

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201890590** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.07.31

(22) Дата подачи заявки
2016.08.26

(51) Int. Cl. **C07D 495/04** (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

**(54) ПРОНИКАЮЩЕЕ В МОЗГ ПРОИЗВОДНОЕ ОКСИМА ХРОМОНА ДЛЯ ТЕРАПИИ
ЛЕВОДОПА-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСКИНЕЗИИ**

(31) РСТ/ЕР2015/069601; 15188368.3

(32) 2015.08.27; 2015.10.05

(33) ЕР

(86) РСТ/ЕР2016/070175

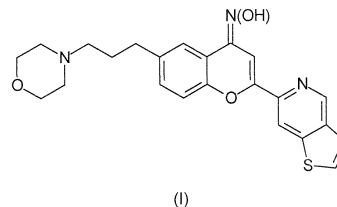
(87) WO 2017/032874 2017.03.02

(71) Заявитель:
**ПРЕКСТОН ТЕРАПЬЮТИКС СА
(СН)**

(72) Изобретатель:
**Шарвен Дельфин, Конке Франсуа
(FR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном изобретении представлено производное оксима хромона формулы (I), которое является модулятором рецепторов нервной системы, чувствительных к нейровозбуждающему глутамату аминокислоты, и представляет преимущественно высокое экспонирование мозга при пероральном введении, для лечения или профилактики леводопа-индуцированной дискинезии. В данном изобретении также представлена улучшенная терапия болезни Паркинсона с применением производного оксима хромона формулы (I) в сочетании с леводопой.



A1

201890590

201890590

A1

ПРОНИКАЮЩЕЕ В МОЗГ ПРОИЗВОДНОЕ ОКСИМА ХРОМОНА ДЛЯ ТЕРАПИИ ЛЕВОДОПА-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИСКИНЕЗИИ

В настоящем изобретении предложено новое производное оксима хромона формулы (I), описанное и определенное ниже, которое является модулятором рецепторов нервной системы, восприимчивых к нейровозбуждающей аминокислоте глутамату и обеспечивает выгодное высокое экспонирование мозга после перорального введения, для лечения или профилактики леводопа-индуцированной дискинезии. В данном изобретении также представлена улучшенная терапия болезни Паркинсона с применением производного оксима хромона формулы (I) в сочетании с леводопой.

Известно, что глутамат принимает участие во множестве нервных функций. Поэтому важную роль приписывают глутаматергическим рецепторам, в частности, в том, что касается состояния нервных импульсов, синаптической пластичности, развития нервной системы, обучаемости и памяти.

Глутамат также является эндогенным нейротоксином, ответственным за гибель нейронов, наблюдающуюся после ишемии, гипоксии, эпилептических припадков или травматических поражений мозга. Поэтому рецепторы глутамата четко признаются участвующими в различных расстройствах нервной системы и в нейродегенеративных заболеваниях.

Глутаматергическая система включает рецепторы глутамата и транспортеры, также как ферменты метаболизма глутамата. Были охарактеризованы два основных типа глутаматергических рецепторов: ионотропные (iGluRs) и метаботропные (mGluRs) рецепторы. Ионотропные рецепторы глутамата были идентифицированы на основании их фармакологии и затем на основании молекулярной биологии. Семейство iGluR включает NMDA (N-метил-D-аспартат), AMPA (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту) и подсемейство каинатных рецепторов, названия для химического агониста, который селективно связывается с членами подсемейства. iGluRs представляют собой потенциалозависимые ионные каналы, которые обеспечивают приток катионов после

глутаматного связывания. Они непосредственно отвечают за создание потенциалов действия, они инициируют нейропластические изменения в ЦНС и ответственны за многие заболевания, включая хроническую боль. Метаботропные рецепторы глутамата представляют собой семейство, состоящее из семи трансмембранных доменов G-белок-связанных рецепторов (GPCR). До сих пор было идентифицировано восемь подтипов mGluR (mGluR1-mGluR8) и их подразделили на три группы (I-III) на основании гомологии последовательностей, механизма трансдукции и фармакологического профиля. mGluRs принадлежат семейству 3 суперсемейства GPCR, и как таковые, они характеризуются большим внеклеточным аминоконцевым доменом, в котором расположен сайт связывания глутамата. mGluRs локализованы по всей нервной системе (центральной и периферической), и было показано, что они играют роль в гомеостазе во многих системах органов. Было обнаружено, что они играют важную роль, в частности, в индуцировании длительного потенцирования (LTP) и длительной депрессии (LTD) синаптической передачи, в регулировании барорецепторных рефлексов, пространственном обучении, моторном научении, профессиональной и кинетической интеграции, и также считают, что они принимают участие в острых или хронических дегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона, леводопамин-индуцированная дискинезия, болезнь Альцгеймера, амиотрофический латеральный склероз, спиноцеребеллярная атаксия, эпилепсия или болезнь Хантингтона, также как в нейropsychиатрических расстройствах, таких как беспокойство, депрессия, расстройство аутистического спектра, пост-травматические стрессовые расстройства и шизофрения.

Таким образом, было четко продемонстрировано, что, глутаматергические схемы участвуют в физиопатологию ряда повреждений и поражений нейронов. Многие расстройства нервной системы, включая эпилепсию и хронические или острые дегенеративные процессы, такие, как например, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и амиотрофический латеральный склероз (Mattson MP., *Neuromolecular Med.*, 3(2), 65-94, 2003), но также СПИД-индуцированная деменция,

рассеянный склероз, спинально-мышечная атрофия, ретинопатия, удар, ишемия, гипоксия, гипогликемию и различные травматические поражения мозга, включают гибель клеток нейронов, вызванную нарушенными уровнями глутамата. Было также показано, что индуцированная лекарственными средствами нейротоксичность, например, нейротоксические эффекты метамфетамина (МЕТН) на стриарные допаминергические нейроны, может быть действительно медиирована избыточной стимуляцией рецепторов глутамата (Stephans SE and Yamamoto BK, *Synapse* 17(3), 203-9, 1994). Антидепрессантные и подобные анксиолитическим эффекты соединений, воздействующих на глутамат, также наблюдались на мышцах, предполагая, что глутаматергическая трансмиссия задействована в патофизиологии аффективных расстройств, таких как депрессия, биполярное расстройство, шизофрения, беспокойство, расстройства аутистического спектра и других нарушений нервно-психического развития (Palucha A et al., *Pharmacol. Ther.* 115(1), 116-47, 2007; Cryan JF et al., *Eur. J. Neurosci.* 17(11), 2409-17, 2003; Conn PJ et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 30(1), 25-31, 2009; Nurnberger JI et al., *JAMA Psychiatry* 71:657-664, 2014; Narayanan B et al., *Transl Psychiatry* 5:e588, 2015; Chiocchetti AG et al., *J. Neural Transm.* 121(9):1081-106, 2014; Soto D. et al., *Commun Integr. Biol.* 7(1):e27887, 2014). Соответственно, любое соединение, способное модулировать глутаматергическую передачу сигнала или функцию будет представлять собой перспективное терапевтическое соединение для лечения многих расстройств нервной системы.

Кроме того, соединения, модулирующие уровни глутамата или передачу сигнала, могут представлять большую терапевтическую ценность для лечения эпилепсии и/или расстройств, которые прямо не медиированы уровнями глутамата и/или нарушением функций рецепторов глутамата, но на которые можно влиять, изменяя уровни глутамата или передачу сигнала.

Аминокислота L-глутамат (в описании именуемая просто как глутамат) представляет собой основной возбуждающий нейротрансмиттер центральной и периферической нервной системы млекопитающих (ЦНС и ПНС, соответственно). Она принимает участие

во всех функциях нервной системы и воздействует на развитие нервной системы на всех стадиях, начиная с миграции, дифференциации и гибели нейронов до образования и удаления синапсов. Глутамат повсеместно распределен в высоких концентрациях в нервной системе и вовлечен практически во все физиологические функции, такие как обучение и память, двигательный контроль, развитие синаптической пластичности, сенсорные восприятия, зрение, дыхание и регулирование сердечнососудистой деятельности (Meldrum, 2000). Известно, что нарушения в глутаматергической системе вызывают нейротоксичность и другие вредные воздействия на нейротрансмиссию, нейроэнергетику и жизнеспособность клеток. Соответственно, было проведено значительное число исследований, чтобы исследовать потенциальные связи между глутаматергической системой и неврологическими или психиатрическими расстройствами.

Глутамат действует через два класса рецепторов (Bräuner-Osborne H et al., *J. Med. Chem.* 43(14), 2609-45, 2000). Первый класс рецепторов глутамата непосредственно связан с раскрытием катионных каналов в клеточной мембране нейронов. Поэтому их называют ионотропными рецепторами глутамата (iGluRs). iGluRs подразделяют на три подтипа, которые называют в соответствии с их селективными агонистами: N-метил-D-аспаратом (NMDA), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислотой (AMPA) и каинатом (KA). Второй класс рецепторов глутамата состоит из G-белок-сопряженных рецепторов (GPCRs), называемых метаботропными рецепторами глутамата (mGluRs). Указанные mGluRs локализованы как пре-, так и постсинаптически. Они сопряжены с множеством вторичных систем мессенджеров, и их роль состоит в регулировке активности ионных каналов или ферментов, продуцирующих вторичные мессенджеры за счет связывания G-белков с GTP (Conn PJ и Pin JP., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 37, 205-37, 1997). Хотя обычно они непосредственно не участвуют в быстрой синаптической передаче, mGluRs модулируют эффективность синапсов за счет регулирования или постсинаптических каналов и их рецепторов, или пре-синаптического высвобождения или повторного захвата

глутамата. Поэтому mGluRs играют важную роль в различных психологических процессах, таких как длительное потенцирование (LTP) и длительная депрессия (LTD) синаптической передачи, регулирование барорецептивных рефлексов, пространственное обучение, моторное научение, и постуральная и кинетическая интеграция.

К настоящему времени восемь mGluRs были клонированы и классифицированы на три группы в соответствии с их гомологией последовательностей, фармакологическими свойствами и механизмами передачи сигналов. Группа I включает mGluR1 и mGluR5, группа II включает mGluR2 и mGluR3 и группа III включает mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8 (Pin JP и Acher F., *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.*, 1(3), 297-317, 2002; Schoepp DD et al., *Neuropharmacology*, 38(10), 1431-76, 1999).

mGluR лиганды/модуляторы можно подразделить на два семейства в зависимости от их сайтов взаимодействия с рецепторами (см. Bräuner-Osborne H et al., *J. Med. Chem.* 43(14), 2609-45, 2000 для обзора). Первое семейство состоит из ортостерических лигандов (или конкурирующих лигандов), способных взаимодействовать с глутамат-связывающим сайтом mGluRs, который локализован в большой внеклеточной N-терминальной части рецептора (около 560 аминокислот). Примерами ортостерических лигандов являются S-DHPG или LY-367385 для mGluRs группы I, LY-354740 или (2R-4R)-APDC для mGluRs группы II и ACPT-I или L-AP4 для mGluRs группы III. Второе семейство mGluRs лигандов состоит из аллостерических лигандов/модуляторов, которые взаимодействуют с сайтами, отличающимися от внеклеточных активных сайтов рецептора (см. Bridges TM et al., *ACS Chem Biol*, 3(9), 530-41, 2008 для обзора). Их действие приводит к модуляции эффектов, индуцированных эндогенным лигандом глутаматом. Примерами таких аллостерических модуляторов являются Ro-674853, MPEP или JNJ16259685 для mGluRs группы I и CBiPES, LY181837 или LY487379 для mGluRs группы II.

Примеры аллостерических модуляторов были описаны для mGluR подтипа 4 (mGluR4). PHCCC, MPEP и SIB1893 (Maj M et al., *Neuropharmacology*, 45(7), 895-903, 2003; Mathiesen JM et al.,

Br. J. Pharmacol. 138(6), 1026-30, 2003) были первыми, описанными в 2003. Позднее в литературе появились сообщения о более эффективных позитивных аллостерических модуляторах (Niswender CM et al., *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008; Niswender CM et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18(20), 5626-30, 2008; Williams R et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19(3), 962-6, 2009; Engers DW et al., *J. Med. Chem.* May 27 2009) и в двух патентных публикациях, раскрывающих семейства амидо и гетероароматических соединений (WO 2009/010454 и WO 2009/010455).

Многочисленные исследования уже раскрыли потенциальное применение mGluR модуляторов для нейропротекции (см. Bruno V et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21(9), 1013-33, 2001 для обзора). Например, антагонисты mGluRs группы I демонстрируют интересные результаты в животных моделях беспокойства и пост-ишемических поражений (Pilc A et al., *Neuropharmacology*, 43(2), 181-7, 2002; Meli E et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 73(2), 439-46, 2002), агонисты mGluRs группы II демонстрируют хорошие результаты в животных моделях болезни Паркинсона и беспокойства (Konieczny J et al., *Naunyn-Schmiedberg Arch. Pharmacol.*, 358(4), 500-2, 1998).

Модуляторы mGluR группы III демонстрируют положительные результаты в нескольких животных моделях шизофрении (Palucha-Poniewiera A et al., *Neuropharmacology*, 55(4), 517-24, 2008) и хронической боли (Goudet C et al., *Pain*, 137(1), 112-24, 2008; Zhang HM et al., *Neuroscience*, 158(2), 875-84, 2009).

Было также показано, что mGluR группы III проявляют эксайтотоксические действия гомоцистеина и гомоцистеиновой кислоты, внося свой вклад в патологию нейронов и старение иммунной системы, которые наблюдаются при болезни Альцгеймера (Boldyrev AA и Johnson P, *J. Alzheimers Dis.* 11(2), 219-28, 2007).

Кроме того, модуляторы mGluR группы III демонстрируют обнадеживающие результаты в животных моделях болезни Паркинсона и нейродегенерации (Conn PJ et al., *Nat. Rev. Neuroscience*, 6(10), 787-98, 2005 для обзора; Vernon AC et al., *J. Pharmacol.*

Exp. Ther., 320(1), 397-409, 2007; Lopez S et al., *Neuropharmacology*, 55(4), 483-90, 2008; Vernon AC et al., *Neuroreport*, 19(4), 475-8, 2008; Williams CJ et al., *J. Neurochem.*, 129(1), 4-20, 2014 для обзора). Дополнительно было продемонстрировано с селективными лигандами, что подтипом mGluR, который участвует в таких антипаркинсонических и нейропротекторных эффектах, является mGluR4 (Marino MJ et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100(23), 13668-73, 2003; Battaglia G et al., *J. Neurosci.* 26(27), 7222-9, 2006; Niswender CM et al., *Mol. Pharmacol.* 74(5), 1345-58, 2008).

Было также показано, что модуляторы mGluR4 проявляют анксиолитическую активность (Stachowicz K et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 498(1-3), 153-6, 2004) и обладают антидепрессивными свойствами (Palucha A et al., *Neuropharmacology* 46(2), 151-9, 2004; Klak K et al., *Amino Acids* 32(2), 169-72, 2006).

Недавно было показано, что положительный аллостерический модулятор mGluR4, VU0155041, облегчает аутистически-подобный синдром у мышей с отсутствием Mu опиоидного рецептора, новой животной модели расстройств аутистического спектра (Becker JA et al., *Neuropsychopharmacology* 39(9):2049-60, 2014). Поэтому модуляторы mGluR4 могут играть потенциальную роль для лечения РАС.

Кроме того, было также показано, что mGluR4 участвуют в ингибировании секреции глюкагона (Uehara S., *Diabetes* 53(4), 998-1006, 2004). Поэтому, ортостерические или позитивные аллостерические модуляторы mGluR4 обладают потенциалом лечения диабета 2 типа за счет их гипогликемического действия.

Кроме того, было показано, что mGluR4 экспрессируются в клеточной линии рака простаты (Pessimissis N et al., *Anticancer Res.* 29(1), 371-7, 2009) или колоректальной карциномы (Chang HJ et al., *Clin. Cancer Res.* 11(9), 3288-95, 2005) и было показано, что их активация за счет RHCCS ингибирует рост медуллобластомы (Iacovelli L et al., *J. Neurosci.* 26(32) 8388-97, 2006). mGluR4 модуляторы могут поэтому обладать потенциалом для лечения раковых заболеваний.

