрецию слизистых желез и клеток эпителия дыхательных путей (Pflugers Arch. 2008 Nov;457(2):529-37; Physiol Rev. 2015 Oct;95(4):1241-319) и являются мощными хемоаттрактантами и активаторами клеток иммунной системы в тканях дыхательных путей (Drug News Perspect. 1998 Oct;11(8):480-9; Trends Immunol. 2009 Jun;30(6):271-6). Тахикинины и опиоиды модулируют различные легочные рефлексy, включая рефлекс кашля (Pharmacol Ther. 2009 Dec;124(3):354-75; Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2000 Oct;279(4):R1215-23; Am J Respir Crit Care Med. 1998 Jul;158(1):42-8), парасимпатический, холинергический, бронхоконстрикторный рефлексy (Nat Neurosci. 2012 Jul 26;15(8):1063-7; Prog Histochem Cytochem. 2010 Feb;44(4):173-202). Патолофизиологическая роль тахикининов в заболеваниях дыхательных путей, по-видимому, опосредована активацией NK₁ и NK₂-рецепторов, в то время как активация NK₂ и NK₃ рецепторов участвует в патогенезе кашля (Am J Respir Crit Care Med. 1998 Jul;158(1):42-8; Eur J Pharmacol. 2002 Aug 23;450(2):191-202). Кроме того, тахикинины, по-видимому, могут эффективно модулировать активность ионотропных рецепторов (Neuropeptides. 2010 Feb;44(1):57-61), в частности, ионных каналов TRPV1 и TRPM8 участвующих в определении и регуляции сенсорного восприятия температуры и экспрессированных, в первичных афферентных нейронах и в окружающих тканях

дыхательных путей (Gut. 2008 Jul;57(7):923-9; J Neurosci. 2008 Jan 16;28(3):566-75). Помимо вовлеченности TRPV1 в патогенез кашля и ринита, он играет важную роль в развитии болевой чувствительности (Expert Opin Ther Pat. 2012 Jun;22(6):663-95; Recent Pat CNS Drug Discov. 2013 Dec;8(3):180-204; Expert Opin Investig Drugs. 2012 Sep;21(9):1351-69). В ряде клинических исследований и в моделях заболевания на животных было показано, что введение антагонистов ионного канала TRPV1 повышает порог чувствительности к кашлю (J Allergy Clin Immunol. 2014 Jul;134(1):56-62), а так же снижает выраженность симптоматики ХОБЛ (Am J Respir Crit Care Med. 2016 Jun 15;193(12):1364-72; Sci Transl Med. 2012 Nov 7;4(159):159ra147) и астмы (Br J Pharmacol. 2012 Jul;166(6):1822-32). При этом, важно отметить, что тахикининовые и опиоидные рецепторы связаны с ионными каналами TRPV1 сложной системой обратных связей. Так, например, активация TRPV1 приводит к развитию толерантности к опиоидным анальгетикам (Channels (Austin). 2015;9(5):235-43). По этой причине, активация опиоидных рецепторов, с одновременным подавлением активности ионных каналов TRPV1 является эффективной стратегией для лечения болевой симптоматики различных заболеваний. С другой стороны, подавление активности ионного канала TRPV1 приводит к снижению продукции тахикининов и уменьшению выраженности нейрогенного воспаления (Pulm Pharmacol Ther. 2018 Apr;49:1-9). В отличие от ионного канала TRPV1, активируемого высокой температурой, ионный канал TRPM8 активируется при температуре окружающих тканей ниже 30°C. Активация TRPM8 приводит к усиленной экспрессии провоспалительных цитокинов и гиперсекреции слизи эпителиальными клетками бронхов человека (Inflammation. 2018 Aug;41(4):1266-1275) и назальной полости (Medicine (Baltimore). 2017 Aug;96(31):e7640). Таким образом, активация опиоидных рецепторов, совместно с подавлением активности тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8 может оказывать синергетический эффект в терапии кашля, являющегося характерным симптомом, для целого ряда заболеваний дыхательных путей, таких как астма, легочный фиброз, ХОБЛ и бронхит. Важно отметить, что согласно литературным данным модуляторы опиоидных и тахикининовых рецепторов, ионных каналов TRPV1 и TRPM8 могут оказывать прямое патогенетическое действие на указанные заболевания дыхательных путей. Так, в частности, в клинических исследованиях было показано, что антагонисты тахикининовых рецепторов подавляют бронхоспазм и снижают гиперреактивность дыхательных путей у пациентов с астмой (Eur Respir J. 2004 Jan;23(1):76-81; Pulm Pharmacol Ther. 2006;19(6):413-8; BMC Pulm

Med. 2011 Aug 2;11:41). У пациентов с ХОБЛ ингаляции морфина приводили к существенному облегчению одышки и других симптомов заболевания (BMC Pulm Med. 2017 Dec 11;17(1):186).

Модуляторы опиоидных и тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8 так же могут иметь применение для терапии воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в частности для терапии зуда при псориазе и атипическом дерматите (Br J Dermatol. 2019 Jan 8, J Am Acad Dermatol. 2018 Mar;78) и болевой симптоматики при болезни Крона и язвенном колите (Pharmaceuticals (Basel). 2019 Mar 30;12(2); Inflamm Bowel Dis. 2015 Feb;21(2):419-27). Активация ионных каналов TRPV1, расположенных в окончаниях сенсорных нервов и окружающих тканей кожи приводит к существенному повышению продукции вещества Р и других эндогенных тахикининов и развитию нейрогенного воспаления (Br J Dermatol. 2019 Jan 8). Более того, повышенная продукция вещества Р приводит к NK₁-опосредованной активации тучных клеток, повышению продукции фактора некроза опухоли и развитию зуда (J Am Acad Dermatol. 2018 Mar;78(3 Suppl 1):S63-S66). В клинических исследованиях была показана вовлеченность вещества Р и NK₁ рецепторов в развитие пруриго (почесухи), при этом антагонист NK₁ рецепторов достоверно снижал выраженность симптомов заболевания по сравнению с исходными значениями (Acta Derm Venereol. 2018 Jan 12;98(1):26-31). Таким образом, подавление активности ионных каналов TRPV1 и тахикининовых рецепторов является возможным терапевтическим подходом к лечению атопического дерматита, почесухи и других заболеваний сопровождающихся развитием зуда.

На основании литературных данных можно заключить, что стратегия, направленная на активацию опиоидных рецепторов, с одновременным подавлением активности тахикининовых рецепторов, ионных каналов TRPV1 и TRPM8 является возможным подходом к лечению воспалительных и аутоиммунных заболеваний (таких как псориаз, атипический дерматит, болезнь Крона и язвенный колит), заболеваний желудочно-кишечного тракта (таких как синдром раздраженного кишечника, колит и послеоперационная непроходимость кишечника), дыхательных путей (таких как астма, ХОБЛ, бронхит, ринит) и кашля, в том числе кашля, при легочном фиброзе, бронхите, астме, ХОБЛ и других заболеваниях.

К настоящему времени известны различные агонисты опиоидных рецепторов, антагонисты тахикининовых рецепторов и антагонисты ионных каналов TRPV1 и TRPM8, включающие селективные антагонисты NK₁ и смешанные NK₁/NK₂ антагонисты

рецепторов на основе высоко аффинных производных 3-циано-1-нафтамида (WO2001077089, WO2002026724) или амида нафтойной кислоты (WO2001077069, WO2000059873). Важно отметить, что к настоящему моменту в научной литературе не описаны соединения, являющиеся агонистами опиоидных рецепторов, антагонистами тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8. В качестве примеров близких изобретений можно привести разработки компании Boehringer Ingelheim в основном связанные с производными арилглицинамида (EP1295599) для лечения воспалительных заболеваний кожи. Компания Menarini Group проводит разработку гликозилированного бициклического циклогексапептидного антагониста NK₂-рецептора для лечения синдрома раздраженного кишечника (Br J Pharmacol. 2001 Sep;134(1):215-23, Eur J Pharmacol. 2006 Nov 7;549(1-3):140-8). Наиболее близкие аналоги соединения, являющегося предметом настоящего изобретения приведены в публикациях компании Ciba-Geigy (WO1996026183). В данной работе описаны неселективные антагонисты тахикининовых рецепторов на основе производных фенилаланина для лечения заболеваний центральной нервной системы. Однако, в структурах соединений, опубликованных компанией Ciba-Geigy, лиганды содержат два сложноэфирных заместителя, которые существенно снижают метаболическую стабильность соединения.