И наконец, было показано, что рецепторы вкуса глутамата

натрия, экспрессируемые в тканях вкуса, являются вариантами mGluR4 рецептора (Eschle ВК., *Neuroscience*, 155(2), 522-9, 2008). Как следствие, mGluR4 модуляторы можно также использовать как вкусовые агенты, ароматизаторы, усилители вкуса или пищевые добавки.

Полученные из хромона ядерные структуры для фармацевтически активных соединений были раскрыты в патентной заявке WO 2004/092154. В этой последней заявке они раскрыты как ингибиторы протеинкиназ.

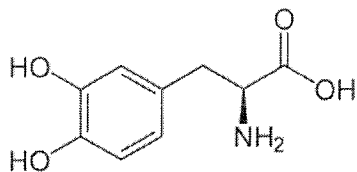
ЕР А 0 787723 относится к определенным производным циклопропахроменкарбоновой кислоты, которые, как считают, обладают mGluR антагонистической активностью.

Новый класс лигандов метаботропных рецепторов глутамата раскрыт в WO 2011/051478. Производные оксима хромона, представленные в указанном документе, представляют собой высокоэффективные модуляторы mGluRs, в частности, позитивные аллостерические модуляторы mGluR4, и могут с успехом использоваться в качестве фармацевтических средств, в частности, при лечении или для профилактики острых и хронических неврологических и/или психиатрических расстройств.

Недавно было неожиданно обнаружено, что новые производные оксима хромона из класса соединений, раскрытых в WO 2011/051478, не только демонстрируют эффективную активность как позитивные аллостерические модуляторы mGluRs, но также обладают крайне выгодными фармакокинетическими свойствами (неопубликованная заявка на Европейский патент ЕР 14 18 2468.0). В частности, было обнаружено, что такое новое соединение формулы (I), как представлено далее, демонстрирует улучшенное экспонирование мозга после перорального введения по сравнению с соединениями, раскрытыми в WO 2011/051478, что делает его очень подходящим в качестве лекарственного средства против неврологических расстройств, включая болезнь Паркинсона.

Лечение болезни Паркинсона (БП) в корне изменилось в результате разработки леводопа (т.е. L-3,4-дигидроксифенилаланина; также называемого "L-ДОПА"), который

является золотым стандартом для лечения болезни Паркинсона с 1956 и приносит пользу практически всем пациентам с БП. Даже в настоящее время он все еще является лучшим выбором препарата для лечения, особенно на поздних стадиях БП.



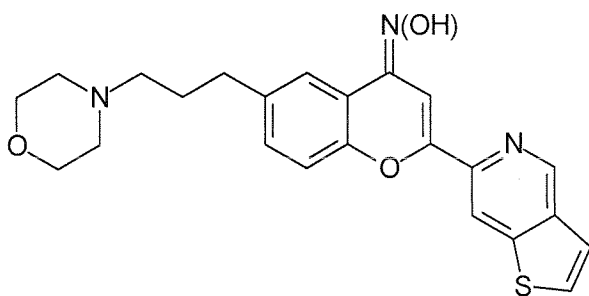
(леводопа)

Основным недостатком терапии леводопа, однако, является развитие леводопа-индуцированной дискинезии (также называемой "L-ДОПА-индуцированная дискинезия" или "LID"), которая является побочным эффектом лечения леводопа, особенно после постоянного введения леводопа, и вызывает тяжелую форму инвалидности у пораженных пациентов (Thanvi B et al., *Postgrad Med J.* 2007;83(980):384-8; Fahn S. *Ann Neurol.* 2000;47 (4 Suppl 1):S2-11; Brotchie JM et al. *J Neural Transm.* 2005;112(3):359-91; и Fox SH & Brotchie JM (eds.), *Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease*, Springer London, 2014). Леводопа-индуцированная дискинезия возникает у более 50% пациентов с БП через 5-10 лет лечения леводопа (Obeso JA et al. *Neurology.* 2000;55(11 Suppl 4):S13-23) и поражает практически всех пациентов, лечимых леводопа, в некоторый момент в течение курса лечения (Rascol O et al. *Mov Disord.* 2015;30(11):1451-60). Хотя были предприняты различные попытки управлять леводопа-индуцированной дискинезией (Del Sorbo F et al. *J Neurol.* 2008;255 Suppl 4:32-41; Tambasco N et al., *Parkinsons Dis.* 2012;2012:745947; Thanvi B et al., там же; and Rascol O et al., там же), это расстройство все еще является изнурительным для множества пациентов, получающих терапию леводопа. Поэтому, и потому что 86% пациентов с БП во всем мире в настоящее время получают лечение леводопа, все еще существует срочная и неудовлетворенная клиническая потребность в новых и улучшенных терапиях леводопа-индуцированной дискинезии.

В контексте данного изобретения было неожиданно обнаружено, что соединение формулы (I), описанное и определено ниже,

является высоко эффективным для профилактики и/или лечения леводопа-индуцированной дискинезии, что также продемонстрировано на модели МРТР обезьян (см. примеры 3 и 5). Таким образом, данное изобретение решает проблему получения новых и эффективных средств для терапевтического вмешательства в леводопа-индуцированную дискинезию. Более того, данное изобретение также решает проблему получения улучшенной терапии болезни Паркинсона, имея особенно преимущественный профиль побочного действия (см. примеры 3 и 4). Соединение формулы (I) в соответствии с данным изобретением также показывает преимущественные фармакокинетические свойства, особенно в том, что касается проникновения в мозг (см. пример 2).

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям следующей формулы (I):



(I)

или к их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, для применения в лечении или профилактике леводопа-индуцированной дискинезии. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем для применения в лечении или профилактике леводопа-индуцированной дискинезии. В рассматриваемом описании соединение формулы (I) также именуется как "PXT002331".

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению оксиму 6-(3-морфолин-4-илпропил)-2-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-4-она или к его фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, или к фармацевтической композиции, содержащей любое из указанных выше

веществ в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем, для применения в лечении или профилактике леводопа-индуцированной дискинезии.

Данное изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики леводопа-индуцированной дискинезии. Более того, в изобретении представлен способ лечения или профилактики леводопа-индуцированной дискинезии, где способ включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, или фармацевтической композиции, содержащей любое из представленных выше веществ, в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем, пациенту, нуждающемуся в таковом (предпочтительно, млекопитающему, и более предпочтительно, человеку). Изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, или фармацевтической композиции, содержащей любое из представленных выше веществ, в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем, для применения в лечении или профилактике леводопа-индуцированной дискинезии через оказание антидискинетического действия.

Кроме того, данное изобретение относится к лечению или профилактике болезни Паркинсона, с применением соединения формулы (I) в сочетании с леводопой. Такой терапевтический подход является особенно преимущественным, так как он позволяет предотвратить или снизить леводопа-индуцированную дискинезию, которая возникает как побочный эффект лечения леводопой, что также продемонстрировано в примере 5. Объединенное введение соединения формулы (I) с леводопой также позволяет вводить более низкие дозы леводопы, при этом получая действие, сравнимое с действием более высоких доз только леводопы (см. пример 3), что также вносит вклад в преимущественно улучшенный профиль побочного действия такого терапевтического сочетания, включая подавление или ослабление леводопа-индуцированной дискинезии. Еще, соединение формулы (I) не только позволяет вводить пониженные дозы леводопы, но также само обладает мощным

антидискинетическим действием (см. пример 5), что делает это соединение крайне предпочтительным для лечения или профилактики болезни Паркинсона в сочетании с леводопой.

Данное изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, для применения в лечении или профилактике болезни Паркинсона, где указанное соединение вводят в сочетании с леводопой или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством. Также, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем, для применения в лечении или профилактике болезни Паркинсона, где указанную фармацевтическую композицию вводят в сочетании с леводопой или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

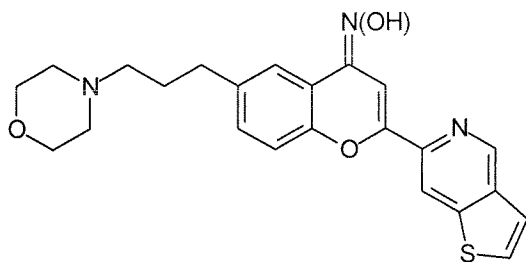
Изобретение также относится к леводопой или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, для применения в лечении или профилактике болезни Паркинсона, где указанный леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят в сочетании с соединением формулы (I) в соответствии с данным изобретением или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей леводопой или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, и фармацевтически приемлемый наполнитель, для применения в лечении или профилактике болезни Паркинсона, где фармацевтическую композицию вводят в сочетании с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

Кроме того, в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция для применения в лечении или профилактике болезни Паркинсона, где фармацевтическая композиция содержит: (i) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; (ii) леводопой или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; и (iii)

фармацевтически приемлемый наполнитель.

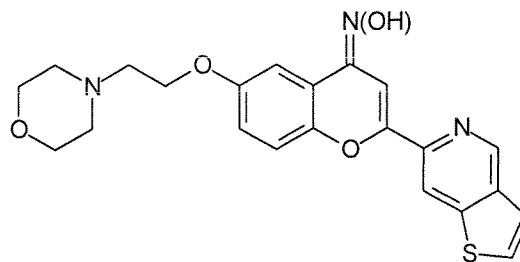
Данное изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства для получения лекарственного средства для лечения или профилактики болезни Паркинсона, где указанное лекарственное средство вводят в сочетании с леводопой или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством. Изобретение также относится к применению леводопы или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства для получения лекарственного средства для лечения или профилактики болезни Паркинсона, где указанное лекарственное средство вводят в сочетании с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством. Кроме того, в изобретении представлен способ лечения или профилактики болезни Паркинсона, где способ включает введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства в сочетании с леводопой или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством, пациенту, нуждающемуся в таковом (предпочтительно, млекопитающему, и более предпочтительно, человеку).

Было обнаружено, что соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением практически сохраняет эффективную терапевтическую активность структурно родственного соединения в соответствии с примером 127 WO 2011/051478, хотя, неожиданно, демонстрирует улучшенные фармакокинетические характеристики, и, в частности, значительно улучшенное экспонирование мозга, что также продемонстрировано в примере 2.



Соединение формулы (I)

("PXT002331")



Пример 127 WO 2011/051478

("PXT001858")

Эффективность в отношении

Эффективность в отношении

mGluR4: $pEC_{50}=7,12$ mGluR4: $pEC_{50}=7,44$ $AUC_{(0-inf)}$ мозга ($\mu\text{нг/г}$) (10 $AUC_{(0-inf)}$ мозга ($\mu\text{нг/г}$) (10 $\text{мг/кг п.о.})=2713$ $\text{мг/кг п.о.})=838$ Отношение мозг/плазма ($T=1,5$

Отношение мозг/плазма

 $\mu)=6,5$ $(T=1,5 \mu)=2,0$

Указанные усовершенствованные фармакокинетические характеристики делают соединение формулы (I) крайне выгодным в качестве фармацевтического средства, в частности, в роли фармацевтического пенетранта в мозг. В соответствии с таким выигрышным фармакокинетическим профилем было показано, что соединение формулы (I) обладает эффективной антипаркинсонической активностью в модели MPTP на макаках болезни Паркинсона, в частности, при дозах, которые ниже или равны 25 мг/кг при пероральном введении, что подробно раскрыто в примере 3.

В соответствии с настоящим изобретением соединение формулы (I) можно использовать в качестве модулятора проницаемости мозга mGluRs нервной системы, в частности, в качестве позитивного аллостерического модулятора проницаемости мозга mGluR4.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства в комбинации с фармацевтически приемлемым наполнителем. Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или к его фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам для использования в качестве лекарственного средства.

Леводопа-индуцированная дискинезия является распознанным и отдельным патологическим состоянием, которое вызывается длительным воздействием леводопа. Дискинезия может возникать на пике действия леводопа, в начале и в конце дозы и между дозами леводопа. Пациенты с БП особенно подвержены развитию этого состояния, так как леводопа преимущественно применяют для лечения болезни Паркинсона, и его принимают большинство

пациентов с БП. Пациенты, страдающие леводопа-индуцированной дискинезией, могут демонстрировать множество неконтролируемых движений, особенно, хореических, дистонических, атетодных и/или баллистических движений. Несколько различных типов леводопа-индуцированной дискинезии описано у пациентов с БП, которые классифицированы на основе их возникновения в зависимости от цикла включения-отключения пациента с БП (см., например, Fox SH & Brotchie JM (eds.), *Levodopa-Induced Dyskinesia Parkinson's Disease*, Springer London, 2014). Данное изобретение, в частности, относится к лечению или профилактике леводопа-индуцированной дискинезии у пациентов/субъектов, страдающих болезнью Паркинсона, включая, в частности, каждую из леводопа-индуцированных дискинезий в периоде включения (например, леводопа-индуцированной дискинезии на пике дозы или прямоугольной леводопа-индуцированной дискинезии), леводопа-индуцированной дискинезии в периоде выключения и двухфазной леводопа-индуцированной дискинезии.

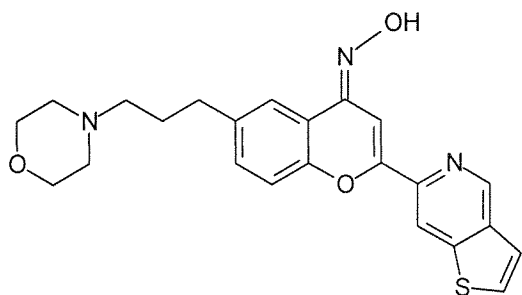
Объем настоящего изобретения включает все фармацевтически приемлемые солевые формы соединения формулы (I), которые могут быть образованы, например, в результате протонирования атома, содержащего неподеленную пару электронов, который подвержен протонированию, такие как аминогруппа, с неорганической или органической кислотой, или как соль гидроксигруппы с физиологически приемлемым катионом, так как они хорошо известны в данной области техники. Примеры основно-аддитивных солей включают, например, соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; соли аммония; соли алифатических аминов, такие как триметиламин, триэтиламин, дициклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, соли прокаина, соли меглумаина, соли диэтанолламина или соли этилендиаммина; соли аралкиламина, такие как соли N,N-добензилэтилендиаммина, соли бенетамина; соли гетероциклических ароматических аминов, такие как соли пиридина, соли пиколина, соли хинолина или соли изохинолина; соли четвертичного аммония, такие как соли тетраметиламмония, соли тетраэтиламмония, соли

бензилтриметиламмония, соли бензилтриэтиламмония, соли бензилтрибутиламмония, соли метилтриоктиламмония или соли тетрабутиламмония; и соли основных аминокислот, такие как соли аргинина или соли лизина. Примеры кислотно-аддитивных солей включают, например, соли, минеральных кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфатные соли, нитратные соли, фосфатные соли (такие как, например, фосфат, гидрофосфат или дигидрофосфат), карбонатные соли, гидрокарбонатные соли или перхлоратные соли; соли органических кислот, такие как ацетат, пропионат, бутират, пентаноат, гексаноат, гептаноат, октаноат, циклопентанпропионат, ундеканоат, лактат, малеат, оксалат, фумарат, тартрат, малат, цитрат, никотинат, бензоат, салицилат или аскорбат; сульфонатные соли, такие как метансульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат, р-толуолсульфонат (тозилат), 2-нафталинсульфонат, 3-фенилсульфонат или камфорсульфонат; и кислые соли аминокислот, такие как соли аспартата или соли глутамата. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) включают гидрохлорид, гидробромид, мезилат, сульфат, тартрат, фумарат, ацетат, цитрат и фосфат. В частности, предпочтительной фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) является гидрохлорид. Соответственно, предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) было в форме гидрохлорида, гидробромид, мезилата, сульфата, тартрата, фумарата, ацетата, цитрата или фосфата. Более предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) было в форме гидрохлорида. Еще более предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) было в форме моногидрата бисгидрохлорида (т.е., $\cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$).