Таким образом, на сегодняшний день нет ни одного препарата, действующего как агонист опиоидных рецепторов, антагонист тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8, который бы применяли в терапии воспалительных и аутоиммунных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, легких и дыхательных путей. Поэтому сохраняется потребность в создании и внедрении в клинику новых эффективных лекарственных средств на основе модуляторов опиоидных и тахикининовых рецепторов, а так же ионных каналов TRPV1 и TRPM8.

Данное изобретение касается получения и применения нового химического соединения, обладающего эффективностью в активации опиоидных рецепторов, а также в подавлении активности тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8, в терапии воспалительных, аутоиммунных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, а также кашля.

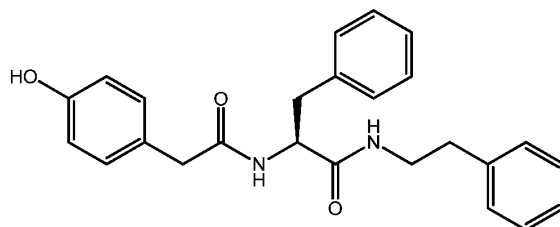
Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является разработка нового лекарственного средства, являющегося агонистом опиоидных рецепторов (μ , δ и κ), антагонистом тахикининовых рецепторов (NK₁, NK₂ и NK₃) и ионных каналов TRPV1 и

TRPM8, эффективного для лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кашля.

Техническим результатом данного изобретения является разработка и получение эффективного агониста опиоидных рецепторов, антагониста тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8, позволяющим использовать данное соединение при пероральном и топическом применении для терапии кашля, астмы, ХОБЛ, бронхита, ринита, диареи, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, колита, псориаза, атопического дерматита, зуда, а так же прочих заболеваний связанных с активностью опиоидных, тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8.

Указанный технический результат достигается путем применения соединения 2-фенилэтиламид N-(p-гидроксифенилацетил)фенилаланина (**Соединение I**)



или его аддукта гидрата, сольвата в качестве агониста опиоидных рецепторов, антагониста тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8.

Настоящее изобретение также относится к модулятору опиоидных и тахикининовых рецепторов, а так же ионных каналов TRPV1 и TRPM8, представляющему собой **Соединение I**.

Изобретение так же относится к способу получения соединения 2-фенилэтиламид N-(p-гидроксифенилацетил)фенилаланина.

Также настоящее изобретение относится к применению соединения 2-фенилэтиламид N-(p-гидроксифенилацетил)фенилаланина или его аддукта, гидрата, сольвата для получения фармацевтической композиции для предупреждения и/или лечения воспалительных, аутоиммунных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, кашля, таких как астма, ХОБЛ, бронхит, ринит, диарея, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, колит, а так же прочих заболеваний связанных с активностью опиоидных рецепторов, тахикининовых рецепторов (NK₁, NK₂ и NK₃), ионных каналов TRPV1 и TRPM8.

Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции для предупреждения и/или лечения заболеваний, дыхательных путей, мочевыводящих путей,

желудочно-кишечного тракта, кашля, таких как астма, ХОБЛ, бронхит, ринит, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, колит, псориаз, атопический дерматит, почесуха, а так же прочих заболеваний связанных с активностью опиоидных и тахикининовых рецепторов, а так же ионных каналов TRPV1 и TRPM8, содержащей

5 эффективное количество **Соединения I** по изобретению и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах воплощения изобретения вспомогательное вещество представляет собой фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

Изобретение также включает способ предупреждения и/или лечения расстройства,

10 связанного с активностью опиоидных, тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8 у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение фармацевтической композиции по изобретению указанному субъекту. В некоторых неограничивающих вариантах воплощения изобретения заболевание представляет собой кашель, астму, ХОБЛ, бронхит, ринит, диарею, синдром раздраженного кишечника,

15 колит, псориаз, атопический дерматит, почесуху. В частных случаях воплощения изобретения организм представляет собой организм человека или животного.

Изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью опиоидных, тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающему введение

20 терапевтически эффективного количества **Соединения I** указанному субъекту.

Также, изобретение относится к способу предупреждения и/или лечения кашля, астмы, ХОБЛ, бронхита, ринита, диареи, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, колита, псориаза, атопического дерматита, почесухи у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающему введение терапевтически эффективного количества

25 **Соединения I** указанному субъекту.

Изобретение относится также к применению **Соединения I** для получения лекарственного средства.

Также, настоящее изобретение относится к комбинации, содержащей **Соединение I** в сочетании с одним или несколькими другими дополнительными терапевтическими

30 агентами.

ПОДРОБНОЕ РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединение I, являющееся предметом настоящего изобретения, может быть получено с использованием различных общеизвестных синтетических методик, в том

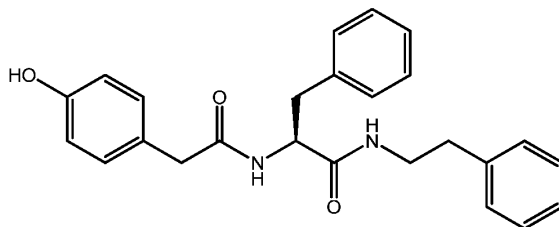
числе с использованием описанных ниже синтетических методик.

В ходе проведения скрининга фармакологических мишеней **Соединения I** неожиданно оказалось, что **Соединения I** является агонистом опиоидных рецепторов мю, дельта и каппа, антагонистом тахикининовых рецепторов первого, второго и
5 третьего типа и блокатором ионных каналов TRPV1 и TRPM8. В соответствии со спектром экспериментально определенных терапевтических мишеней **Соединения I** были определены показания, в которых применение **Соединения I** представлялось наиболее перспективным. Оказалось, что применение **Соединения I** перспективно для
10 терапии воспалительных, аутоиммунных заболеваний (таких как псориаз, atopический дерматит, болезнь Крона, язвенный колит), заболеваний желудочно-кишечного тракта (таких как диарея, синдром раздраженного кишечника), дыхательных путей (таких как кашель, астма, ХОБЛ, бронхит, ринит), а также чесухи.

Таким образом, **Соединение I** являются новым агонистом опиоидных рецепторов, антагонистом тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8, который
15 может применяться для терапии кашля, астмы, ХОБЛ, бронхита, ринита, диареи, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, колита, псориаза, atopического дерматита, чесухи.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин «**Соединение I**» относится к 2-фенилэтиламид N-(p-
20 гидроксифенилацетил)фенилаланину, также представленному структурной формулой:



Термин «С», когда он используется со ссылкой на температуру, означает
стоградусную шкалу или температурную шкалу Цельсия.

Термин «**IC₅₀**» означает концентрацию тестируемого соединения, при которой
25 достигается полумаксимальное ингибирование фермента.

Термин «**фармацевтически приемлемые аддукты**» или «**аддукты**» включает
продукт прямого присоединения молекул друг к другу, которые получены с помощью
относительно нетоксичных соединений. Примерами фармацевтически приемлемых
нетоксичных аддуктов могут служить аддукты образованные нетоксичными

нитропроизводными или мочевиной. К другим фармацевтически приемлемым аддуктам относятся аддукты неионных тензидов, циклодекстринов и другие, а так же комплексы с переносом заряда (π -аддукты). Необходимо отметить, что термин **«аддукты»** включает так же аддукты нестехиометрического состава.

- 5 Термин **«сольват»** используется для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин **«гидрат»** используется, когда указанным растворителем является вода.

- 10 Термин **«аберрантная стимуляция»** окончаний сенсорных нервов в настоящем документе означает стимуляцию, существенно отличающуюся от базового уровня в организме при отсутствии патологии. Аберрантная стимуляция может быть вызвана избыточным притоком клеток иммунной системы к органу или ткани, нарушением процессов, приводящих к стимуляции окончаний сенсорных нервов, а также другими факторами.

- 15 Термин **«вспомогательное вещество»** означает любое фармацевтически приемлемое вещество неорганического или органического происхождения, входящее в состав лекарственного препарата или используемое в процессе производства, изготовления лекарственного препарата для придания ему необходимых физико-химических свойств.