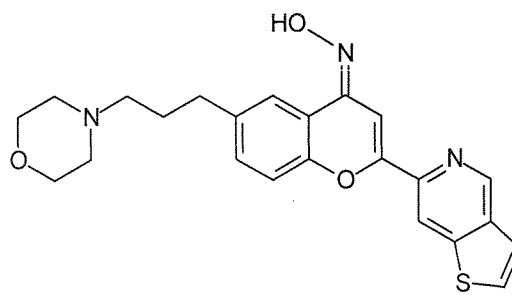
Кроме того, объем настоящего изобретения включают твердые формы соединения формулы (I) в любой сольватированной форме, включая сольваты с водой, например, гидраты, или с органическими растворителями, такими как, например, метанол, этанол или ацетонитрил, т.е. как метанолат, этанолат или ацетонитрилат, соответственно; или в форме любого полиморфа. Следует понимать, что такие сольваты соединения формулы (I) также включают сольваты фармацевтически приемлемых солей соединения формулы

(I).

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные изомеры, включая конфигурационные или конформационные изомеры, соединения формулы (I), или в виде смеси, или в чистой или в практически чистой форме. В частности, указанное соединение формулы (I) может иметь (E) конфигурацию или (Z) конфигурацию группы оксима (=N-OH), как представлено далее, и настоящее изобретение включает (E) изомер соединения формулы (I), (Z) изомер соединения формулы (I) и смеси (E) изомера и (Z) изомера соединения формулы (I).



(E)-изомер соединения формулы
(I)



(Z)-изомер соединения формулы
(I)

Предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) представляло собой (E) изомер, который особенно выгоден с точки зрения его активности. Соответственно, предпочтительно, чтобы, по меньшей мере, 70 моль%, более предпочтительно, по меньшей мере, 80 моль%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 90 моль%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 95 моль%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 98 моль%, и еще более предпочтительно, по меньшей мере, 99 моль% соединения формулы (I) присутствовало в форме (E) изомера. Аналогично, предпочтительно, чтобы, по меньшей мере, 70 моль%, более предпочтительно, по меньшей мере, 80 моль%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 90 моль%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 95 моль%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 98 моль%, и еще более предпочтительно, по меньшей мере, 99 моль% соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, которые содержатся в фармацевтической композиции настоящего изобретения, находились в форме (E) изомера, т.е.,

имели (Е) конфигурацию группы оксима, присутствующего в соединении формулы (I).

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (I) являются производными, которые имеют химически или метаболически отщепляемые группы, и в результате сольволиза или в физиологических условиях превращаются в соединение формулы (I), которое является фармацевтически активным *in vivo*. Пролекарства соединений формулы (I) можно получить обычным способом с функциональной группой соединения, такой как гидроксигруппа. Форма производного пролекарства часто предоставляет преимущества относительно растворимости, тканевой совместимости или отсроченного высвобождения в организме млекопитающих (см., Bundgaard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Такие пролекарства включают, например, ацилоксипроизводные, полученные в результате реакции гидроксильной группы соединения формулы (I) с соответствующим ацилгалогенидом или с соответствующим ангидридом кислоты. Особенно предпочтительными ацилокси производными в качестве пролекарств являются $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{трет-бутил})$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_{15}\text{H}_{31}$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ или $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Соответственно, фармацевтически приемлемым пролекарством может быть соединение формулы (I), где группа оксим $-\text{OH}$ находится в форме О-ацилоксима (или ацилокси производного), такой как, например, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{OC}(=\text{O})-(\text{трет-бутил})$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_{15}\text{H}_{31}$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ или $-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Группа оксим-ОН соединения формулы (I) может быть также в форме О-алкилоксима, такого как, например, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$ или $-\text{O}-(\text{трет-бутил})$. Группа оксим-ОН соединения формулы (I) может быть также в форме О-диалкилфосфинилокси, такой как $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-[\text{O}-(\text{CH}_3)_2]$, $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-[\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_5)_2]$, $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-[\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)_2]$ или $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-[\text{O}-(\text{трет-бутил})_2]$ или в форме О-фосфорная кислота $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})-(\text{OH})_2$ или в форме О-серная кислота $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{OH}$. Так, фармацевтически приемлемое пролекарство в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно, представляет собой соединение формулы (I), где указанная оксим-ОН группа существует в форме группы О-

ацилоксима, группы О-алкилоксима, О-диалкилфосфинилоксигруппы, группы О-фосфорной кислоты или группы О-серной кислоты.

Объем данного изобретения также включает все фармацевтически приемлемые соли леводопа, которые могут быть получены, например, протонированием аминогруппы, содержащейся в леводопа, с неорганической или органической кислотой, или в виде соли группы карбоновой кислоты и/или одной или обеих гидроксигрупп, содержащихся в леводопа, с физиологически приемлемым катионом. Типовые основно-аддитивные соли включают, например, соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельного металла, такие как соли кальция или магния; соли аммония; соли алифатического амина, такие как соли триметиламина, триэтиламина, дициклогексиламина, этаноламина, диэтанолamina, триэтанолamina, прокаина, соли меглума, соли диэтанолamina или соли этилендиаминa; соли аралкиламина, такие как соли N,N-дибензилэтилендиаминa, соли бенетамина; соли гетероциклического ароматического амина, такие как соли пиридина, соли пиколина, соли хинолина или соли изохинолина; соли четвертичного аммония, такие как соли тетраметиламмония, соли тетраэтиламмония, соли бензилтриметиламмония, соли бензилтриэтиламмония, соли бензилтрибутиламмония, соли метилтриоктиламмония или соли тетрабутиламмония; и соли основных аминокислот, такие как соли аргинина или соли лизина. Типовые кислотно-аддитивные соли включают, например, соли минеральной кислоты, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат, фосфат (такой как, например, фосфат, гидрофосфат или дигидрофосфат), карбонат, гидрокарбонат или перхлорат; соли органической кислоты, такие как ацетат, пропионат, бутират, пентаноат, гексаноат, гептаноат, октаноат, циклопентанпропионат, ундеканоат, лактат, малеат, оксалат, фумарат, тартрат, малат, цитрат, никотинат, бензоат, салицилат или аскорбат; сульфонаты, такие как метансульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат (тозилат), 2-нафталинсульфонат, 3-фенилсульфонат или камфорсульфонат; и соли кислой аминокислоты, такие как аспартат

или глутамат. Предпочтительной фармацевтически приемлемой солью леводопа является гидрохлорид леводопа (например, как описано в WO 2007/011701).

Объем данного изобретения также включает твердые формы леводопа в любой сольватированной форме, включая, например, сольваты с водой, например, гидраты, или с органическими растворителями, такими как, например, метанол, этанол или ацетонитрил, т.е. в виде метанолата, этанолата или ацетонитрилата, соответственно; или в форме любого полиморфа. Должно быть понятно, что такие сольваты также включают сольваты фармацевтически приемлемой соли леводопа.

Фармацевтически приемлемые пролекарства леводопа известны в данной области техники и описаны у, например, Di Stefano A et al. *Curr Pharm Des.* 2011;17(32):3482-93, Di Stefano A et al. *Molecules.* 2008;13(1):46-68, Karaman R. *Chem Biol Drug Des.* 2011;78(5):853-63, и указанных здесь ссылок. Обычно, пролекарствами леводопа являются химически модифицированные формы этого активного агента, который должен претерпевать ферментное и/или химическое превращение *in vivo* для выделения активного агента леводопа, тем самым достигая улучшенной абсорбции и пролонгированной фармацевтической активности по сравнению с прямо вводимым леводопа. В частности, фармацевтически приемлемые пролекарства леводопа включают такие, в которых карбоксигруппа леводопа имеет форму сложного эфира, где аминогруппа леводопа имеет форму амида, где одна или обе гидроксигруппы леводопа имеет/имеют форму сложного эфира, и любое их сочетание (включая также любые сочетания определенных групп пролекарств, указанных ниже), а также фармацевтически приемлемые соли и сольваты таких пролекарств. Например, 3-гидроксигруппа и/или 4-гидроксигруппа леводопа может быть в форме группы $-O-CO-(C_{1-6} \text{ алкила})$, $-O-CO-(C_{2-6} \text{ алкенила})$, $-O-CO-(C_{0-4} \text{ алкилен})$ арила или $-O-CO-(C_{0-4} \text{ алкилен})$ гетероарила, такой как, например, $-O-CO-CH_3$, $-O-CO-CH_2CH_3$, $-O-CO-CH(CH_3)_2$, $-O-CO-C(CH_3)_3$, $-O-CO-CH_2C(CH_3)_3$, $-O-CO-CH_2CH(CH_3)_2$, $-O-CO-C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-O-CO-(n\text{-бутила})$, $-O-CO\text{-гексенила}$, $-O-CO\text{-фенила}$, $-O-CO\text{-бензила}$ или $-O-CO-CH_2CH_2\text{-фенила}$. Карбоксигруппа леводопа может быть в форме группы

-COO-(C₁₋₆ алкила), -COO-(C₂₋₆ алкенила), -COO-(C₀₋₄ алкилен) арила или -COO-(C₀₋₄ алкилен) гетероарила, такой как, например, -COO-CH₃, -COO-CH₂CH₃, -COO-CH(CH₃)₂, -COO-C(CH₃)₃, -COO-CH₂C(CH₃)₃, -COO-CH₂CH(CH₃)₂, -COO-C(CH₃)₂CH₂CH₃, -COO-(н-бутил), -COO-гексенил, -COO-фенил, -COO-бензил или -COO-CH₂CH₂-фенил. Аминогруппа леводопа может быть в форме группы -NH-CO-(C₁₋₆ алкил), такой как, например, -NH-CO-CH₃ или -NH-CO-CH₂CH₃. Кроме того, карбоксигруппа и/или аминогруппа леводопа также может быть в форме амида, образованного с аминокислотой, с дипептидом или с трипептидом (например, карбоксигруппа леводопа может образовывать амид с аминогруппой аминокислоты, дипептида или трипептида, и/или аминогруппа леводопа может образовывать амид с карбоксигруппой аминокислоты, дипептида или трипептида). Гликозильные производные леводопа также могут применяться. Кроме того, любое из пролекарств, указанное у Di Stefano A et al. *Curr Pharm Des.* 2011;17(32):3482-93, Di Stefano A et al. *Molecules.* 2008;13(1):46-68, или Karaman R. *Chem Biol Drug Des.* 2011;78(5):853-63, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват также могут применяться в качестве фармацевтически приемлемого пролекарства леводопа в соответствии с данным изобретением. Особенно предпочтительно, выбирать фармацевтически приемлемое лекарство леводопа из мелеводопа, этиллеводопа, XR21279, и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Соединение формулы (I), необязательно в сочетании с леводопа, может вводиться как таковое или может быть составлено в лекарственное средство. В объем данного изобретения включены фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента соединение формулы (I), определенное выше. Фармацевтические композиции могут необязательно содержать один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, таких как носители, разбавители, наполнители, разрыхлители, смазывающие агенты, связующие агенты, красители, пигменты, стабилизаторы, консерванты или антиоксиданты.

Фармацевтические композиции можно получить, используя известные специалистам в данной области способы, такие как

способы, опубликованные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition. Фармацевтические композиции можно приготовить в виде лекарственных форм для перорального, парентерального, такого как внутримышечное, внутривенное, подкожное, внутрикожное, интраартериальное, ректального, назального, местного, аэрозольного или вагинального введения. Лекарственные формы для перорального введения включают таблетки с нанесенным покрытием или без покрытия, мягкие желатиновые капсулы, твердые желатиновые капсулы, лепешки, пастилки, растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, порошки и гранулы для восстановления, диспергируемые порошки и гранулы, лечебные жевательные резинки, жевательные таблетки и шипучие таблетки. Лекарственные формы для парентерального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, дисперсии и порошки и гранулы для восстановления. Эмульсии являются предпочтительной лекарственной формой для парентерального введения. Лекарственные формы для ректального и вагинального введения включают суппозитории и средства вагинальной контрацепции. Лекарственные формы для назального введения можно вводить путем ингаляции или вдывания, например, используя дозирующий ингалятор. Лекарственные формы для местного введения включают кремы, гели, мази, мазевые повязки, пластыри и системы чрезкожной доставки.

Соединение формулы (I) в соответствии с изобретением или описанные выше фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I), можно вводить субъекту обычными способами введения, или системно/периферически или в зону желательного воздействия, включая, но ими не ограничиваясь, один или более из следующих способов: пероральный (т.е. в виде таблеток, капсул или в виде проглатываемых растворов), местный (например, чрезкожный, интраназальный, окулярный, буккальный и сублингвальный), парентеральный (например, используя способ инъекций или способ вливаний, и включая, например, инъекции подкожные, внутрикожные, внутримышечные, внутривенные, интраартериальные, внутрисердечные, интратекальные, интраспинальные, интракапсулярные, субкапсулярные,

внутриглазные, внутрибрюшинные, интратрахеальные, подкожные, внутрисуставные, субарахноидальные или внутригрудинные, например, используя депо, например, подкожное или внутримышечное), легочный (например, ингаляционная терапия или способ вдывания, используя, например, аэрозоль, т.е. через рот или нос), гастроинтестинальный, внутриматочный, внутриглазной, подкожный, офтальмологический (включая интравитреальный или интракамеральный), ректальный и вагинальный. Особенно предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением или фармацевтическую композицию настоящего изобретения вводили перорально.

Если указанное соединение или фармацевтическую композицию вводят парентерально, тогда примеры таких способов введения включают один или более из: внутривенного, интраартериального, внутрибрюшинного, интратекального, интравентрикулярного, внутрисуставного, внутригрудинного, внутричерепного, внутримышечного или подкожного введения соединения или фармацевтической композиции, и/или используя методы вливания. Для парентерального введения соединения предпочтительно использовать его в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточные количества солей или глюкозы для получения раствора, изотоничного крови. Такие водные растворы должны быть подходящим образом буферированы (предпочтительно, до pH от 3 до 9), при необходимости. Препараты в соответствующих парентеральных лекарственных формах в стерильных условиях легко получают, используя стандартные фармацевтические методики, хорошо известные специалистам в данной области.

Указанное соединение или фармацевтические композиции можно также вводить перорально в форме таблеток, капсул, средств контрацепции, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут содержать вкусовые агенты или красящие агенты для немедленного-, замедленного-, модифицированного-, отложенного-, импульсного- или контролируемого выделения. Пероральное введение соединения или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением особенно предпочтительно.

Таблетки могут содержать наполнители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или тапиоковый крахмал), натрийкрахмалгликолят, натрийкроскарамеллозу и некоторые комплексные силикаты, и гранулирующие связующие агенты, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, могут быть включены смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в желатиновых капсулах. Для этой цели предпочтительные наполнители включают лактозу, крахмал, целлюлозу, молочный сахар или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Для водных суспензий и/или эликсиров указанный агент может быть объединен с различными подсластителями или отдушками, окрашивающими веществами или красителями, с эмульгаторами и/или суспендирующими агентами и с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, и с их комбинациями.

Альтернативно, указанное соединение или фармацевтические композиции можно вводить в форме суппозиториев или пессариев, или их можно наносить местно в форме гелей, гидрогелей, лосьонов, растворов, кремов, мазей или порошков для присыпки. Соединение настоящего изобретения можно также вводить на кожу или через кожу, например, используя кожные пластыри.

Указанные соединения или фармацевтические композиции можно также вводить пульмонарно, ректально или в глаза. Для офтальмологического использования их можно приготовить в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с соответствующим значением pH, или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с соответствующим значением pH, необязательно в комбинации с консервантом, таким как бензалконийхлорид. Альтернативно, их можно приготовить в составе мази, такой как вазелин.

Для местного нанесения на кожу указанное соединение или фармацевтические композиции можно приготовить в виде соответствующей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное в, например, смеси одного или более из следующих: минерального масла, жидкого вазелина, парафина, пропиленгликоля, эмульгирующего воска и воды. Альтернативно, их можно приготовить в виде соответствующих лосьонов или кремов, суспендированных или растворенных в, например, смеси одного или более из следующего: минерального масла, сорбитанмоностеарата, полиэтиленгликоля, жидкого парафина, полисорбата 60, воска цетиловых эфиров, 2-октилдодеканола, бензилового спирта и воды.

Обычно врач определяет реальные дозы, которые будут наиболее подходящими для конкретного субъекта. Конкретные дозы и частота приема для любого конкретного индивидуального субъекта могут варьироваться и будут зависеть от различных факторов, включая активность конкретно используемых соединений, метаболическую стабильность и длительность действия указанного соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния, и конкретного, подлежащего лечению субъекта.

Предполагаемая, еще не ограничивающая доза соединения формулы (I) для введение человеку (приблизительно с массой тела 70 кг) может составлять от 0,05 до 2000 мг, предпочтительно, от 0,1 мг до 1000 мг активного ингредиента в единичной дозе. Указанную единичную дозу можно вводить, например, от 1 до 4 раз в день. Такая доза будет зависеть от способа введения. Далее, особенно предпочтительная доза соединения формулы (I) для перорального введения млекопитающему (такому как человек) составляет от около 1 до около 25 мг/кг массы тела (например, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 25 мг/кг), причем указанную дозу можно вводить, например, 1, 2, 3 или 4 раза в день (предпочтительно, дважды в день). Еще более предпочтительно, соединение формулы (I) вводят субъекту (например, млекопитающему, предпочтительно, человеку) дважды в

день в дозе для каждого введения, от 2 до 25 мг/кг в расчете на массу тела. Предполагается, что может оказаться необходимым осуществлять рутинные вариации дозировок в зависимости от возраста и массы тела пациента/субъекта, также как от тяжести подлежащего лечению заболевания. Точная доза и способ введения будут, в конечном счете, прописаны соответствующим врачом или ветеринаром.

Соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением можно использовать как монотерапию для лечения или профилактики леводопа-индуцированной дискинезии (например, без одновременного введения каких-либо других терапевтических агентов против леводопа-индуцированной дискинезии). Однако, для лечения или профилактики леводопа-индуцированной дискинезии соединение формулы (I) можно также вводить в комбинации с одним или более из других терапевтических агентов. Если соединение формулы (I) используют для лечения или профилактики леводопа-индуцированной дискинезии в комбинации со вторым терапевтическим агентом, активным против того же самого заболевания или состояния, доза каждого соединения может отличаться от дозы, которую используют для введения только одного соответствующего соединения. Комбинация соединения формулы (I) с одним или более из других терапевтических агентов может включать одновременное/сопутствующее введение соединения формулы (I) и другого терапевтического агента (агентов) (или в единой фармацевтической лекарственной форме или в отдельных фармацевтических лекарственных формах), или последовательное/раздельное введение соединения формулы (I) и другого терапевтического агента (агентов).

Субъект, у которого леводопа-индуцированную дискинезию лечат или предотвращают в соответствии с данным изобретением, обычно продолжает принимать леводопа, например, до, одновременно с или после введения соединения формулы (I). Таким образом, данное изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, или фармацевтической композиции, содержащей любое из указанных выше веществ в сочетании с фармацевтически приемлемым

наполнителем, для применения в лечении или профилактике леводопа-индуцированной дискинезии у пациента (предпочтительно, человека), который принимает леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. Также изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству, или фармацевтической композиции, содержащей любое из указанных выше веществ, в сочетании с фармацевтически приемлемым наполнителем, для применения в лечении или профилактике леводопа-индуцированной дискинезии, где указанное соединение вводят в сочетании с леводопой или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством. Соединение формулы (I) (или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство) и леводопа (или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство) можно вводить одновременно/параллельно, либо в единой фармацевтической композиции, либо в отдельных фармацевтических композициях, или их можно вводить последовательно. Предпочтительно вводить соединение формулы (I) и леводопу одновременно, или сначала вводить соединение формулы (I) с последующим введением леводопа. Соединение формулы (I) и леводопа могут вводиться любым удобным путем, как описано выше, и оба предпочтительно вводят перорально.

Как описано выше, данное изобретение относится, в частности, к лечению или профилактике болезни Паркинсона, с применением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства в сочетании с леводопой или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством. Таким образом, изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в лечении или профилактике болезни Паркинсона, где соединение формулы (I) вводят в сочетании с леводопой. Соединение формулы (I) (или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство) и леводопа (или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство) можно вводить одновременно/параллельно или последовательно. В случае последовательного введения, соединение формулы (I) может вводиться первым, с последующим введением леводопа (например, по

крайней мере, через около 5 мин после первого введения, предпочтительно, от около 5 мин до около 3 часов после первого введения, более предпочтительно, от около 10 мин до около 1 часа после первого введения). Леводопа также может вводиться первым, с последующим введением соединения формулы (I) (например, по крайней мере, через около 5 мин после первого введения, предпочтительно, от около 5 мин до около 3 часов после первого введения, более предпочтительно, от около 10 мин до около 1 часа после первого введения). В случае одновременного введения, соединение формулы (I) и леводопа могут вводиться в одной и той же фармацевтической композиции или в двух различных/отдельных фармацевтических композициях. Они также могут быть представлены в виде двух различных/отдельных резервуаров в одной и той же фармацевтической лекарственной форме. Предпочтительно вводить соединение формулы (I) и леводопа одновременно, или вводить сначала соединение формулы (I), с последующим введением леводопа. Соединение формулы (I) и леводопа можно вводить любым удобным путем, как описано выше, и, предпочтительно, оба вводят перорально.

Данное изобретение также относится к лечению или профилактике болезни Паркинсона, с применением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, в сочетании с леводопа или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством, где соединение формулы (I) и леводопа вводят в сочетании с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, предпочтительно, в сочетании с ингибитором леводопа декарбоксилазы и/или ингибитором катехол-О-метилтрансферазы (COMT).

Введение соединения формулы (I) и леводопа в сочетании с ингибитором леводопа декарбоксилазы (также называемым "ингибитор L-ДОПА декарбоксилазы" или "ингибитор DDC") предпочтительно, так как оно предотвращает или снижает нежелательное периферическое декарбоксилирование леводопа L-ДОПА декарбоксилазой, т.е. декарбоксилирование леводопа до того, как он проникнет через гематоэнцефалический барьер в теле пациента. Фермент L-ДОПА

декарбоксилаза (также называемый "DOPA декарбоксилаза", "декарбоксилаза ароматической L-аминокислоты", "триптофандекарбоксилаза" или "5-гидрокситриптофандекарбоксилаза"; ЕС номер: 4.1.1.28) является лиазой, которая катализирует декарбоксилирование леводопа (L-ДОПА) до допамина и CO₂. Так как леводопа способен проходить через гематоэнцефалический барьер, а допамин нет, периферическое декарбоксилирование леводопа приводит к образованию допамина, который не достигает мозга, что снижает эффективность лечения леводопа. Таким образом, объединенное введение ингибитора леводопа декарбоксилазы позволяет большей части экзогенно вводимого леводопа достигать мозга и оказывать свое благоприятное терапевтическое действие.

Ингибитором леводопа декарбоксилазы, вводимым в сочетании с леводопа и соединением формулы (I), предпочтительно является ингибитор периферийной леводопа декарбоксилазы, т.е. ингибитор леводопа декарбоксилазы, которые не может проникать через гематоэнцефалический барьер. Такие ингибиторы леводопа декарбоксилазы известны в данной области техники (см., например, "Dopa decarboxylase inhibitors", *Br Med J.* 1974; 4(5939):250-1) и включают, например, карбидопа, бенсеразид (также называемый "серазид" или "Ro 4-4602"), α -метилдопа (также называемый "метилдопа" или L- α -метил-3,4-дигидроксифенилаланин), α -диформетилдопа (также называемый "диформетилдопа" или "DFMD"), а также их фармацевтически приемлемые соли и сольваты. Более предпочтительно, ингибитором леводопа декарбоксилазы является карбидопа, бенсеразид или их фармацевтически приемлемая соль или сольват (такие как, например, моногидрат карбидопа или гидрохлорид бенсеразида). Даже более предпочтительно, ингибитором леводопа декарбоксилазы является карбидопа или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Введение соединения формулы (I) и леводопа в сочетании с ингибитором катехол-O-метилтрансферазы (ингибитором COMT) имеет преимущество, так как ингибирование фермента катехол-O-метилтрансферазы (COMT; номер ЕС: 2.1.1.6) предотвращает метилирование леводопа в 3-метокси-4-гидрокси-L-фенилаланин. В

свою очередь, это дает улучшенную биодоступность и пролонгированное терапевтическое действие леводопа. Ингибитор COMT предпочтительно выбирают из энтакапона, толкапона, нитекапона, опикапона, а также их фармацевтически приемлемых солей и сольватов. Более предпочтительно, ингибитором COMT является энтакапон, толкапон, опикапон или их фармацевтически приемлемая соль или сольват. Даже более предпочтительно, ингибитором COMT является энтакапон или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Особенно предпочтительно вводить соединение формулы (I) (или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство) и леводопа (или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство) в сочетании с обоими ингибитором леводопа декарбоксилазы (предпочтительно, карбидопа) и ингибитором COMT (предпочтительно, энтакапоном).

(i) Соединение формулы (I) (или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство) и (ii) леводопа (или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство), вместе с (iii) ингибитором леводопа декарбоксилазы и/или (iv) ингибитором COMT, можно вводить одновременно/параллельно или можно вводить последовательно в любом подходящем порядке. В случае последовательного введения, например, сначала вводят соединение формулы (I), затем вводят единую фармацевтическую композицию, содержащую леводопа в сочетании с ингибитором леводопа декарбоксилазы и/или ингибитором COMT (например, по крайней мере, через около 5 минут после первого введения, предпочтительно, от около 5 мин до около 3 часов после первого введения, более предпочтительно, от около 10 мин до около 1 часа после первого введения). Альтернативно, сначала можно вводить соответствующую фармацевтическую композицию, содержащую леводопа в сочетании с ингибитором леводопа декарбоксилазы и/или ингибитором COMT, затем вводить соединение формулы (I) (например, по крайней мере, через около 5 минут после первого введения, предпочтительно, от около 5 мин до около 3 часов после первого введения, более предпочтительно, от около 10 мин до около 1 часа после первого введения). В случае одновременного

введения, соединение формулы (I) и леводопа, а также ингибитор леводопа декарбоксилазы и/или ингибитор COMT, могут вводиться в одной фармацевтической композиции или в двух или более различных/отдельных фармацевтических композициях. Введение предпочтительно является одновременным, или соединение формулы (I) вводят первым. Таким образом, предпочтительно вводить соединение формулы (I) и фармацевтическую композицию, содержащую леводопа в сочетании с ингибитором леводопа декарбоксилазы и/или ингибитором COMT, одновременно, или сначала вводить соединение формулы (I), затем вводить фармацевтическую композицию, содержащую леводопа в сочетании с ингибитором леводопа декарбоксилазы и/или ингибитором COMT.

Также могут применяться фармацевтические комбинированные композиции леводопа, известные в данной области техники, например, комбинированная фармацевтическая композиция леводопа и карбидопа (такая как композиция карбидопа-леводопа пролонгированного действия IPX066; см., например, Hauser RA. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(2):133-40), комбинированная фармацевтическая композиция леводопа и бенсеразида (такая как композиция, содержащая леводопа и гидрохлорид бенсеразида около 4:1; например, Madopar®), или комбинированная фармацевтическая композиция леводопа, карбидопа и энтакапона (такая как Stalevo®; см., например, Seeberger LC et al. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(7):929-40).

Соединение формулы (I) и леводопа также могут вводиться в сочетании с одними или более другими терапевтическими агентами, отличными от или дополняющими ингибиторы леводопа декарбоксилазы и ингибиторы COMT, описанные выше. Такие дополнительные терапевтические агенты включают, в частности, другие антипаркинсонические лекарственные средства, например, дроксидопа, апоморфин, прамипексол, аплиндор, бромокриптин, каберголин, силадопа, дигидроэргокриптин, лизурид, пардопрунокс, перголид, пирибедил, ропинирол, ротиготин, ладостигил, лазабемид, мофегилин, паргилин, разагилин, селегилин, бензатропин, бипериден, борнаприн, хлорфеноксамин, цикримин,

дексетимид, дименгидринат, дифенгидрамин, этанаутин, этибензатропин, мазатикол, метиксен, орфенадрин, фенглутаримид, пирогептин, проциклидин, профенамин, тригексифенидил, тропатепин, амантадин, будипин, мемантин, метилксантины, римантадин, UWA-101, сафинамид и фармацевтически приемлемые соли и сольваты любого из этих агентов.

Кроме того, в соединение формулы (I) можно также ввести радиометку, осуществляя его синтез (например, как раскрыто в примере 1), используя предшественники, включающие по меньшей мере один атом, который представляет собой радиоизотоп. Предпочтительно, используют радиоизотопы атомов углерода, атомов водорода, атомов серы или атомов йода, такие как, например, ^{14}C , ^3H , ^{35}S , или ^{125}I . Соединения, меченые ^3H (тритием) можно также получить, подвергая соединение формулы (I) реакциям водородного обмена, таким как, например, катализируемая платиной реакция обмена в тритированной уксусной кислоте (т.е., в уксусной кислоте, включающей ^3H вместо ^1H), катализируемая кислотой реакция обмена в тритированной трифторуксусной кислоте, или гетерогенно-каталитическая реакция обмена с газом тритием. Для специалистов в области синтетической химии будут очевидны различные дополнительные способы введения радиометок в соединение формулы (I) или получения радиомеченных производных указанных соединений. Флуоресцентные метки также можно связать с соединениями формулы (I) в соответствии с известными специалистам способами.

Субъектом или пациентом, лечимым в соответствии с данным изобретением, может быть животное (например, не человек), позвоночное животное, млекопитающее, грызун (например, морская свинка, хомяк, крыса, мышь), представитель класса мышей (например, мышь), псовые (например, собака), кошачьи (например, кошка), лошадиные (например, лошадь), примат, обезьяноподобные (например, обезьяна или человекообразная обезьяна), обезьяны (например, мартышка, бабуин), человекообразные обезьяны (например, горилла, шимпанзе, орангутанг, гиббон) или человек. В контексте настоящего изобретения, в частности, предполагается, что можно лечить животных, которые важны с экономической,

сельскохозяйственной или научной точки зрения. Не ограничивающими примерами важных для сельского хозяйства животных являются овцы, крупный рогатый скот и свиньи, хотя, например, кошек и собак можно рассматривать как экономически важных животных. Предпочтительно, чтобы субъект/пациент представлял собой млекопитающее; более предпочтительно, чтобы субъект/пациент был человеком.

Термин "лечение" расстройства или заболевания в том смысле, как использован в описании, хорошо известен специалистам в данной области. "Лечение" расстройства или заболевания подразумевает, что расстройство или заболевание подразумевается или было диагностировано у пациента/субъекта. Пациент/субъект, который подозревается в том, что он страдает расстройством или заболеванием, обычно демонстрирует специфические клинические и/или патологические симптомы, которые специалисты могут легко отнести к конкретному патологическому состоянию (т.е., могут диагностировать расстройство или заболевание).

"Лечение" расстройства или заболевания может, например, привести к остановке развития расстройства или заболевания (например, к отсутствию усиления симптомов) или к задержке развития расстройства или заболевания (в случае, если остановка развития оказывается только кратковременной). "Лечение" расстройства или заболевания может также привести к частичной реакции (например, к облегчению симптомов) или к полной реакции (например, исчезновению симптомов) субъекта/пациента, страдающего таким расстройством или заболеванием. Соответственно, "лечение" расстройства или заболевания может также относиться к ослаблению расстройства или заболевания, которые могут, например, привести к остановке развития расстройства или заболевания или к замедлению развития расстройства или заболевания. После такой частичной или полной реакции может последовать рецидив. Следует понимать, что субъект/пациент может проявлять широкий круг реакций на лечение (например, примерные реакции, как раскрыто в описании выше).

Лечение расстройства или заболевания может, между прочим,

включать радикальное лечение (предпочтительно, приводящее к полной реакции и практически к исцелению расстройства или заболевания) и паллиативное лечение (включая облегчение симптомов).