- 20 Термины **«лечение»**, **«терапия»** охватывают лечение патологических состояний у млекопитающих, предпочтительно у человека, и включают: а) снижение, б) блокирование (приостановку) течения заболевания, в) облегчение тяжести заболевания, т.е. индукцию регрессии заболевания, г) реверсирование заболевания или состояния, к которому данный термин применяется, или одного или более симптомов данного
25 заболевания или состояния.

- Термин **«профилактика»**, **«предотвращение»** охватывает устранение факторов риска, а также профилактическое лечение субклинических стадий заболевания у млекопитающих, предпочтительно у человека, направленное на уменьшение вероятности возникновения клинических стадий заболевания. Пациенты для профилактической
30 терапии отбираются на основе факторов, которые, на основании известных данных, влекут увеличение риска возникновения клинических стадий заболевания по сравнению с общим населением. К профилактической терапии относится а) первичная профилактика и б) вторичная профилактика. Первичная профилактика определяется как

профилактическое лечение у пациентов, клиническая стадия заболевания у которых еще не наступила. Вторичная профилактика - это предотвращение повторного наступления того же или близкого клинического состояния заболевания.

Соединение I, являющееся предметом данного изобретения, перспективно для
5 лечения заболеваний, связанных с аберрантной стимуляцией окончаний сенсорных нервов и активностью медиаторов опосредованных их действием на опиоидные рецепторы, тахикининовые рецепторы (NK₁, NK₂ и NK₃), ионные каналы TRPV1 и TRPM8, в частности для терапии заболеваний дыхательных путей (таких как кашель, астма, хронический бронхит, ринит), заболеваний желудочно-кишечного тракта (таких
10 как синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, колит и послеоперационная непроходимость кишечника), мочевыводящих путей, имеющих как системный, так и локальный характер, в том числе, обусловленных первичными патологическими изменениями, или связанных с различными заболеваниями или длительным приемом некоторых лекарственных препаратов. В некоторых частных вариантах соединения по
15 изобретению могут быть использованы для лечения других заболеваний, связанных с аберрантной стимуляцией окончаний сенсорных нервов.

СПОСОБ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ

Предмет данного изобретения также включает введение субъекту, нуждающемуся в соответствующем лечении, терапевтически эффективного количества соединения по
20 изобретению. Под терапевтически эффективным количеством подразумевается такое количество соединения, вводимого или доставляемого пациенту, при котором у пациента с наибольшей вероятностью проявится желаемая реакция на лечение (профилактику). Точное требуемое количество может меняться от субъекта к субъекту в зависимости от возраста, массы тела и общего состояния пациента, тяжести заболевания, методики
25 введения препарата, комбинированного лечения с другими препаратами и т.п.

Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция, содержащая соединение, могут быть введены в организм пациента в любом количестве (предпочтительно, суточная доза действующего вещества составляет до 0,5 г на пациента в сутки, наиболее предпочтительно, суточная доза составляет 5-50 мг/сутки) и любым
30 путем введения (предпочтительно, пероральный путь введения), эффективным для лечения или профилактики заболевания.

После смешения лекарственного препарата с конкретным подходящим фармацевтически допустимым носителем в желаемой дозировке, композиции,

составляющие суть изобретения, могут быть введены в организм человека или других животных перорально, парентерально, местно (ингаляционно, интраназально, наочно) и т.п.

Введение может осуществляться как разово, так и несколько раз в день, неделю
5 (или любой другой временной интервал), или время от времени. Кроме того, одного или нескольких соединений могут вводиться в организм пациента ежедневно в течение определенного периода дней (например, 2-10 дней), а затем следует период без приема вещества (например, 1-30 дней).

В том случае, когда соединение по изобретению используется как часть режима
10 комбинированной терапии, доза каждого из компонентов комбинированной терапии вводится в течение требуемого периода лечения. Соединения, составляющие комбинированную терапию, могут вводиться в организм пациента как одновременно, в виде дозировки, содержащей все компоненты, так и в виде индивидуальных дозировок компонентов.

15 **Фармацевтические композиции**

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат соединение по изобретению (или пролекарственную форму или другое фармацевтически приемлемое производное) и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, адъювантов, растворителей и/или наполнителей, таких, которые
20 могут быть введены в организм пациента совместно с соединением, составляющим суть данного изобретения, и которые не влияют на фармакологическую активность этого соединения, и являются нетоксичными при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

Фармацевтические композиции, заявляемые в данном изобретении, содержат
25 соединение по данному изобретению совместно с фармацевтически приемлемыми носителями, которые могут включать в себя любые растворители, разбавители, дисперсии или суспензии, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители и эмульгаторы, консерванты, вяжущие вещества, скользящие материалы и т.д., подходящие для конкретной формы дозирования. Материалы, которые могут
30 служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают, но не ограничиваются, моно- и олигосахаридами, а также их производными; желатин; тальк; эксципиенты, такие как какао-масло и воск для суппозиториев; масла, такие как арахисовое, хлопковое, сафоровое, кунжутное, оливковое, кукурузное и соевое масло; гликоли, такие как

пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор, раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы. Также в составе композиции могут быть другие
5 нетоксичные совместимые скользящие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, пленкообразователи, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Предметом данного изобретения являются также лекарственные формы - класс фармацевтических композиций, состав которых оптимизирован для определенного пути
10 введения в организм в терапевтически эффективной дозе, например, для введения в организм орально, местно, ингаляционно, например, в виде ингаляционного спрея, или внутрисосудистым способом, интраназально, подкожно, внутримышечно, а также инфузионным способом, в рекомендованных дозировках.

Лекарственные формы данного изобретения могут содержать составы,
15 полученные методами использования липосом, методами микрокапсулирования, методами приготовления наноформ препарата, или другими методами, известными в фармацевтике.

При получении композиции, например, в форме таблетки, активное начало смешивают с одним или несколькими фармацевтическими эксципиентами, такими как
20 желатин, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк, кремнезем, аравийская камедь, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, гипромеллоза или аналогичные соединения.

Таблетки можно покрыть сахарозой, целлюлозным производным или другими веществами, подходящими для нанесения оболочки. Таблетки могут быть получены различными способами, такими как непосредственное сжатие, сухое или влажное
25 гранулирование или горячее сплавление в горячем состоянии.

Фармацевтическую композицию в форме желатиновой капсулы можно получить, смешивая активное начало с другими веществами и заполняя полученной смесью мягкие или твердые капсулы.

Для введения парентеральным путем используются водные суспензии,
30 изотонические солевые растворы или стерильные растворы для инъекций, которые содержат фармакологически совместимые агенты, например пропиленгликоль или бутиленгликоль.

Примеры фармацевтических композиций

Вещество, описанное в данном изобретении, может быть использовано для профилактики и/или лечения болезней человека, или животных в виде следующих составов (под «Веществом» понимается активный ингредиент):

Таблетка I	мг/таблетка
Вещество	0.5
Микrokристаллическая целлюлоза	66.5
Карбоксиметилкрахмал натрия	2,3
Магния стеарат	0.7
Таблетка II	мг/таблетка
Вещество	0.5
Микrokристаллическая целлюлоза	62.0
Карбоксиметилкрахмал натрия	2,3
Магния стеарат	0.7
Таблетка III	мг/таблетка
Вещество	50
Микrokристаллическая целлюлоза	620
Карбоксиметилкрахмал натрия	23
Магния стеарат	7
Таблетка IV	мг/таблетка
Вещество	50
Лактоза Ph. Eur	223.75
Кроскармеллоза натрия	6.0
Кукурузный крахмал	15
Поливинилпироллидон (5% w/v паста)	2.25
Стеарат магния	3.0
Таблетка V	мг/таблетка
Вещество	200
Лактоза Ph. Eur	182.75
Кроскармеллоза натрия	12.0
Кукурузный крахмал (5% w/v паста)	2.25
Стеарат магния	3.0

Капсула	мг/капсула
Вещество	10
Лактоза Ph. Eur	488.5
Магnezия	1.5
Капсула	мг/капсула
Вещество	10
Лактоза Ph. Eur	488.5
Магnezия	1.5
Состав для интраназального введения I	мг/мл
Вещество	1,0
Натрия цитрата дигидрат	3,823
Лимонной кислоты моногидрат	0,609
Глицерол	25,0
Декстроза	5,5
Бензиловый спирт	2,5
Вода	до 100%
Состав для интраназального введения II	мг/мл
Вещество	1,0
Натрия цитрата дигидрат	3,823
Лимонной кислоты моногидрат	0,609
Глицерол	25,0
Декстроза	5,5
Вода	до 100%
Состав для интраназального введения II	мг/мл
Вещество	1,0
Натрия дигидрофосфата дигидрат	3,38
Динатрия гидрофосфата дигидрат	2,08
Глицерол	25,0
Декстроза	5,5
Бензиловый спирт	2,5
Вода	до 100%

Состав для интраназального введения II	мг/мл
Вещество	1,0
Натрия дигидрофосфата дигидрат	3,38
Динатрия гидрофосфата дигидрат	2,08
Глицерол	25,0
Декстроза	5,5
Вода	до 100%
Состав для ингаляций	мг/мл
Вещество	2.0% w/v
Глицерол	20.0% w/v
Вода для инъекций	до 100%

Данные составы могут быть приготовлены в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками. Таблетки (I)-(II) могут быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой с использованием, например, фталата ацетата целлюлозы.