Также термин "предотвращение" или "профилактика" расстройства или заболевания в том смысле, как использован в описании, хорошо известен специалистам. Например, пациент/субъект, подразумеваемый в том, что он предрасположен к нарушению или заболеванию, как определено в описании, может, в частности, выиграть от предотвращения/профилактики расстройства или заболевания. Указанный субъект/пациент может быть подвержен или предрасположен к расстройству или заболеванию, включая, но ими не ограничиваясь, наследственную предрасположенность. Такую предрасположенность можно определить с помощью стандартных анализов, используя, например, генетические маркеры или фенотипические индикаторы. Следует понимать, что расстройство или заболевание, которое следует предотвратить в соответствии с настоящим изобретением, может не быть диагностированным или не может быть диагностировано у указанного пациента/субъекта (например, указанный пациент/субъект не проявляет никаких клинических или патологических симптомов). Так, термины "предупреждение" или "профилактика" включают использование соединения настоящего изобретения до диагностирования или определения любых клинических и/или патологических симптомов, или их может диагностировать или определить лечащий врач. Термины "предотвращение" и "профилактика" в описании используют взаимозаменяемо.

В данном описании термин "алкил" относится к одновалентной насыщенной ациклической (т.е. не циклической) углеводородной группе (т.е. группе, содержащей атомы углерода и атомы водорода), которая может быть линейной или разветвленной. Следовательно, "алкильная" группа не содержит двойную связь углерод-углерод или тройную связь углерод-углерод. "C₁₋₆ алкил" означает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Предпочтительными типовыми алкильными группами являются метил,

этил, пропил (например, н-пропил или изопропил) или бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил).

Термин "алкенил" относится к одновалентной ненасыщенной ациклической углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной и содержит одну или более (например, одну или две) двойную связь углерод-углерод, но не содержит тройную связь углерод-углерод. Термин " C_{2-6} алкенил" означает алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода. Предпочтительными типовыми алкенильными группами являются этенил, пропенил (например, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил или проп-2-ен-1-ил), бутенил, бутадиенил (например, бета-1,3-диен-1-ил или бута-1,3-диен-2-ил), пентенил или пентадиенил (например, изопренил).

Термин "алкилен" относится к алкандиильной группе, т.е. двухвалентной насыщенной ациклической углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. " C_{1-4} алкилен" означает алкиленовую группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, и термин " C_{0-4} алкилен" означает, что присутствует ковалентная связь (соответствующая опции " C_0 алкилен") или C_{1-4} алкилен. Предпочтительными типовыми алкиленовыми группами являются метилен ($-CH_2-$), этилен (например, $-CH_2-CH_2-$ или $-CH(-CH_3)-$), пропилен (например, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(-CH_2-CH_3)-$, $-CH_2-CH(-CH_3)-$ или $-CH(-CH_3)-CH_2-$) или бутилен (например, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$).

Термин "арил" относится к ароматической углеводородной кольцевой группе, включающей моноциклические ароматические кольца, а также мостиковое кольцо и/или конденсированные системы колец, содержащие, по крайней мере, одно ароматическое кольцо (например, системы колец, состоящие из двух или трех конденсированных колец, где, по крайней мере, одно из этих конденсированных колец является ароматическим; или мостиковые системы колец, состоящие из двух или трех колец, где, по крайней мере, одно из этих мостиковых колец является ароматическим). "Арил", например, может относиться к фенилу, нафтилу, диалинилу (т.е. 1,2-дигидронафтилу), тетралинилу (т.е. 1,2,3,4-тетрагидронафтилу), инданилу, инденилу (например, 1H-инденилу),

антраценилу, фенантренилу, 9Н-флуоренилу или азуленилу. Если не указано иначе, "арил", предпочтительно, содержит от 6 до 14 атомов в кольце, более предпочтительно, от 6 до 10 атомов в кольце, даже более предпочтительно, относится к фенилу или нафтилу, и наиболее предпочтительно, к фенилу.

Термин "гетероарил" относится к ароматической кольцевой группе, включающей ароматические кольца, а также мостиковое кольцо и/или конденсированные системы колец, содержащие, по крайней мере, одно ароматическое кольцо (например, системы колец, содержащие два или три конденсированных кольца, где, по крайней мере, одно из этих конденсированных колец является ароматическим; или мостиковые системы колец, состоящие из двух или трех колец, где, по крайней мере, одно из этих мостиковых колец является ароматическим), где указанная ароматическая группа колец содержит один или более (например, один, два, три или четыре) гетероатома в кольце, независимо выбранных из О, S и N, и оставшиеся атомы кольца являются атомами углерода, где один или более S атомов кольца (если присутствуют) и/или один или более N атомов кольца (если присутствуют) могут быть необязательно окислены, и также где один или более атомов углерода кольца необязательно могут быть окислены (т.е. образуют оксогруппу). Например, каждое из содержащих гетероатомы колец, содержащихся в указанной ароматической группе колец, могут содержать один или два О атома и/или один или два S атома (которые могут быть необязательно окислены) и/или один, два, три или четыре N атома (которые могут быть необязательно окислены), при условии, что общее количество гетероатомов в соответствующем содержащем гетероатомы кольце составляет от 1 до 4, и что имеется, по крайней мере, один атом углерода (который может быть необязательно окислен) в соответствующем содержащем гетероатоме кольце. "Гетероарил", например, может относиться к тианилу (т.е., тиюфенилу), бензо[b]тиенилу, нафто[2,3-b]тиенилу, тиантренилу, фурилу (т.е., фуранилу), бензофуранилу, изобензофуранилу, хроманилу, хроменилу (например, 2Н-1-бензопиранилу или 4Н-1-бензопириналу), изохроменилу (например, 1Н-2-бензомиранилу),

хромонилу, ксантенилу, феноксатиинилу, пирролилу (например, 2Н-пирролилу), имидазолилу, пиразолилу, пиридилу (т.е., пиридинилу; например, 2-пиридилу, 3-пиридилу или 4-пиридилу), пиразинилу, пиримидинилу, пиридазинилу, индолилу (например, 3Н-индолилу), изоиндолилу, индазолилу, индолизинилу, пуринилу, хинолилу, изохинолилу, фталазинилу, нафтиридинилу, хиноксалиниллу, циннолиниллу, птеридинилу, карбазолилу, β -карбонлиниллу, фенантридинилу, акридинилу, перимидинилу, фенантролиниллу (например, [1,10]фенантролиниллу, [1,7]фенантролиниллу или [4,7]фенантролиниллу), феназинилу, тиазолилу, изотиазолилу, фенотиазинилу, оксазолилу, оксадиазолилу (например, 1,2,4-оксадиазолилу, 1,2,5-оксадиазолилу (т.е., фуразанилу) или 1,3,4-оксадиазолилу), тиадиазолилу (например, 1,2,4-тиадиазолилу, 1,2,5-тиадиазолилу или 1,3,4-тиадиазолилу), феноксазинилу, пиразоло[1,5-а]пиримидинилу (например, пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илу), 1,2-бензоизоксазол-3-илу, бензотиазолилу, бензотиадиазолилу, бензоксазолилу, бензизоксазолилу, бензимидазолилу, бензо[b]тиофенилу (т.е., бензотиенилу), триазолилу (например, 1Н-1,2,3-триазолилу, 2Н-1,2,3-триазолилу, 1Н-1,2,4-триазолилу или 4Н-1,2,4-триазолилу), бензотриазолилу, 1Н-тетразолилу, 2Н-тетразолилу, триазинилу (например, 1,2,3-триазинилу, 1,2,4-триазинилу или 1,3,5-триазинилу), фуро[2,3-с]пиридинилу, дигидрофуропиридинилу (например, 2,3-дигидрофуро[2,3-с]пиридинилу или 1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридинилу), имидазопиридинилу (например, имидазо[1,2-а]пиридинилу или имидазо[3,2-а]пиридинилу), хиназолиниллу, тиенопиридинилу, тетрагидротиенопиридинилу (например, 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридинилу), дибензофуранилу, 1,3-бензодиоксолилу, бензодиоксанилу (например, 1,3-бензодиоксанилу или 1,4-бензодиоксанилу) или кумаринилу. Если не указано иначе, термин "гетероарил" предпочтительно относится к 5-14-членному (более предпочтительно, 5-10-членному) моноциклическому кольцу или системе конденсированных колец, содержащей один или более (например, один, два, три или четыре) гетероатома в кольце, независимо выбранных из О, S и N, где один или более S атомов в

кольце (если присутствуют) и/или один или более N атомов в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, и где один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены; даже более предпочтительно, "гетероарил" относится к 5-6-членному моноциклическому кольцу, содержащему один или более (например, один, два или три) гетероатома в кольце, независимо выбранных из O, S и N, где один или более S атомов в кольце (если присутствуют) и/или один или более N атомов в кольце (если присутствуют) необязательно окислены, и где один или более атомов углерода в кольце необязательно окислены. Кроме того, если не определено иначе, термин "гетероарил" особенно предпочтительно относится к пиридинилу (например, 2-пиридилу, 3-пиридилу или 4-пиридилу), имидазолилу, тиазолилу, 1H-тетразолилу, 2H-тетразолилу, тиенилу (т.е., тиюфенилу) или пиримидинилу.

Термин "аминокислота" или "аминокислотный остаток" относится к любой из 20 стандартных протеиногенных α -аминокислот (т.е., Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr и Val), а также к не протеиногенным и/или нестандартным α -аминокислотам (таким как, например, орнитин, цитруллин, гомолизин, пирролизин, 4-гидроксипролин, норвалин, норлейцин, терлейцин (трет-лейцин) или аланин или глицин, которые замещены на боковой цепи циклической группой, такой как, например, циклопентилаланин, циклогексилаланин, фенилаланин, нафтилаланин, пиридилаланин, тиенилаланин, циклогексилглицин или фенилглицин), а также β -аминокислотам (например, β -аланин), γ -аминокислотам (например, γ -аминомасляная кислота) и δ -аминокислотам. Если не определено иначе, предпочтительно, чтобы "аминокислоту" выбирают из α -аминокислот, более предпочтительно, из 20 стандартных протеиногенных α -аминокислот (которые могут присутствовать в виде L-изомера или D-изомера, и, предпочтительно, в виде L-изомера).

Термины "дипептид" и "трипептид" относятся к олигомеру двух или трех аминокислот, соответственно, где аминокислоты связаны

через амидные связи, которые образуются между аминок группой (предпочтительно, α -аминог группой) аминокислоты и карбоксильной группой (предпочтительно, α -карбоксильной группой) другой аминокислоты.

В рассматриваемом описании цитирован ряд документов, включая патентные заявки и научную литературу. Раскрытия указанных документов, хотя и не рассматриваются как относящиеся к патентоспособности настоящего изобретения, включены в описание по ссылке во всей своей полноте. Более конкретно, все ссылочные документы включены в описание по ссылке в той же самой степени, как если бы каждый индивидуальный документ был бы конкретно и индивидуально включен в описание по ссылке.

Ссылка в этом описании на любую предыдущую публикацию (или информацию, полученную из нее) не является и не должна восприниматься как подтверждение или допущение или любая форма предположения о том, что соответствующая предшествующая публикация (или полученная из нее информация) является частью общего известного уровня техники, к которому относится настоящая спецификация. Более того, любые ссылки на неопубликованную европейскую патентную заявку EP 14182468.0 или на соединение формулы (I) во вводной части настоящего описания не являются и не должны пониматься как подтверждение или допущение или любая форма предположения о том, что указанная заявка, соединение формулы (I) или любая связанная информация известны в данной области техники или принадлежат к уровню техники, доступному для специалиста в данной области техники.

Настоящее изобретение также раскрыто следующими иллюстративными чертежами. Представленные чертежи демонстрируют:

Фигура 1: PXT002331 и PXT001858 воздействие на экспонирование мозга после перорального введения крысам (10 мг/кг).

Фигура 2: PXT002331 и PXT001858 концентрация в плазме после перорального введения крысам (10 мг/кг).

Фигура 3: Уровни содержания PXT002331 и PXT001858 в мозге после перорального введения крысам (10 мг/кг).

Фигура 4: Отношение PXT002331 и PXT001858 в мозге/плазме после перорального введения крысам (10 мг/кг).

Фигура 5: Оценка антипаркинсонической эффективности PXT002331 в модели 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP) болезни Паркинсона на макаках (см. пример 3). **(А)** PXT002331 как отдельно действующее лечение; пероральное введение дважды в день в течение 4 дней, определение паркинсонической оценки в день 4; данные представляют собой среднее±с.о.с после 2 часов наблюдения (n=7 в группе; 1 из 8 в начале эксперимента была исключена); "Носитель"=носитель; "LD опт"=оптимальная доза L-допа*; *= $P<0,05$ от Носителя; ***= $P<0,001$ от Носителя; статистический анализ: Фридмана,, затем Данн. **(В)** объединенное лечение с использованием PXT002331 (25 мг/кг)+низкая доза L-допа (4-9 мг/кг) – временной курс для паркинсонизма; пероральное введение дважды в день в течение 4 дней, оценка в день 4; L-допа оптимальная доза ("LD опт"): 19 мг/кг в среднем; L-допа субоптимальная доза ("LD с.о."): 7 мг/кг в среднем; комбинированное введение L-допа (субоптимальная доза) и PXT002331: дважды в день в течение 4 дней. В таблице представлен статистический анализ действия комбинированного лечения (LDс.о.+25 мг/кг PXT002331) в течение 135 мин после введения леводопа. Двусторонние повторные измерения ANOVA с последующим множественным сравнением Бонферрони. Статистическую значимость оценивают, когда $P<0,05$. **(С)** Объединенное лечение с использованием PXT002331+низкая доза L-допа – отличие паркинсонической оценки обезьян, обработанных низкими дозами L-допа и PXT002331 по сравнению с низкими дозами только L-допа, и по сравнению с оптимальной дозой L-допа; оценка в день 4, между 1 и 2 часами после введения L-допа (т.е., через 2 и 3 часа после введения PXT002331); все обезьяны, обработанные PXT002331+L-допа, демонстрируют значительное улучшение паркинсонической оценки. **(D)** Объединенная обработка с использованием PXT002331+низкая доза L-допа – дозозависимая оценка для различных доз PXT002331; определение паркинсонических оценок в день 4; "Нос"=носитель; "низкая LD"=низкая доза L-допа; "LD

опт"=оптимальная доза L-допа; $*=P<0,05$ от низкой LD; статистический анализ: непараметрический однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (тест Фридмана), затем множественное сравнение Данна; $N=7$. (Е) Компьютеризированная двигательная активность при хронических малых дозах МРТР (CLD МРТР) в модели на макаках ранней стадии БП для РХТ002331 в комбинации с L-допа (низкая доза или оптимальная доза) после перорального введения; $*=P<0,05$ от носителя; $**=P<0,01$ от носителя; $***=P<0,001$ от носителя; статистический анализ: Фридман, затем Даннет; $N=5$ (6 обезьян/1 исключена). (F) Объединенная обработка с использованием РХТ002331+оптимальная доза L-допа в модели ранней стадии БП у обезьян - оценка несостоятельности и оценка дискинезии. (G) Устойчивость действий РХТ002331 в модели МРТР на макаках ранней стадии БП. Общая двигательная активность (LMA) каждой отдельной CLD МРТР-пораженной макаки до и после добавления РХТ002331 при 25 мг/кг до оптимальной дозы L-ДОПА (LD опт). То есть, все животные, включенные в это исследование, реагировали на лечение РХТ002331 ($N=5$).

Фигура 6: Когнитивная деятельность CLD МРТР обезьян в задаче с вариабельной задержанной ответной реакцией (VDR) в присутствии или отсутствии РХТ002331 (см. пример 4). Проценты (А) и латентные периоды (В) корректных реакций в глобальной задаче VDR после введения РХТ002331 в дозе 25 мг/кг в чистом виде или в сочетании с L-ДОПА (33, 66, 100: 33%, 66% и 100% оптимальной дозы L-ДОПА, соответственно) среди CLD МРТР-пораженных макак. Данные представлены как среднее для группы (столбик) и индивидуальная деятельность (символ; $N=4$; 40 испытания каждая) и их анализируют с применением тестов Фридмана с последующими тестами множественного сравнения Данна.

Фигура 7: Положительное действие РХТ002331 в когнитивной деятельности наиболее когнитивно ухудшенных CLD МРТР обезьян (см. пример 4). Проценты бездействия (А, В) и корректных реакций (С, D) на задержку в задаче VDR после введения оптимальной дозы только L-ДОПА (А, С) ли в сочетании с РХТ002331 в дозе 25 мг/кг (В, D) среди CLD МРТР-пораженных макак. Данные представлены как

средние для группы (столбик) и индивидуальная деятельность (символ; N=4; 8 испытания на задержку). То есть, деятельность одного животного улучшается лечением PXT002331, как в компоненте, относящемся к вниманию (при кратковременных задержках), так и в компоненте, относящемся к памяти (при долговременных задержках) задачи. "D1"- "D5": задержки 1-5, соответственно.

Фигура 8: Действие совместного введения PXT002331 (25 мг/кг) и L-ДОПА на дискинезию модели МРТР-макак ранней и поздней стадий БП (см. пример 4). В модели ранней стадии БП наивысшую оценку дискинезии отмечают в течение 4-часового периода после введения L-ДОПА ДОРА (левая половина чертежа, левая ось X). В модели поздней стадии БП каждая точка представляет индивидуальную среднюю оценку дискинезии в течение 2-часового периода после введения L-ДОПА (правая половина чертежа, правая ось Y).

Фигура 9: Действие объединенного лечения PXT002331 и L-ДОПА на дискинезию модели МРТР-макак L-ДОПА индуцированной дискинезии (LID) (см. пример 5). (А) Средняя оценка дискинезии МРТР макак в течение 2 часов и (В) соответствующая двигательная активность. Носитель: носитель, Высокая LD: высокая доза L-ДОПА (11-25 мг/кг), низкая LD: низкая доза L-ДОПА (4-10 мг/кг), PXT(-30 мин): введение PXT002331 за 30 мин до L-ДОПА, PXT(0 мин): введение PXT002331 и L-ДОПА одновременно; день 1: однократное введение объединенного лечения PXT002331 (25 мг/кг) и леводопы (низкая доза); день 8: действие, измеренное на 8 день суб-длительного лечения (введение PXT002331 два раза в день в течение 8 последующих дней). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ при сравнении с низкой LD (не параметрический односторонний RM ANOVA (тест Фридмана) после множественного сравнения Данна).

Фигура 10: Стойкость действия PXT002331 в модели МРТР макак L-ДОПА индуцированной дискинезии (см. пример 5). Оценка дискинезии каждой отдельной МРТР-пораженной макаки до и после введения PXT002331 в дозе 25 мг/кг на 1 день (А) и на 8 день (В) суб-длительного лечения. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ по сравнению с L-ДОПА (не параметрический односторонний RM ANOVA (тест Фридмана)

с последующим множественным сравнением Данна). То есть, все дискинетические животные реагируют на лечение РХТ002331 (N=4). Две обезьяны не демонстрируют дискинезию (оценка=0) и в отсутствие, и в присутствии РХТ002331.

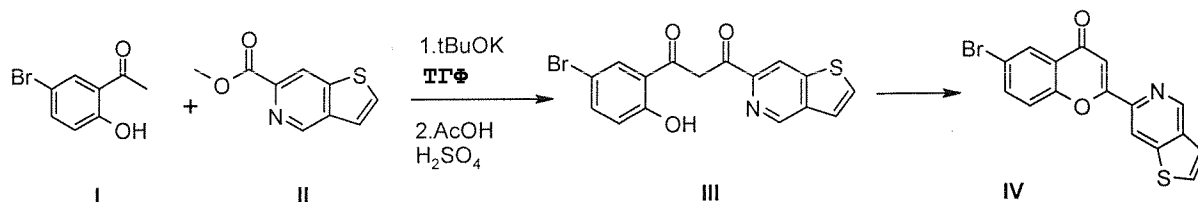
Далее изобретение будет раскрыто со ссылкой на следующие примеры, которые являются просто иллюстративными и которые не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Получение соединения формулы (I)

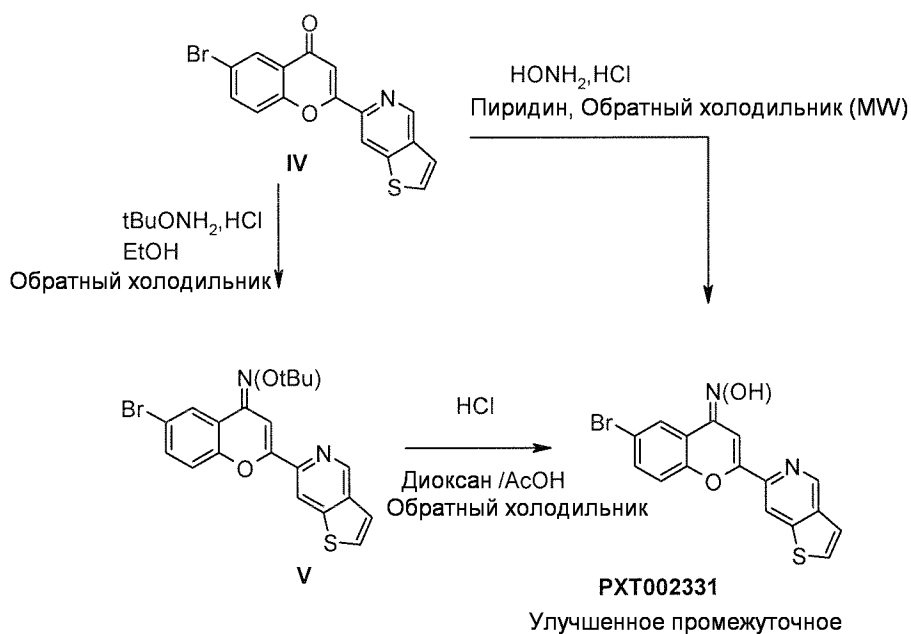
1) Общий метод синтеза

Соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением (т.е., РХТ002331) можно получить из легкодоступных исходных материалов с помощью нескольких подходов к синтезу, используя химические протоколы в фазе раствора или в твердой фазе, или смешанные протоколы в раствор/твердая фаза. Например, соединение формулы (I) можно получить, используя представленные далее схемы синтеза.

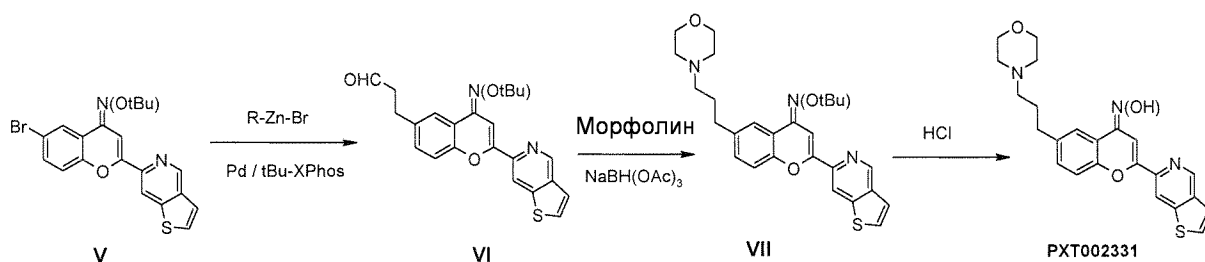


Коммерчески доступный бромацетофенон **I** подвергают взаимодействию с коммерческим тиено[3,2-с]пиридинметилловым эфиром **II** в растворителе, таком как тетрагидрофуран (ТГФ), и в присутствии слабого основания, такого как трет-бутоксид калия (tBuOK), до получения промежуточного дикетона **III**. Этот способ известен как перегруппировка Бейкера-Венкатарамана (Baker, W., *J.Chem.Soc*, 1933, 1381).

Промежуточный дикетон **III** затем циклизуют в кислых условиях в присутствии сильного дегидратирующего агента, такого как серная кислота (H₂SO₄), в кипящей с обратным холодильником уксусной кислоте (AcOH), получая хромон **IV**.



Введение оксима можно осуществить реакцией производного **IV** с гидроксилламингидрохлоридом (HONH_2 , HCl) в пиридине или этаноле в условиях микроволнового облучения до получения непосредственно усовершенствованного промежуточного оксима хромона, которое приводит к **PXT002331** в несколько стадий реакции. Указанное усовершенствованное промежуточное соединение, приводящее к **PXT002331**, можно также получить, используя двухстадийную методику, как представлено выше, используя трет-бутилгидроксилламингидрохлорид (tBuONH_2 , HCl) в этаноле с последующей стадией удаления защитной трет-бутильной группы в кислых условиях, таких как хлороводородная кислота (HCl) в смеси полярных растворителей, таких как ТГФ и уксусная кислота.



Введение алкиленовой боковой цепи осуществляют катализируемой палладием реакцией перекрестного сочетания, такой как реакция перекрестного сочетания Негиши, используя коммерчески доступный реагент цинка и соответствующую каталитическую систему лиганд/палладий. Затем, функционализация

с последующим стандартным восстановительным аминированием с использованием слабых восстанавливающих агентов, таких как триацетоксиборгидрид, приводит к получению усовершенствованного промежуточного соединения **VII** с хорошими выходами. Конечное удаление защитной группы оксима в кислых условиях приводит к соединению формулы (I), т.е. PXT002331.

2) Синтез соединения формулы (I)

Коммерчески доступные исходные материалы, используемые в следующем экспериментальном описании, закупают у Aldrich, Sigma, ACROS или ABCR, если не указано иначе.

Раскрытые далее соединения названы в соответствии со стандартами, использованными в программе AutoNom v1.0.1.1 (MDL Information Systems, Inc.).

¹H ЯМР анализ проводят, используя прибор BRUKER NMR, модель DPX-400 МГц ПФ-ЯМР. В качестве внутреннего стандарта используют остаточный сигнал дейтерированного растворителя. Химические сдвиги (δ) выражают как ч./млн. относительно сигнала остаточного растворителя ($\delta=2,50$ для ¹H ЯМР в DMSO-d₆, и 7,26 в CDCl₃). с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квадруплет), ш (широкий). Некоторые соединения в экспериментальной части существуют в виде смеси E/Z изомеров в различных отношениях. Отношение E/Z изомеров четко определено для конечного соединения PXT002331.

Представленные в описании данные МС получают следующим образом: Масс-спектр: прибор ЖХ/МС Waters ZMD (ИЭР).

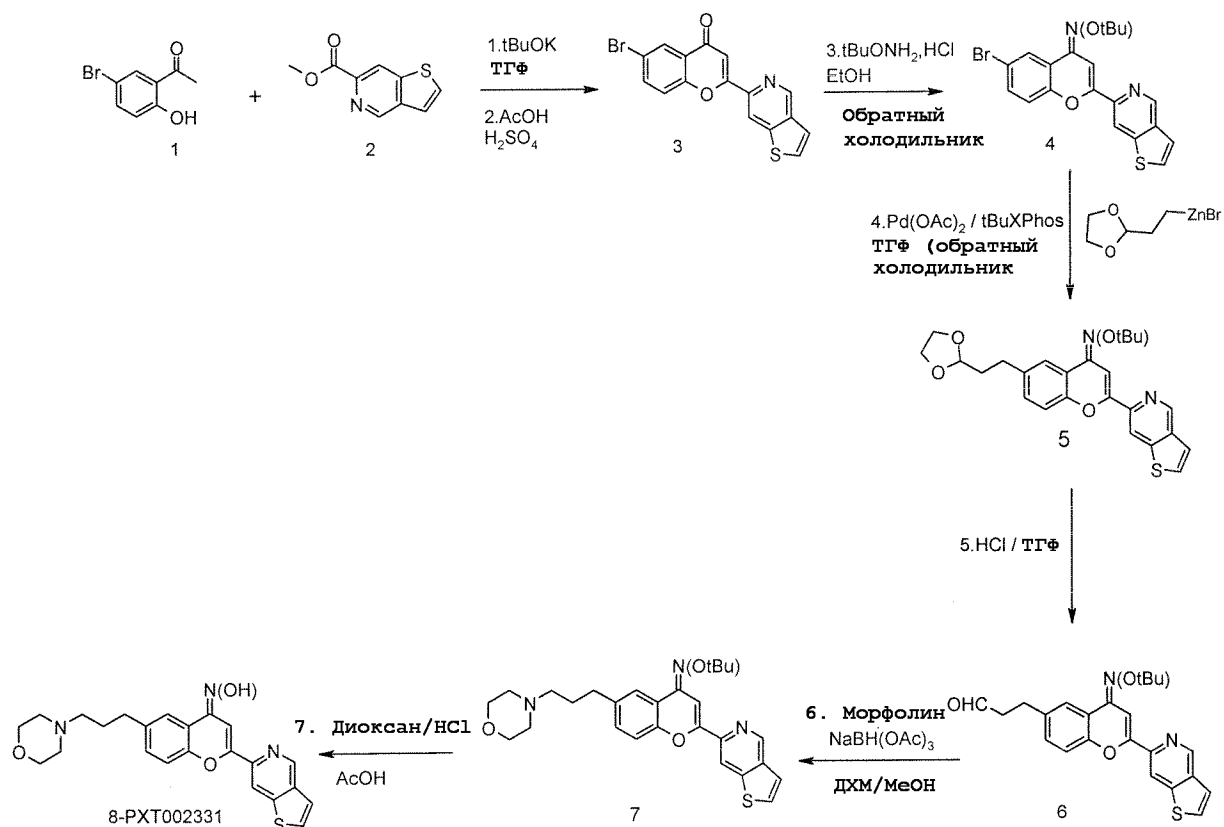
ВЭЖХ анализ осуществляют, используя колонку Waters X-bridge TM C8 50 мм×4,6 мм при скорости потока 2 мл/мин; 8 мин, градиент H₂O:CH₃CN:ТФК от 100:0:0,1% до 0:100:0,05%, с УФ определением (254 нм).

Масс-направленную препаративную ВЭЖХ очистку осуществляют, используя масс-направленный автоматический прибор для очистки Fraction lynx от Waters, оборудованный колонкой Sunfire Prep C18 OBD 19×100 мм 5 мкм, если не указано иначе. Все стадии очистки осуществляют с градиентом АЦН/H₂O или АЦН/H₂O/HCOOH (0,1%).

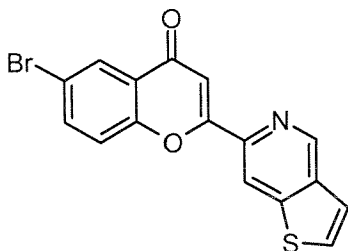
Соединение формулы (I) получают в соответствии со следующей

схемой реакции:

Схема реакции



Стадии 1 и 2: 6-бром-2-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-4-он (3)



К суспензии трет-бутоксиды калия (156,0 г, 1,39 моль, 3,0 экв) в ТГФ (500 мл) при 0°С добавляют раствор 5-бром-2-гидроксиацетофенона (100,0 г, 0,47 моль, 1 экв) в ТГФ (500 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивают в течение 10 минут. Раствор тиенопиридинового эфира (98 г, 0,51 моль, 1,1 экв) в ТГФ (1,0 л) добавляют к реакционной смеси. Полученную красноватую суспензию кипятят с обратных холодильником в течение 1 часа, причем по данным ЖХ/МС анализов к этому времени реакция завершается. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры (КТ), получая густую суспензию оранжевого цвета,

которую выливают в ледяную воду (5,0 л). Водный слой нейтрализуют, добавляя водный раствор HCl (1,5 н) при интенсивном перемешивании. Полученное твердое вещество желтого цвета собирают фильтрованием, промывают водой и сушат с отсосом. Неочищенную массу снова дополнительно сушат в течение ночи под давлением при 45°C в течение 16 ч, получая 156 г твердого вещества желтого цвета.