5 ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ I В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Несмотря на то, что **Соединение I** по данному изобретению может вводиться в качестве индивидуального активного фармацевтического средства, его также можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими агентами, в частности, другой агент может представлять собой средство тормозящее кашлевой рефлекс (кодеин, глауцин, бутамират, битиодин), муколитическое средство (бромгексин, амброксол), мукорегуляторное средство (карбоцистеин), отхаркивающие средство (чабрец, йодид калия, бронхолитин), антибиотик, НПВС или другое противовоспалительное средство и т.д. При совместном приеме внутрь терапевтические агенты могут представлять собой разные лекарственные формы, которые вводятся одновременно или последовательно в разное время, либо терапевтические агенты могут быть объединены в одну лекарственную форму.

Фраза «комбинированная терапия» в отношении соединений данного изобретения в сочетании с другими фармацевтическими агентами, означает одновременный или последовательный прием всех агентов, который так или иначе обеспечит благоприятное воздействие сочетания лекарств. Совместное введение подразумевает, в частности, совместную доставку, например, в одной таблетке, капсуле, инъекции или в другой

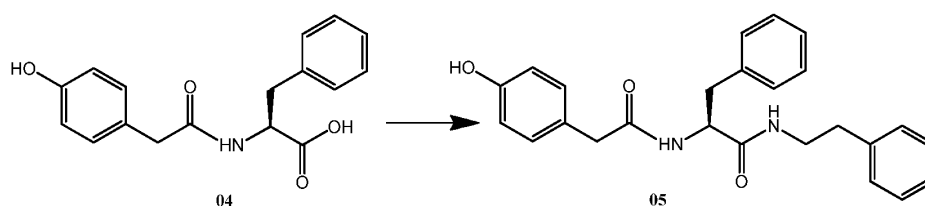
форме, имеющий фиксированное соотношение активных веществ, также как и одновременную доставку в нескольких, отдельных лекарственных формах для каждого соединения соответственно.

Таким образом, введение соединения данного изобретения может быть осуществлено в сочетании с дополнительными методами лечения, известными специалистам в области профилактики и лечения соответствующих заболеваний, включающими применение антибактериальных и противовоспалительных препаратов, препаратов для подавления симптомов или побочных эффектов одного из лекарств.

Если лекарственная форма представляет собой фиксированную дозу, такая комбинация использует соединение данного изобретения в приемлемом дозовом диапазоне. **Соединение I** по данному изобретению также может быть введено в организм пациента последовательно с другими агентами, в том случае, когда комбинация этих препаратов невозможна. Изобретение не ограничено последовательностью введения; соединение данного изобретения может быть введено в организм пациента совместно, до или после введения другого препарата.

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ

Получение 2-фенилэтиламид N-(p-гидроксифенилацетил)фенилаланина:



(S)-метил 2-(2-(4-гидроксифенил)ацетомидо)-3-фенилпропаноата (04) (1.50 г, 5.29 ммоль), фенилэтиламина (0.86 г, 6.35 ммоль, 1.2 экв), TBTU (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий тетрафторборат) (2.04 г, 6.35 ммоль, 1.2 экв) и триэтиламин (0.64 г, 6.35 ммоль, 1.2 экв) растворили в 20 мл сухого ацетонитрила и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную массу разбавили 3% раствором карбоната калия (500 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл). Экстракт промыли водой, сушили сульфатом натрия, растворитель удалили в вакууме. Полученный после упаривания остаток (1.65 г) был подвергнут очистке при помощи препаративной ВЭЖХ. В результате получили 1.1 г продукта чистотой не менее 99% по данным аналитической ВЭЖХ.

APCI-MS (m/z (intensity)): 402.90 ([M+H]⁺, 100%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.94-7.83 (m, 2H), 7.30-7.09 (m, 10H),

6.92-6.84 (m, 2H), 6.64-6.56 (m, 2H), 4.43 (td, $J=8.8$, 5.2 Hz, 1H), 3.36-3.12 (m, 4H), 2.90 (dd, $J=13.7$, 5.2 Hz, 1H), 2.79-2.60 (m, 3H).

Характеристика биологической активности соединений по изобретению

Биологическая активность **Соединения I**, являющегося предметом настоящего изобретения, была изучена в различных *in vitro* и *in vivo* экспериментах. В частности, при изучении активности **Соединения I** в различных *in vitro* и *in vivo* моделях было показано ингибирующее действие **Соединения I** на модели кашля индуцированной введением капсаицина у морских свинок.

Исследования биологической активности **Соединения I** *in vitro*, позволили установить, что **Соединения I** является агонистом опиоидных рецепторов, антагонистом тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8. По-видимому, активность **Соединения I** в моделях кашля, а также в различных моделях расстройств желудочно-кишечного тракта связана с действием на вышеуказанные белки.

Пример 1. Исследование влияния **Соединения I** на активность тахикининового рецептора первого типа

Соединение I растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 8 концентрациях тестируемого соединения, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки U373, экспрессирующие NK₁R человека, которые после преинкубации с агонистом [Sar⁹,Met^(O2)11]-SP (1 нМ) инкубировали с **Соединением I**. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации кальция методом флуоресцентной спектроскопии (Glia. 1992; 6(2):89-95).

В результате исследования было установлено, что **Соединение I** является антагонистом тахикининового рецептора первого типа с IC₅₀=59 мкМ.

Пример 2. Исследование влияния **Соединения I** на активность тахикининового рецептора второго типа

Соединение I растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мМ. Эффект определяли при 8 концентрациях тестируемого соединения, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки CHO, экспрессирующие NK₂R человека, которые после преинкубации с агонистом [Nleu¹⁰]-NKA-(4-10) (10 нМ) инкубировали с тестируемым соединением. Активность рецепторов

определяли по внутриклеточной концентрации кальция методом флуоресцентной спектроскопии (Biochem Biophys Res Commun. 1994 May 16;200(3):1512-20).

В результате исследования было установлено, что **Соединение I** является антагонистом тахикининового рецептора второго типа с $IC_{50}=6,4$ мкМ.

5 **Пример 3. Исследование влияния Соединения I на активность тахикининового рецептора третьего типа**

Соединение I растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 100 мкМ. Эффект определяли при 5 концентрациях тестируемых соединений, каждую
10 концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались клетки CHO-K1, экспрессирующие NK₃R, которые после преинкубации с агонистом [MePhe¹⁰]-NKВ (1 нМ) инкубировали с тестируемым соединением. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации кальция методом флуоресцентной спектроскопии (Br J Pharmacol. 1999 Oct;128(3):627-36).

15 В результате исследования было установлено, что **Соединение I** является антагонистом тахикининового рецептора третьего типа с $IC_{50}=15$ мкМ.

Пример 4. Исследование влияния Соединения I на активность мю-опиоидного рецептора

Соединение I растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый
20 раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 300 мкМ. Эффект определяли при 10 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались рекомбинантный мю-опиоидный рецептор человека, который после преинкубации с агонистом [3H]DAMGO (0,5 нМ) затем инкубировали с тестируемым соединением в течении 120
25 минут. Активность рецепторов определяли по методу вытеснения радиолиганда. В результате исследования было установлено, что **Соединение I** является агонистом мю опиоидного рецептора с $IC_{50}=4,1$ мкМ.