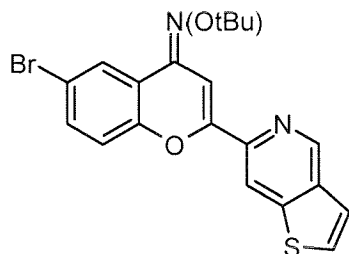
Затем твердое желтое вещество (156 г) суспендируют при КТ в ледяной уксусной кислоте (1,0 л) и концентрированной H₂SO₄ (10 мл). Полученную смесь нагревают при 110°C в течение 2 часов. Реакционная смесь превращается в суспензию коричневого цвета. После подтверждения завершения реакции (по данным ЖХ/МС), неочищенную массу суспендируют в ледяной воде (2,0 л) и нейтрализуют, добавляя водный раствор NaOH (1 н). Полученный твердый осадок бежевого цвета собирают фильтрованием, промывают водой и сушат с отсосом. Продукт дополнительно сушат в течение одной ночи при 50°C в условиях высокого вакуума до получения 140,0 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бежевого цвета.

Выход: 83%.

ЖХ/МС: Найденная масса (m/z, M+1, 358,0), Площадь 94,78%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 9,32 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,15 (м, 2H), 8,06 (м, 1H), 7,84 (д, J 5,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J 5,4 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H).

Стадия 3: О-трет-бутилоксим 6-бром-2-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-4-она (4)



В запаянной ампуле суспензию 6-бром-2-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-4-она (20,0 г, 56 ммоль, 1 экв) и О-трет-бутилгидроксиламингидрохлорида (14,0 г, 112 ммоль, 2 экв) в

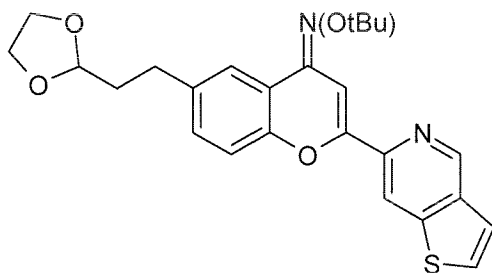
безводном EtOH (300 мл) нагревают при 115°C в течение 20 часов. После подтверждения завершения реакции по данным ТСХ, реакционную смесь фильтруют, и твердое вещество желтого цвета дважды промывают холодным EtOH (50 мл) и сушат в условиях вакуума, получая 20 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

Выход: 83%.

ЖХ/МС: Найденная масса (m/z , $M+1$, 429,0), Площадь 97,83%.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 9,25 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,71 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 4: О-трет-бутилоксим 6-(2-[1,3]диоксолан-2-илэтил)-2-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-4-она (5)



К дегазированному раствору О-трет-бутилоксида 6-бром-2-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-4-она (100,0 г, 233 ммоль, 1 экв) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (4,9 г, 11,6 ммоль, 0,05 экв) в безводном ТГФ (500 мл) добавляют ацетат палладия(II) (2,6 г, 11,6 ммоль, 0,05 экв), затем раствор 2-(1,3-диоксолан-2-ил)этилцинкбромид (0,5 М в ТГФ, 652 мл, 362 ммоль, 1,5 экв). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 14 часов. После завершения реакции, подтвержденного результатами ЖХ/МС, реакционную смесь гасят водой (20 мл) и концентрируют в вакууме. Полученное неочищенное масло желтого цвета очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента циклогексан/этилацетат (80/20), и получая 85 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

Выход: 82%

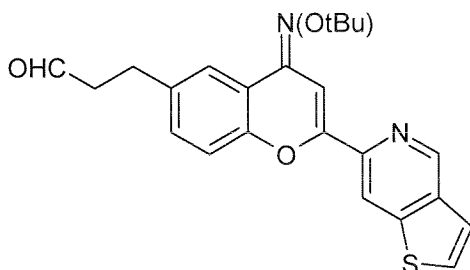
ВЭЖХ: 93,00% (254 нм), ВУ: 2,50 мин.

ЖХ/МС: Найденная масса (m/z , $M+1$, 451,0), Площадь 93,96%.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ 9,27 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,05

(д, J 5,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,73 (д, J 5,4 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43 (м, 2H), 4,85 (м, 1H), 3,93 (м, 2H), 3,80 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 1,90 (с, 2H), 1,39 (с, 9H).

Стадия 5: 3-(4-трет-бутоксимино-2-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-6-ил)пропиональдегид (6)



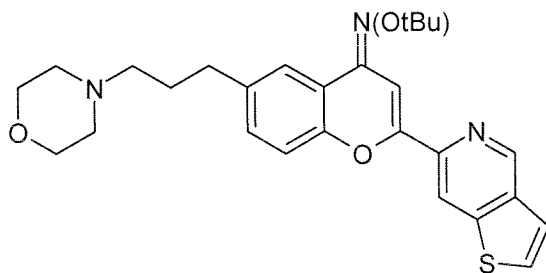
К раствору О-трет-бутилоксима 6-(2-[1,3]диоксолан-2-илэтил)-2-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-4-она (100,0 г, 222 ммоль, 1 экв) в ТГФ (1,0 л) медленно добавляют водный раствор HCl (3 н, 1,0 л). Полученную смесь желтого цвета перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, получая густую желтую эмульсию. После завершения реакции (ЖХ/МС), реакционную смесь нейтрализуют, добавляя водный насыщенный раствор NaHCO_3 , и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×5,0 л). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2,0 л), сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме до получения 89 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета. Полученное твердое вещество желтого цвета переносят неочищенным на следующие стадии без дополнительной очистки.

Выход: 92%

ЖХ/МС: Найденная масса (m/z , $M+1$, 407,3), Площадь 91%.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9,79 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,52 (д, J 5,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J 5,4 Гц, 1H), 7,17 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,77 (с, 2H), 1,37 (с, 9H).

Стадия 6: О-трет-бутилоксим 6-(3-морфолин-4-илпропил)-2-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-4-она (7)



К смеси 3-(4-трет-бутоксимино-(2-тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-6-ил)пропиональдегида (100,0 г, 246 ммоль, 1 экв), морфолина (50 мл, 492 ммоль, 2 экв) в CH_2Cl_2 (1,0 л) и метанола (500 мл) добавляют триацетоксиборгидрид натрия (104 г, 492 ммоль, 2 экв) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции (по данным ЖХ/МС), полученную смесь нейтрализуют, добавляя водный насыщенный раствор NaHCO_3 , и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×5,0 л). Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором (2,0 л), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая твердое густое вещество коричневого цвета. Полученное неочищенное коричневое вещество очищают хроматографией на силикагеле, получая 73,0 г указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

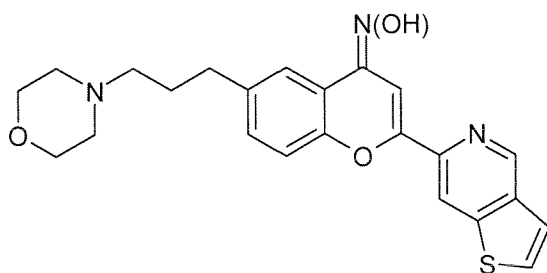
Выход: 63%.

ВЭЖХ: 95,97% (254 нм).

ЖХ/МС: Найденная масса (m/z , $M+1$, 478,3), Площадь 96,62%.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ 9,24 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,03 (д, J 5,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,70 (д, J 5,4 Гц, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,39 (м, 2H), 3,56 (м, 4H), 2,65 (м, 2H), 2,28 (м, 6H), 1,73 (м, 2H), 1,36 (с, 9H).

Стадия 7: Оксим 6-(3-морфолин-4-илпропил)-2-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-4-она



К перемешиваемому раствору О-трет-бутил оксима 6-(3-

морфолин-4-илпропил)-2-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)-4Н-хромен-4-она (10,0 г, 21 ммоль, 1 экв) в уксусной кислоте (100 мл) добавляют раствор диоксан-HCl (4 М, 150 мл, 3 экв) при комнатной температуре в инертной атмосфере. Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 14 часов (контроль с помощью ЖХ/МС указывает на 100% превращение). Органические растворители концентрируют в вакууме, при этом твердая масса начинает осаждаться. Твердое вещество желтого цвета отфильтровывают, промывают диоксаном (200 мл), Et₂O (2×50 мл), получая 8 г твердого вещества желтого цвета в виде HCl соли.

Выход: 90%

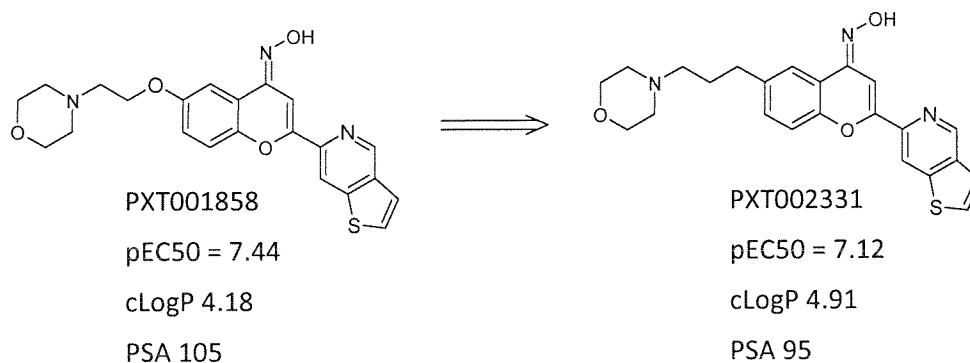
ВЭЖХ чистота: 98,44% (254 нм). E/Z отношение=97,54%/1,75%.

ЖХ/МС: Найденная масса (m/z, M+, 422,3), Площадь 97,3%.

¹H ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ 11,06 (шс, 1H), 10,72 (шс, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,07 (д, J 5,4 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 3H), 7,47-7,41 (м, 2H), 3,95 (м, 2H), 3,80 (м, 2H), 3,42, (м, 2H), 3,08 (м, 4H), 2,71 (м, 2H), 2,10 (м, 2H).

Пример 2: Биологическая оценка соединения формулы (I)

Соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением (т.е., PXT002331) тестируют в отношении его агонистической и/или позитивной аллостерической модуляторной активности в отношении человеческих mGluR4, используя анализ кальция, раскрытый в примере 171 WO 2011/051478. Было обнаружено, что PXT002331 обладает эффективностью pEC₅₀=7,12 (что соответствует EC₅₀ около 0,076 мкМ), что сравнимо с эффективностью соединения примера 127 WO 2011/051478 (т.е., "PXT001858"), эффективность которого pEC₅₀=7,44 (что соответствует EC₅₀ около 0,036 мкМ).



In vitro ВРМВ профиль PXT002331 также весьма сходен со ссылкой на метаболическую стабильность фазы I: CL (h/r): 55/101 мкл/мин/мг белка и кишечную абсорбцию: CaCo-2 (А-В, pgr): 4,11 10^{-6} см/сек, без оттока.

В обоих случаях, т.е. PXT002331 и PXT001858, связывание плазменного белка было высоким, причем менее чем 1% свободной фракции и соединений не страдают от недостатка растворимости ($s > 10$ мг/мл в воде) в виде гидрохлорида.

Однако, несмотря на весьма сходные физико-химические свойства и ВРМВ профили, было обнаружено, что PXT002331 демонстрирует неожиданный, крайне выгодный пероральный *in vivo* ФК профиль при сравнении с PXT001858, как раскрыто далее.

In vivo фармакокинетические оценки:

PXT002331 и PXT001858 вводят перорально (п.о.) в дозе 10 мг/кг самцам крыс Sprague-Dawley. Вводимый объем составляет 10 мл/кг. Параллельно PXT002331 вводят внутривенно (в.в.) в дозе 1 мг/кг, при объеме введения 2 мл/кг. Образцы крови (200 мкл) отбирают в моменты времени от 15 минут до 24 часов для п.о. введения и от 5 минут до 24 часов для в.в. введения в охлажденные льдом ампулы, содержащие 0,2% K_2EDTK . Ампулы центрифугируют при скорости 10000 об/мин в течение 5 минут при 4°C. Плазму (надосадочную жидкость) выделяют в другую ампулу и хранят при -80°C до анализа. Две группы по 3 животных используют для каждого способа введения: в одной группе образцы крови отбирают для определения кинетики плазмы, экспонированной за 24 часовой период, и во второй группе кровь и образцы мозга отбирают в один конечный момент времени (0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 4,0 часа) для определения кинетики экспонирования мозга и отношения

мозг/плазма.

Анализ соединения:

Соответствующее исходное соединение (свободное основание) анализируют в образцах плазмы и в гомогенате мозга, используя метод ЖХ-МС/МС. Концентрации выражают в нг/мл плазмы или в нг/г ткани мозга.

Результаты:

В дозе 10 мг/кг, с тем же самым носителем (Tween-80/этанол/30% HPBCD (2/10/88)), PXT002331 демонстрирует сопоставимое с PXT001858 экспонирование плазмы, что отражается по его ППК (1,1-кратно) и C_{max} (0,7-кратно). Пероральная биодоступность PXT002331 в этом эксперименте составляет 39%. Несмотря на аналогичную пероральную абсорбцию, PXT002331 имеет более высокое отношение мозг/плазма (6,5 против 2,0 при T=1,5 час; см. фигуру 4), что приводит к 3-кратному улучшению ППК мозга при сравнении с PXT001858. Апостериори, одна потенциальная гипотеза может основываться на различии конъюгирования фазы II в кишечнике и печени во время пероральной абсорбции. Когда оба соединения анализируют *in vitro* в присутствии UGT (UDP-глюкуронозилтрансфераза), PXT002331 демонстрирует гораздо более низкий уровень глюкуронизации по сравнению с PXT001858 (см. таблицу ниже). Тем не менее, такое различие, наблюдаемое *in vitro*, само по себе не может объяснить неожиданные преимущественные ФК результаты, полученные для PXT002331. Результаты, полученные в указанных экспериментах, дополнительно суммированы в таблицах 1-3 ниже и на фигурах 1-4.

Таблица 1: ФК параметры PXT002331 и PXT001858 после перорального введения крысам в дозе 10 мг/кг.

Пероральная ФК 10 мг/кг	Мозг/Плазма отношение (T=1,5 час)	C _{max} (мозг) (нг/G ткань)	ППК плазмы inf(ч*нг/мл)	ППК мозга inf(ч*нг/г)
PXT002331	6,5	818	432	2713
PXT001858	2,0	521	394	838

Таблица 2: Глюкуронизация PXT002331 и PXT001858 *in vitro*

(площадь пика) в микросомах печени крыс.

Время (мин)	0	5	15	30	60
PXT002331	0	0	0	0	0
PXT001858	0	164	353	798	2556

Таблица 3: Глюкуронизация PXT002331 и PXT001858 *in vitro* (площадь пика) в микросомах кишечника крыс.

Время (мин)	0	5	15	30	60
PXT002331	0	2492	4724	8369	16897
PXT001858	0	13840	30396	68072	148307

Полученные результаты показывают, что соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, т.е. PXT002331, имеет крайне преимущественные фармакокинетические профили и демонстрирует значительно улучшенное экспонирование мозга по сравнению с соединением примера 127 из WO 2011/051478 ("PXT001858"). Указанные свойства делают соединение формулы (I), в частности, подходящим в качестве терапевтического агента, например, для лечения или для профилактики неврологических и/или психиатрических расстройств.

Пример 3: *In vivo* оценка соединения формулы (I) в МРТР модели болезни Паркинсона на обезьянах

Антипаркинсоническую эффективность соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением (т.е., PXT002331) оценивают в модели 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МРТР) против болезни Паркинсона на макаках (используют макак вида *Macaca fascicularis*), которая воспроизводит большинство клинических и патологических признаков болезни Паркинсона и считается "золотым стандартом" (см. Porras G et al., *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2(3):009308, 2012 и цитированные там ссылки для общего описания МРТР модели).

Результаты экспериментов, проведенных в МРТР модели поздней стадии БП на макаках, суммированы на фигурах 5А-5G. В частности, было обнаружено, что PXT002331 при только одной обработке демонстрирует эффективную антипаркинсоническую активность на

МРТР-обработанных макаках, с оптимальным улучшением паркинсонической оценки при дозах введения 2-25 мг/кг перорально (п.о.) дважды в день (см. фигуру 5A). В указанном эксперименте, РХТ002331 вводят перорально дважды в день в течение 4 дней, и паркинсоническую оценку определяют в день 4 в течение 2 часов наблюдения (результаты представлены как среднее значение+стандартная ошибка среднего (с.о.с); n=7 обезьян).