Пример 5. Исследование влияния Соединения I на активность дельта-опиоидного рецептора

30 **Соединение I** растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 300 мкМ. Эффект определяли при 10 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались рекомбинантный

дельта-опиоидный рецептор человека, который после преинкубации с агонистом [3H]DADLE (0.5 нМ) затем инкубировали с тестируемым соединением в течении 120 минут. Активность рецепторов определяли по методу вытеснения радиолиганда. В результате исследования было установлено, что **Соединение I** является агонистом дельта опиоидного рецептора с $IC_{50}=64$ мкМ.

Пример 6. Исследование влияния Соединения I на активность каппа-опиоидного рецептора

Соединение I растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор серийно разбавляли ДМСО. Максимальная стартовая концентрация вещества - 300 мкМ. Эффект определяли при 10 концентрациях тестируемых соединений, каждую концентрацию исследовали дважды. В эксперименте использовались рекомбинантный дельта-опиоидный рецептор человека, который после преинкубации с агонистом [3H]U69593 (0,5 нМ) затем инкубировали с тестируемым соединением в течении 120 минут. Активность рецепторов определяли по методу вытеснения радиолиганда. В результате исследования было установлено, что **Соединение I** является агонистом каппа опиоидного рецептора с $IC_{50}=7,1$ мкМ.

Пример 7. Исследование влияния Соединения I на активность ионного канала TRPV1

Соединение I растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор разбавляли ДМСО для приготовления испытуемого раствора с концентрацией вещества - 50 мкМ. В эксперименте использовались клетки СНО экспрессирующие TRPV1. В день эксперимента клетки инкубировали с раствором 4 мкМ флуоресцентного индикатора Fluo-4 АМ. Затем клетки после преинкубации с Капсаицином (30 нМ), известным агонистом ионного канала TRPV1, инкубировали с тестируемым соединением. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации кальция методом флуоресцентной спектроскопии (Behrendt, H.J. et al. (2004), Br. J. Pharmacol., 141: 737-745. FINAL)

В результате исследования было установлено, что **Соединение I** является блокатором ионного канала **TRPV1** с $IC_{50}=51$ мкМ.

Пример 8. Исследование влияния Соединения I на активность ионного канала TRPM8

Соединение I растворяли в ДМСО до концентрации 100 мМ; затем стоковый раствор разбавляли ДМСО для приготовления испытуемого раствора с концентрация

вещества - 50 μ M. В эксперименте использовались клетки HEK293 экспрессирующие TRPM8. В день эксперимента клетки инкубировали с раствором 4 мкМ флуоресцентного индикатора Fluo-4 AM. Затем клетки после преинкубации с Ицилином (100 нМ), известным агонистом ионного канала TRPM8, инкубировали с тестируемым соединением. Активность рецепторов определяли по внутриклеточной концентрации кальция методом флуоресцентной спектроскопии (Behrendt, H.J. et al. (2004), Br. J. Pharmacol., 141: 737-745. FINAL)

В результате исследования было установлено, что **Соединение I** является блокатором ионного канала **TRPM8** с $IC_{50}=62$ мкМ.

Пример 9. Исследования влияния Соединения I на моторику желудочно-кишечного тракта in vivo

Влияние **Соединения I** на моторику ЖКТ было изучено с помощью стандартной методики (Li Y.Y., Li Y.N., Ni J.B., Chen C.J., Lv S., Chai S.Y., Wu R.H., Yüce B., Storr M. Involvement of cannabinoid-1 and cannabinoid-2 receptors in septic ileus // Neurogastroenterol Motil. 2010. V. 22. P. 350-388). Исследование проводилось на мышах-самцах линии balb/c, индивидуальное значение массы которых отклонялось от среднего значения в пределах пола не более чем на $\pm 20\%$. Животным внутрижелудочно вводили раствор активированного угля (50 мг/мл, в объеме 10 мл/кг) и оценивали скорость (в минутах) продвижения активированного угля по кишечнику животных. **Соединения I** вводили однократно внутрижелудочно за 1 час до введения активированного угля. В качестве препаратов сравнения использовали гиосцина бутилбромид (Бускопан) в дозе 3 мг/кг, тримебутин (Тримедат) в дозе 33 мг/кг, мебеверин (Дюспаталин) в дозе 30 мг/кг. Полученные данные были проверены с использованием теста Граббса на наличие в выборке наибольшего или наименьшего аномального наблюдения (выброса). Значения, определенные как «вылетающие» в данном тесте, не использовались для дальнейшего анализа. Для всех данных применялась описательная статистика: подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). С помощью критерия Колмогорова-Смирнова была проверена нормальность распределения полученных в ходе эксперимента значений. В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий использовался критерий Стьюдента (t-тест). В случае отличного от нормального распределения для сравнения нескольких групп использовался критерий Краскела-Уоллиса (с постанализом Данна). Различия определялись при 5% уровне достоверности. Результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние **Соединения I** на моторику желудочно-кишечного тракта

Группы	Режим введения препаратов	n	Время эвакуации активированного угля, мин
Интактные		10	73,8±3,7
Соединение I (15 мг/кг)	Однократно внутрижелудочно за 1 час до введения активированного угля	10	147,6±8,94*
Соединение I (7.5 мг/кг)		10	123,4±11,43*
Соединение I (3 мг/кг)		10	130,4±11,42*
Соединение I (1.5 мг/кг)		10	108,7±9,28*
гиосцина бутилбромид (3 мг/кг)		10	87,6±4,75*
тримебутин (33 мг/кг)		10	110,8±6,52*
мебеверин (30 мг/кг)		10	114,5±12,22*

Примечание: *- достоверность различия ($P < 0,05$) с интактной группой

Введение **Соединения I** в 1,5-2 раза увеличило время эвакуации активированного угля у мышей. Полученные данные позволяют заключить, что **Соединения I** оказывает выраженный спазмолитический эффект и применимо для лечения диареи, синдрома раздраженного кишечника, а также других заболеваний связанных с нарушением моторики ЖКТ. По выраженности действия **Соединения I** превосходит действие гиосцина бутилбромида, тримебутина и мебеверина.

Пример 10. Исследование активности **Соединения I** на модели стресс-индуцированной дефекации у крыс

Исследование активности **Соединения I** на модели стресс-индуцированной дефекации было проведено с помощью стандартной методики (Taguchi R., Shikata K., Furuya Y., Hirakawa T., Ino M., Shin K., Shibata H. Selective corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist E2508 reduces restraint stress-induced defecation and visceral pain in rat models // Psychoneuroendocrinology. 2017. P. 110-115).

Крыс в течение 24 часов адаптировали к комнате, в которой проводился эксперимент. Исследование проводилось на сытых крысах. **Соединение I** вводили однократно, внутрижелудочно. Через 1 час крысу пеленали в ткань так, чтобы у нее передние лапы были прижаты к телу. В таком виде крысу помещали в индивидуальную

клетку на решетку и оставляли на 40 минут. Затем взвешивали суммарно весь кал, выделившийся за период наблюдения - 40 минут.

Для всех данных применена описательная статистика: подсчитаны среднее арифметическое значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). С помощью критерия Шапиро-Уилка проверена нормальность распределения полученных в ходе эксперимента значений. В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий использовался анализ 1-way ANOVA (с постанализом Даннета). В случае отличного от нормального распределения для сравнения нескольких групп использовался анализ 1-way ANOVA (с постанализом Тьюки). Различия определялись при 5% уровне достоверности. Результаты исследования приведены в таблице 2.

Результаты исследования показали, что внутрижелудочное введение **Соединения I** дозозависимо уменьшает стресс-индуцированную дефекацию у крыс. Полученные данные позволяют заключить, что **Соединение I** оказывает выраженный спазмолитический эффект и применимо для терапии синдрома раздраженного кишечника, сопровождающегося диареей.

Таблица 2

Влияние **Соединения I** на массу кала на модели стресс-индуцированной дефекации у крыс ($M \pm m$, $n=10$)

Группы	Доза, мг/кг	n	Масса кала, г
Интактные	-	10	0,24±0,05
Контроль	-	10	2,65±0,35*
Соединение I	0,3	10	2,35±0,35*
	1	10	1,43±0,12
	3	10	1,00±0,06&

Примечание:

*- достоверность различия ($P < 0,05$) с интактной группой

& -достоверность различия ($P < 0,05$) с контролем

Пример 11. Исследование активности Соединения I на модели оксазолон-индуцированного воспалительного заболевания кишечника.

Исследование активности **Соединения I** на модели оксазолон-индуцированного воспалительного заболевания кишечника (модель язвенного колита и болезни Крона) было проведено с помощью стандартной методики (Heller F., Fuss I.J., Nieuwenhuis E.E.,

Blumberg R.S., Strober W. Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells // Immunity. 2002. P. 629-638).

Исследование было проведено на самках мышей линии balb/c. Экспериментальным животным в толстую кишку вводили катетер 3,5 F на глубину 3-4 см. Затем животным медленно вводили 150 мкл 1% раствора оксазолон в 50% этаноле в просвет толстой кишки, медленно удаляли катетер и держали мышь в вертикальном положении (вниз головой) в течение 60 с, чтобы избежать вытекания введенного раствора. Экспериментальных животных возвращали в клетки и держали животное в тепле. **Соединение I** вводили внутривентрикулярно, трехкратно: через 1 час, 25 часов и 49 часов после ректального введения оксазолон. Через 72 часа после ректального введения оксазолон проводили макроскопическую оценку повреждения стенок кишечника с помощью балльной шкалы: 0 баллов - нет повреждений, 1 балл - гиперемия, язвы отсутствуют, 2 балла - гиперемия и утолщение кишечной стенки, язвы отсутствуют, 3 балла - одна язва без утолщения стенки кишечника, 4 балла - 2 или более сайта изъязвления или воспаления, 5 баллов - 2 или более серьезных сайтов изъязвления и воспаления или один сайт изъязвления/воспаления, затрагивающий >1 см длины кишечника, 6-10 баллов - повреждение затрагивает >2 см длины кишечника, скор увеличивается на 1 балл на каждый поврежденный 1 см.

Для всех данных применена описательная статистика: подсчитаны среднее арифметическое значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). С помощью критерия Шапиро-Уилка проверена нормальность распределения полученных в ходе эксперимента значений. В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий использовался анализ 1-way ANOVA (с постанализом Даннета). В случае отличного от нормального распределения для сравнения нескольких групп использовался анализ 1-way ANOVA (с постанализом Тьюки). Различия определялись при 5% уровне достоверности. Результаты исследования приведены в таблице 3.

Результаты исследования показали, что на модели воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита и болезни Крона) **Соединение I** при внутривентрикулярном введении оказывает выраженный терапевтический эффект, в частности, уменьшает поражение стенок толстого кишечника до уровня интактных животных. Полученные данные позволяют заключить, что **Соединение I** применимо для терапии болезни Крона и язвенного колита.

Таблица 3

Влияние **Соединения I** на поражение стенок толстого кишечника на модели оксазолон-индуцированного язвенного колита на мышах ($M \pm m$, $n=10$)

Группы	Доза, мг/кг	n	Степень поражения стенок толстого кишечника, баллы
Интактные	-	10	$0,00 \pm 0,00$
Контроль	-	10	$2,00 \pm 0,21^*$
Соединение I	10	10	$2,20 \pm 0,96$
	20	10	$0,00 \pm 0,00 \&$
Преднизолон	10	10	$1,40 \pm 0,37^*$
Примечание: *- достоверность различия ($P < 0,05$) с интактной группой & -достоверность различия ($P < 0,05$) с контролем			

Пример 12. Исследование активности Соединения I на модели острой болевой реакции в ответ на введение горчичного масла у мышей

Исследование активности соединения на модели острой болевой реакции было проведено с помощью стандартной методики (Laird M.A., Martinez-Caro L., Garcia-Nicas E., Cervero F. A new model of visceral pain and referred hyperalgesia in the mouse // J. Pain 92 (2001). P. 335-342).

Исследование проводилось на мышах-самцах balb/c, индивидуальное значение массы которых отклонялось от среднего значения в пределах пола не более чем на $\pm 10\%$. Сначала проводили легкую анестезию мышей (после 24 ч голодания). Затем животным вводили 1%-раствор горчичного масла в физиологическом растворе в ректально на глубину 4 см с помощью катетера 3.5 F. Здоровому контролю вводили растворитель. Через 5 минут после введения горчичного масла производили оценку наличия болевых ощущений у животного (количество лизаний живота, отведений брюшной стенки, деформации нижней части живота к полу, растяжения живота) в течение первых 20 минут. **Соединение I** вводили однократно внутривентрикулярно за 1 час до введения горчичного масла. Полученные данные были проверены с использованием теста Граббса на наличие в выборке наибольшего или наименьшего аномального наблюдения (выброса). Значения, определенные как «вылетающие» в данном тесте, не использовались для дальнейшего анализа. Для всех данных применялась описательная

статистика: подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). С помощью критерия Колмогорова-Смирнова была проверена нормальность распределения полученных в ходе эксперимента значений. В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий использовался критерий Стьюдента (t-тест). В случае отличного от нормального распределения для сравнения нескольких групп использовался критерий Краскела-Уоллиса (с постанализом Данна). Различия определялись при 5% уровне достоверности. Результаты исследования приведены в таблице 4.

Таблица 4

Влияние **Соединения I** на количество болевых ощущений на модели острой болевой реакции в ответ на введение горчичного масла у мышей.

Группы	Индукция патологии	Введение препарата	n	0-20 мин
Интактные -	Физ. раствор.		10	2,2±0,33
Контроль	Горчичное масло 1% в физ. растворе	Однократно внутрижелудочно за 1 час до введения горчичного масла	10	10,4±1,59*
Соединение I (15 мг/кг)			10	2,56±0,78 &
Соединение I (7.5 мг/кг)			10	15,1±1,7*
Соединение I (3 мг/кг)			10	8,56±0,94*
Соединение I (1.5 мг/кг)			10	14,8±3,01*

Примечание:

*- достоверность различия ($P < 0,05$) с интактной группой

& -достоверность различия ($P < 0,05$) с контролем

Введение **Соединения I** снизило до уровня интактных значений количество болевых ощущений, вызванных ректальным введением горчичного масла животным. Полученные данные позволяют заключить, что **Соединение I** оказывают выраженный анальгетический эффект при болевом синдроме в кишечнике и таким образом **Соединение I** применимо для терапии болевой симптоматики при синдроме раздраженного кишечника, язвенном колите, болезни Крона и других заболеваниях ЖКТ.

15 Пример 13. Исследования активности **Соединения I** при ингаляционном введении в модели капсаицинового кашля на морских свинках

Модель капсаицинового кашля реализовали по стандартной методике (Tanaka M., Maruyama K. Mechanisms of Capsaicin- and Citric-Acid-Induced Cough Reflexes in Guinea Pigs // J Pharmacol Sci. 2005. V. 99. P. 77-82). Исследование проводилось на морских

свинках линии Агути, индивидуальное значение массы которых отклонялось от среднего значения в пределах пола не более чем на $\pm 10\%$. Морскую свинку помещали в пластиковую камеру. Для индукции кашля животным ингалировали с помощью небулайзера раствор капсаицина в концентрации 30 мкМ в течение 5 минут. Раствор для

5 ингалиции готовили следующим образом: 1,2 мг капсаицина разводили в 20 мл смеси: 10%-м этаноле и 10%-м твине-80. **Соединение I** вводили однократно, ингалиционно в течение 1 минуты за 15 минут до ингалиции раствора капсаицина. Подсчитывали количество приступов кашля в течение 15 минут после ингалиции капсаицина. Полученные данные были проверены с использованием теста Граббса на наличие в

10 выборке наибольшего или наименьшего аномального наблюдения (выброса). Значения, определенные как «вылетающие» в данном тесте, не использовались для дальнейшего анализа. Для всех данных применялась описательная статистика: подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). С помощью критерия Колмогорова-Смирнова была проверена нормальность распределения полученных в ходе

15 эксперимента значений. В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий использовался критерий Стьюдента (t -тест). В случае отличного от нормального распределения для сравнения нескольких групп использовался критерий Краскела-Уоллиса с постанализом Данна. Различия определялись при 5% уровне достоверности. Результаты исследования приведены в таблице 5.

Таблица 5

Влияние **Соединения I** на количество покашливаний в течение 15 минут на модели капсаицинового кашля на морских свинках при ингалиционном введении за 15 минут до ингалиции раствора капсаицина

Группы	n	Кол-во покашливаний в течение 15 минут от начала ингалиции (опыт)	Торможение кашля (% от контроля)
Интактные	16	0,0 $\pm$ 0,0	-
Контроль (плацебо)	18	15,2 $\pm$ 0,8*	-
Соединение I (0,25 мг/кг)	18	8,1 $\pm$ 0,2*&	46,7

Примечание:

* - достоверность различия ($P < 0,05$) с интактной группой

& -достоверность различия ($P < 0,05$) с контролем

Ингаляционное введение **Соединения I** выраженно снизило количество покашливаний в течение 15 минут после ингаляции капсаицина морским свинкам. Полученные результаты позволяют заключить, что **Соединение I** оказывает выраженное противокашлевое действие.

5 **Пример 14. Исследования активности Соединения I при ингаляционном введении на модели цитратного кашля на морских свинках**

10 Модель цитратного кашля реализовали по стандартной методике (Tanaka M., Maruyama K. Mechanisms of Capsaicin- and Citric-Acid-Induced Cough Reflexes in Guinea Pigs // J Pharmacol Sci. 2005. V. 99. P. 77-82). Исследование проводилось на морских
15 свинках линии Агути, индивидуальное значение массы которых отклонялось от среднего значения в пределах пола не более чем на $\pm 10\%$. Морскую свинку помещали в пластиковую камеру. Для индукции кашля животным ингалировали с помощью небулайзера раствор лимонной кислоты в концентрации 0.4 М в физиологическом растворе в течение 10 минут. **Соединение I** вводили однократно, ингаляционно в
20 течение 1 минуты за 15 минут до ингаляции раствора лимонной кислоты. Подсчитывали количество приступов кашля в течение 10 минут ингаляции лимонной кислоты. Полученные данные были проверены с использованием теста Граббса на наличие в выборке наибольшего или наименьшего аномального наблюдения (выброса). Значения, определенные как «вылетающие» в данном тесте, не использовались для дальнейшего
25 анализа. Для всех данных применялась описательная статистика: подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). С помощью критерия Колмогорова-Смирнова была проверена нормальность распределения полученных в ходе эксперимента значений. В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий использовался критерий Стьюдента (t -тест). В случае отличного от
30 нормального распределения для сравнения нескольких групп использовался критерий Краскела-Уоллиса (с постанализом Данна). Различия определялись при 5% уровне достоверности.

30 Ингаляционное введение **Соединения I** существенно снизило количество покашливаний в течение 10 минут после ингаляции раствора лимонной кислоты морским свинкам. Фармакологический эффект проявлялся уже через 15 минут после введения исследуемого соединения животным.

Таблица 6

Влияние **Соединения I** на количество покашливаний в течение 10 минут на модели цитратного кашля на морских свинках при ингаляционном введении за 15 минут до ингаляции раствора лимонной кислоты

Группы	n	Количество покашливаний в камере во время ингаляции в течение 10 мин	Торможение кашля (% от контроля патологии) в камере
Интактные	10	0,3±0,2	-
Контроль (плацебо)	10	48,8±4*	-
Соединение I (0.25 мг/кг)	10	29,7±2,7*&	39,1

Примечание:

* - достоверность различия ($P < 0,05$) с интактной группой

& -достоверность различия ($P < 0,05$) с контролем

Полученные результаты позволяют заключить, что **Соединение I** оказывает выраженное противокашлевое действие при ингаляционном введении, характеризующееся высокой скоростью наступления эффекта. Таким образом **Соединения I** применимо для терапии кашля, а также других заболеваний дыхательных путей, таких как ХОБЛ, бронхит и астма.

Пример 15. Исследование фармакокинетики и тканевой биодоступности **Соединения I** после перорального введения крысам

Поскольку **Соединения I** является агонистом опиоидных рецепторов, его высокая системная биодоступность и проникновение через гемато-энцефалический барьер потенциально может приводит к развитию побочных эффектов.

Для подтверждения низкой системной доступности **Соединения 1** было проведено исследование фармакокинетики и биодоступности **Соединения 1** после перорального введения крысам в дозе 10 мг/кг. Исследование проводили на 18 самцах крыс линии Вистар. Отбор образцов крови у животных проводили в заданных временных точках в течение 24 часов после введения препарата. Содержание **Соединения 1** в образцах плазмы анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС, предел количественного определения составил 1 нг/мл. Результаты исследования приведены в таблице 7.

Таблица 7

Исследование фармакокинетики и тканевой биодоступности **Соединения I** после перорального введения крысам в дозе 10 мг/кг.

Ткань	n	Максимальная концентрация Соединения I , нг/мл	Средняя концентрация в течении 24 часов, нг/мл
Плазма крови	6	32,6±30,5	5,5
Головной мозг	6	0±0	0,0

Поскольку в ходе in vitro исследований было показано, что **Соединение I** проявляет модулирующее действие на опиоидные и тахикининовые рецепторы в концентрации выше 1 мкМ, можно утверждать, что при системном введении **Соединение I** не будет оказывать никаких токсических эффектов. Более того, при введении в терапевтической дозе **Соединение I** не проникает в головной мозг крыс и не может оказывать каких-либо эффектов на ЦНС животных.

Пример 16. Исследование фармакокинетики и тканевой биодоступности **Соединения I** после перорального введения мышам

Для подтверждения низкой системной доступности **Соединения 1** и оценки тканевой биодоступности **Соединения 1** при пероральном введении было проведено исследование фармакокинетики и биодоступности **Соединения 1** после перорального введения мышам в дозе 10 мг/кг. Отбор образцов крови у животных проводили в заданных временных точках течение 24 часов после введения препарата. Содержание **Соединения 1** в образцах плазмы анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС, предел количественного определения составил 1 нг/мл. Результаты исследования приведены в таблице 8.

Таблица 8

Исследование фармакокинетики и тканевой биодоступности **Соединения I** после перорального введения мышам в дозе 10 мг/кг.

Ткань	n	Максимальная концентрация Соединения I , нг/мл	Средняя концентрация Соединения I в течении 24 часов, нг/мл
Плазма крови	6	14,2	0,8
Головной мозг	6	8,62	1,5

Спинной мозг	6	96	11
Лимфатические узлы	6	81	9
Сердце	6	32	3
Мышцы	6	86	9
Желудок	6	34053	1853
Тонкий кишечник	6	5949	1331
Толстый кишечник	6	5299	989

Поскольку в ходе *in vitro* исследований было показано, что **Соединение I** проявляет модулирующее действие на опиоидные и тахикининовые рецепторы в концентрации выше 1 мкМ (т.е. более 300 нг/мл), можно утверждать, что при пероральном введении **Соединение I** будет оказывать фармакологическое действие только рецепторы расположенные в тканях желудочно-кишечного тракта. Более того, средняя концентрация вещества в головном мозге примерно на три порядка ниже минимальной действующей концентрации.

Пример 17. Исследование влияния Соединения I на функциональное состояние центральной нервной системы мышей

Для окончательного подтверждения безопасности **Соединение I** при пероральном введении было проведено исследование влияния **Соединения I** на функциональное состояние центральной нервной системы мышей в тесте открытое поле. Тест «Открытое поле» заключается в оценке двигательной и исследовательской активности, ориентировочной реакции и эмоциональной реактивности при регистрации спонтанного поведения животных. Исследование выполнено согласно стандартной методике (Буреш Я., Бурешова О., Джозеф П.Хьюстон. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения, Москва, 1991 г. С.119-122).

Исследование проводилось на мышах-самцах линии *balb/c*, индивидуальное значение массы которых отклонялось от среднего значения в пределах пола не более чем на $\pm 10\%$.

Соединение I вводили однократно, внутривентрикулярно. Оценка влияния на центральную нервную систему проводилась через 2 часа после введения **Соединения I** при исследовании ориентировочно-исследовательского поведения мышей в "открытом поле". Экспериментальная установка "открытое поле" представляла собой камеру размером 100×100×60 см, с квадратным полом и стенками белого цвета. Пол камеры разделен на 16 квадратов, в каждом квадрате - круглое отверстие диаметром 6 см. Сверху

камера освещена электрической лампой накаливания мощностью 100 Ватт, расположенной на высоте 1 м от пола камеры. Животное было помещено в один из углов камеры, и в течение 15 минут регистрировали количество пересеченных им горизонтальных квадратов (горизонтальная активность), вставаний на задние лапы 5 (вертикальная активность), умываний (груминг), актов дефекаций по количеству фекальных шариков. Затем вычисляли общую двигательную активность, которую рассчитывали как сумму пересеченных горизонтальных квадратов, вставаний на задние лапы и умываний.

Полученные данные были проверены с использованием теста Граббса на наличие 10 в выборке наибольшего или наименьшего аномального наблюдения (выброса). Значения, определенные как «вылетающие» в данном тесте, не использовались для дальнейшего анализа. Для всех данных применялась описательная статистика: подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). С помощью критерия Колмогорова-Смирнова была проверена нормальность распределения полученных в ходе 15 эксперимента значений. В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий использовался критерий Стьюдента (t -тест). В случае отличного от нормального распределения для сравнения нескольких групп использовался критерий Краскела-Уоллиса с постанализом Данна. Различия определялись при 5% уровне достоверности. Результаты исследования приведены в таблице 9.

20 **Соединение I** при внутрижелудочном введении не обладало токсическим влиянием на показатели ориентировочно-исследовательского поведения у мышей в тесте «открытое поле», о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых отличий между показателями опытных и контрольных групп животных.

Таблица 9

Влияние Соединения I на функциональное состояние центральной нервной системы мышей в тесте «открытое поле» при внутримышечном введении за 2 часа до проведения теста

Группа	n	Количество пересеченных квадратов течение 15 минут (горизонтальная активность)	Количество вставаний на задние лапы в течение 15 минут (вертикальная активность)	Количество умываний в течение 15 минут (груминг)	Общая двигательная активность в течение 15 минут	Количество актов дефекаций течение 15 минут
Интактные	10	446,4±19,4	72,5±2,9	7,0±2,2	525,9±20,0	0,5±0,3
Контроль	10	443,3±15,6	67,1±3,5	8,0±1,5	518,4±15,3	0,2±0,1
Соединение I (0,75 мг/кг)	10	468,5±13,0	69,9±4,3	7,2±1,4	545,6±16,5	0,2±0,1
Соединение I (1,5 мг/кг)	10	414,2±24,1	63,0±4,2	8,5±1,6	485,7±24,8	1,6±0,6
Соединение I (2,5 мг/кг)	10	459,5±19,0	72,8±3,5	8,6±1,6	540,9±18,0	0,0±0,0
Соединение I (5 мг/кг)	10	480,6±22,1	71,7±4,4	2,3±1,0	554,6±23,9	1,5±0,2
Соединение I (10 мг/кг)	10	449,2±15,6	66,1±3,3	6,8±1,3	522,1±16,5	0,0±0,0
Соединение I (20 мг/кг)	10	479,4±29,3	64,9±4,0	6,2±1,3	545,5±30,4	0,0±0,0
Соединение I (30 мг/кг)	10	448,4±16,4	69,0±3,8	5,9±1,4	523,3±16,6	0,0±0,0

Пример 18. Исследование острой токсичности Соединения I при однократном внутрижелудочном введении

Исследование острой токсичности выполнено на 24 крысах самцах и 24 крысах самках, а также на 24 мышах самцах и 24 мышах самках. Перед введением **Соединения I** регистрировали массу тела животных, после введения в течение 1 часа наблюдали за состоянием экспериментальных животных. Далее в течение 14 суток после введения субстанции ежедневно регистрировали массу тела крыс и мышей и проводили осмотр с целью выявления случаев гибели и отклонений от нормы в состоянии животных.

Соединение I вводили крысам и мышам внутрижелудочно в дозе 5000 мг/кг, внутрибрюшинно – в дозе 2000 мг/кг. Контрольные группы (самки и самцы) получали растворитель (0,1%-й раствор твин-80 в воде). Дозу 2000 мг/кг внутрибрюшинно вводили за 2 раза с интервалом в 15 минут в связи с плохой растворимостью соединения.

Максимально возможные вводимые самцам и самкам крыс и мышей дозы **Соединения I** внутрижелудочно 5000 мг/кг и внутрибрюшинно 2000 мг/кг не вызывали гибели животных. Показано, что при внутрижелудочном введении **Соединения I** в дозе 5000 мг/кг и при внутрибрюшинном введении в дозе 2000 мг/кг наблюдается отставание в приросте массы тела, как у самцов, так и у самок мышей и крыс. Отличий в спонтанном поведении, ответах на вызванные реакции подопытных животных относительно группы контроля не наблюдалось. На основании полученных данных **Соединение I** является умеренно токсичным соединением и относится к III классу токсичности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

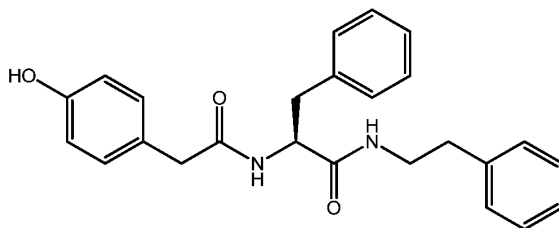
Таким образом, в ходе проведенных исследований было показано, что **Соединение 1** является модулятором опиоидных и тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8. Действие на данные терапевтические мишени позволяет **Соединению 1** оказывать выраженный терапевтический эффект в моделях кашля, абдоминальной боли, воспалительных и функциональных заболеваний кишечника. Низкая системная биодоступности и отсутствие проникновения в головной мозг, позволяет исключить возникновение побочных эффектов, которые могли бы иметь место при системном применении подобного мультитаргетного средства.

Несмотря на то, что изобретение описано со ссылкой на раскрываемые варианты воплощения, для специалистов в данной области должно быть очевидно, что конкретные подробно описанные эксперименты приведены лишь в целях иллюстрирования настоящего изобретения, и их не следует рассматривать как каким-либо образом

ограничивающие объем изобретения. Должно быть понятно, что возможно осуществление различных модификаций без отступления от сути настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение 2-фенилэтиламид N-(p-гидроксифенилацетил)фенилаланина формулы



или его аддукта, гидрата или сольвата в качестве агониста опиоидных рецепторов, антагониста тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8

2. Применение соединения, определенного в п.1, для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью опиоидных и тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8

3. Способ получения соединения по п.1, включающий проведение реакции между (S)-метил 2-(2-(4-гидроксифенил)ацетомидо)-3-фенилпропаноатом и фенилэтиламином с использованием конденсирующего агента в среде ацетонитрила.

4. Агонист опиоидных рецепторов, антагонист тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8, представляющий собой соединение по п.1.

5. Фармацевтическая композиция для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью опиоидных и тахикининовых рецепторов и ионных каналов TRPV1 и TRPM8, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, определенного в п.1, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, где расстройство, связанное с активностью опиоидных и тахикининовых рецепторов, представляет собой кашель, астму, ХОБЛ, бронхит, ринит, диарею, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, колит, псориаз, чесотку, атопический дерматит и/или зуд.

7. Применение соединения, определенного в п.1, для получения фармацевтической композиции по п.5.

8. Способ предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью опиоидных и тахикининовых рецепторов или ионных каналов TRPV1 и TRPM8, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции по п.5.

9. Способ предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью опиоидных и тахикининовых рецепторов или ионных каналов TRPV1 и TRPM8, у

субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, определенного в п.1, указанному субъекту.

10. Способ предупреждения и/или лечения кашля, астмы, ХОБЛ, бронхита, ринита, диареи, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, колита, псориаза, атопического дерматита, почесухи и/или зуда, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, определенного в п.1, указанному субъекту.

11. Применения соединения, определенного в п.1, для получения лекарственного средства.

12. Применение по п.11, где лекарственное средство используют для предупреждения и/или лечения расстройства, связанного с активностью опиоидных и тахикининовых рецепторов или ионных каналов TRPV1 и TRPM8.

13. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, определенного в п. 1, и один или несколько других дополнительных терапевтических агентов.

14. Комбинация по п.13, где другой дополнительный терапевтический агент выбирают из средства тормозящего кашлевой рефлекс, муколитического средства, мукорегуляторного средства, отхаркивающего средства, антибиотика, НПВС или обезболивающего средства.