Антипаркинсоническую эффективность РХТ002331 (25 мг/кг) дополнительно оценивают в комбинации с низкими (субоптимальными) дозами L-допа (леводопа; 4-9 мг/кг) (см. фигуры 5B и 5C). В этой модели метиловый эфир леводопа вводят подкожно вместе с фиксированной дозой бенсеразида (50 мг всего), ингибитором леводопа декарбоксилазы периферического действия. Дозы РХТ002331 перорально вводят дважды в день в течение 4 дней, и определение паркинсонической оценки проводят в день 4 (между 1 и 2 часами после введения L-допа, т.е., между 2 и 3 часами после введения РХТ002331). Как также представлено на фигуре 5B, было обнаружено, что совместное введение РХТ002331 и субоптимальной дозы L-допа дает значительное улучшение паркинсонической оценки по сравнению с введением только L-допа (субоптимальная доза). Указанные результаты кроме того указывают на увеличение "on"-времени, достигаемого РХТ002331 в комбинации с L-допа, что является клинически высоко релевантным преимуществом, как также отражено тем фактом, что "on"-время является конечной точкой для оценки клинической эффективности фазы 3 болезни Паркинсона у пациентов. Примечательно, что все обработанные обезьяны демонстрируют значительное повышение паркинсонической оценки, что указывает на высокую устойчивость антипаркинсонического эффекта РХТ002331 (см. фигуру 5C). Полученные результаты подтверждают тот факт, что РХТ002331 можно с успехом использовать как дополнительную обработку вместе с L-допа (леводопа).

Результаты дозозависимой оценки комбинации РХТ002331 (в дозах от 2 мг/кг до 100 мг/кг) с L-допа (низкая доза) представлены на фигуре 5D (оценку паркинсонических оценок

проводят в день 4). Было обнаружено, что РХТ002331 в комбинации с L-допа вызывает чрезвычайно сильный антипаркинсонический эффект после перорального введения в интервале различных доз. Оптимальную антипаркинсоническую эффективность достигают при введении РХТ002331 в дозах от 2 мг/кг до 25 мг/кг.

Значительное улучшение двигательной активности можно дополнительно продемонстрировать для РХТ002331 (25 мг/кг) при пероральном введении в комбинации или с низкой дозой L-допа, или с оптимальной дозой L-допа, что также представлено на фигуре 5Е (ранняя стадия модели БП у обезьян; N=5). В этой модели, леводопа вводят перорально в виде Мадопара, который содержит гидрохлорид бенсеразида (отношение леводопа:бенсеразид 4:1), ингибитора периферической леводопа декарбоксилазы. В указанном эксперименте каждую из обезьян снабжают детектором движений и сигналов, которые накапливаются, используя 24 световых пучка и видеорегистратор перемещений для дифференцирования всех типов движений. Движения каждой обезьяны количественно оценивают каждые 5 мин с применением компьютерных мониторов активности. Общие значения представлены через 4 часа. Преимущественное действие на двигательную активность, достигаемое РХТ002331 в сочетании с L-допа, было постоянным, и каждая обезьяна, включенная в исследование, реагировала на это лечение (см. фигуру 5G).

Как представлено на фигуре 5F, кроме того было обнаружено, что повышающиеся дозы РХТ002331 в комбинации с L-допа (оптимальная доза) обеспечивают улучшение оценки недееспособности, без индуцирования дискинезии. В частности, значительное улучшение оценки несостоятельности можно достичь, используя 25 мг/кг РХТ002331 в комбинации с L-допа (оптимальная доза). Кроме того, ни одна из тестируемых комбинаций РХТ002331 (в дозах от 25 мг/кг до 100 мг/кг) с оптимальной (высокой) дозой L-допа не приводит к индуцированию дискинезии, которая является нежелательным побочным эффектом, который обычно наблюдается при лечении с использованием L-допа.

Полученные результаты подтверждают, что РХТ002331 чрезвычайно выгоден для использования при лечении или для

профилактики болезни Паркинсона, как в монотерапии (без сопутствующего использования дополнительных антипаркинсонических лекарственных средств) и в совместной терапии с использованием дополнительных антипаркинсонических лекарственных средств, таких как L-допа (леводопа). В указанных экспериментах особенно эффективными были признаны дозы от 2 мг/кг до 25 мг/кг RXT002331 вводимые перорально.

Пример 4: Оценка побочных эффектов соединения формулы (I) в MPTP модели болезни Паркинсона на макаках

Неблагоприятное действие и побочные эффекты RXT002331 анализируют во время каждого исследования, проводимого на макаках (см. пример 3).

Общее поведение

RXT002331 в чистом виде или с L-ДОПА никогда не вызывает очевидных неблагоприятных изменений в поведении (ни заикливание, ни возбуждение, ни летаргию, ни сонливость, и т.д.). Таким образом, эти лечения, даже в высоких дозах, хорошо переносятся всеми тестируемыми MPTP макаками, которые получают пользу от улучшенной анти-паркинсонической реакции, без очевидных неблагоприятных эффектов.

Когнитивная деятельность

У макак, которые длительно получают низкие дозы MPTP (модель CLD MPTP на макаках) развивается когнитивное нарушение, измеренное в задаче с вариабельной задержанной ответной реакцией (VDR). Поэтому решено оценить когнитивный эффект RXT002331 у этих животных для того, чтобы оценить потенциальное побочное действие на когнитивные симптомы.

Независимо от того, оценивают ли общую эффективность, или каждую задержку по-отдельности, или все задержки одновременно, ни одно из лечений RXT002331, отдельно или в сочетании с L-ДОПА, не вызвало ухудшение когнитивной деятельности животных, как также показано на фигуре 6.

В общем, ни одно лечение RXT002331 не оказало негативное действие на когнитивную деятельность макак (в отличие от L-ДОПА, например). Более того, следует отметить, что для одного из четырех исследуемых животных, RXT002331 даже оказал

благоприятное действие на его когнитивную деятельность в задаче VDR. Это животное показало почти 100% исключений после введения оптимальной дозы L-ДОПА (ухудшение когнитивной деятельности). Его степень исключения снижается наполовину при добавлении PXT002331 (25 мг/кг) к оптимальной дозе лечения L-ДОПА и процент его корректных реакций соответственно возрастает (см. фигуру 7).

Дискинезия

Введение PXT002331 отдельно или в сочетании с L-ДОПА никогда не вызывает дискинезию. Более того, после введения PXT002331 отдельно или в сочетании с любыми тестируемыми дозами L-ДОПА, нет никакого индуцирования дискинезии у CLD MPTP макак. Было отмечено, что даже чистый L-DOPA не вызывает дискинезию в этой модели ранней стадии БП (см. фигуру 8, левая половина).

В модели более поздних стадий БП, чистый PXT002331 не вызывает дискинезию в любой тестируемой дозе. Дискинезия была слабой или отсутствовала при субоптимальных дозах L-ДОПА и не повышается при лечении PXT002331 (в любой тестируемой дозе), что также показано на фигуре 8 (правая половина). У этих животных, даже при наивысших дозах L-ДОПА, дискинезия была очень умеренной, как показано низкой средней оценкой дискинезии (см. фигуру 8, правая половина). Было решено протестировать действие PXT002331 на L-ДОПА-индуцированную дискинезию у животных на более поздней стадии, представляющей более явную дискинезию, как описано в примере 5.

Пример 5: Оценка антидискинетического действия соединения формулы (I) в MPTP модели на макаках L-ДОПА-индуцированной дискинезии (LID)

Как и у пациентов с БП, MPTP макаки испытывают побочные эффекты долговременной терапии L-ДОПА, включая L-ДОПА-индуцированную дискинезию (LID). В случае с MPTP макаками, они возникают на поздней стадии паркинсонизма, применяемой в этом эксперименте. PXT002331 тестируют на этих обезьянах с применением дозы 25 мг/кг в сочетании с L-ДОПА.

А именно, явное снижение дискинезии наблюдают в присутствии PXT002331 (см. фигуру 9A). Его наблюдают при введении PXT002331 за 30 мин до или одновременно с L-ДОПА. Более того, его

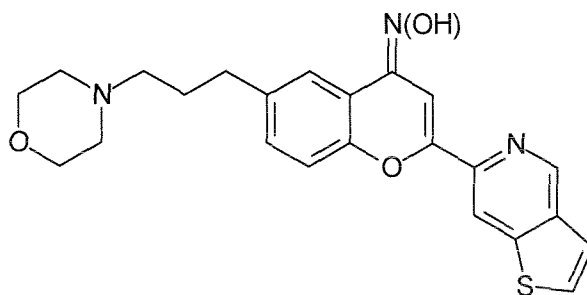
наблюдают не позднее 1 дня, что соответствует однократному приему РХТ002331, и он сохраняется после суб-длительного лечения (два раза в день в течение 8 последовательных дней). Важно, что эффективность L-ДОПА при снижении паркинсонических симптомов (дрожание, позы, подвижность) сохраняется в сочетании с дозой РХТ002331, как показано на фигуре 9В.

Так же как и для антипаркинсонического действия, измеренного в примерах 3 и 4, необходимо отметить, что антидискинетическое действие РХТ002331 было очень постоянным, так как, снова, все без исключения дискинетические обезьяны, включенные в исследование, реагировали на это лечение (см. фигуру 10).

Эти результаты показывают, что соединение формулы (I), т.е. РХТ002331, является высоко эффективным для профилактики или снижения леводопа-индуцированной дискинезии (LID), что продемонстрировано в МРТР модели LID на макаках. Более того, РХТ002331 может применяться либо как однократное, либо как длительное лекарственное средство против леводопа-индуцированной дискинезии, что делает его особенно подходящим для лечения или профилактики этого патологического состояния.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение следующей формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства,

для применения в лечении или профилактике леводопа-индуцированной дискинезии.

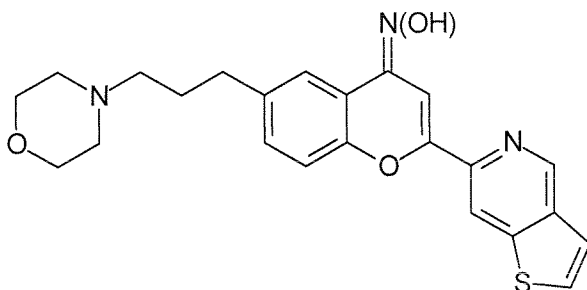
2. Соединение по пункту 1, где указанное соединение имеет (E)-конфигурацию на группе оксима, содержащейся в формуле (I).

3. Соединение по пункту 1 или 2, где указанное соединение имеет форму гидрохлорида.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, определенное в любом из пунктов 1-3, и фармацевтически приемлемый наполнитель для применения в лечении или профилактике леводопа-индуцированной дискинезии.

5. Соединение для применения по любому из пунктов 1-3 или фармацевтической композиции для применения по пункту 4, где указанное соединение или указанную фармацевтическую композицию вводят перорально.

6. Соединение следующей формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство,

для применения в лечении или профилактике болезни Паркинсона,

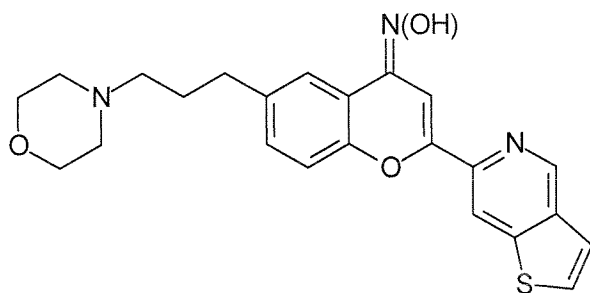
где указанное соединение вводят в сочетании с леводопа или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

7. Соединение по пункту 6, где соединение формулы (I) имеет (E)-конфигурацию на группе оксима, содержащейся в формуле (I).

8. Соединение по пункту 6 или 7, где соединение формулы (I) имеет форму гидрохлорида.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, определенная по любому из пунктов 6-8, и фармацевтически приемлемый наполнитель, для применения в лечении или профилактике болезни Паркинсона, где фармацевтическую композицию вводят в сочетании с леводопа или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

10. Леводопа или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство для лечения или профилактики болезни Паркинсона, где указанный леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят в сочетании с соединением следующей формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

11. Леводопа по пункту 10, где соединение формулы (I) имеет (E)-конфигурацию на группе оксима, содержащейся в формуле (I).

12. Леводопа по пункту 10 или 11, где соединение формулы (I) имеет форму гидрохлорида.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, и

фармацевтически приемлемый наполнитель, для применения в лечении или профилактике болезни Паркинсона, где фармацевтическую композицию вводят в сочетании с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством, как определено в любом из пунктов 10-12.

14. Соединение для применения по любому из пунктов 6-8 или леводопа для применения по любому из пунктов 10-12 или фармацевтическая композиция по пункту 9 или 13, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят одновременно.

15. Соединение по пункту 14 или леводопа для применения по пункту 14 или фармацевтическая композиция для применения по пункту 14, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство представлены в единой фармацевтической композиции.

16. Соединение по пункту 14 или леводопа для применения по пункту 14 или фармацевтическая композиция для применения по пункту 14, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство представлены в разных фармацевтических композициях.

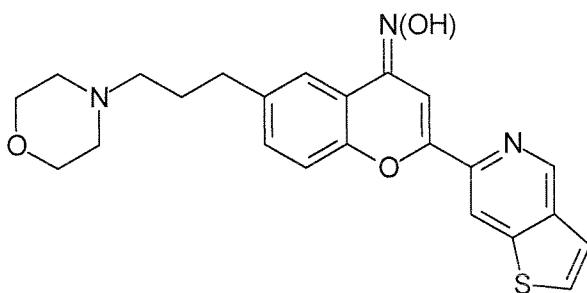
17. Соединение для применения по любому из пунктов 6-8 или леводопа для применения по любому из пунктов 10-12 или фармацевтическая композиция для применения по пункту 9 или 13, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят последовательно.

18. Соединение для применения по любому из пунктов 6-8 и 14-17 или леводопа для применения по любому из пунктов 10-12 и 14-17 или фармацевтическая композиция для применения по любому

из пунктов 9 и 13-17, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят перорально.

19. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики болезни Паркинсона, где фармацевтическая композиция включает:

соединение следующей формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство;

леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; и

фармацевтически приемлемый наполнитель.

20. Фармацевтическая композиция по пункту 19, где соединение формулы (I) имеет (E)-конфигурацию на группе оксима, содержащейся в формуле (I).

21. Фармацевтическая композиция по пункту 19 или 20, где соединение формулы (I) имеет форму гидрохлорида.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 19-21, где указанную фармацевтическую композицию вводят перорально.

23. Соединение для применения по любому из пунктов 6-8 и 14-18 или леводопа для применения по любому из пунктов 10-12 и 14-18 или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 9 и 13-22, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят в сочетании с ингибитором леводопа декарбоксилазы и/или ингибитором катехол-О-метилтрансферазы (COMT).

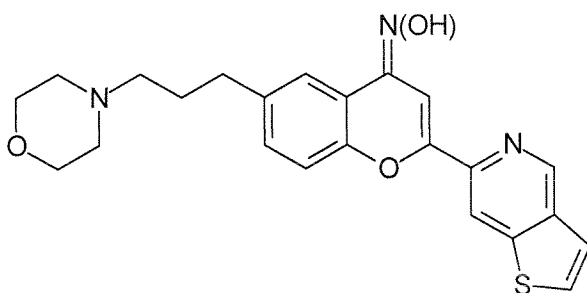
24. Соединение по пункту 23 или леводопа для применения по пункту 23 или фармацевтическая композиция для применения по пункту 23, где вводят оба ингибитор леводопа декарбоксилазы и ингибитор COMT.

25. Соединение по пункту 23 или 24 или леводопа для применения по пункту 23 или 24 или фармацевтическая композиция для применения по пункту 23 или 24, где ингибитором леводопа декарбоксилазы является карбидопа, бенсеразид, α -метилдопа, α -дифторметилдопа или фармацевтически приемлемая соль или сольват любого из этих агентов.

26. Соединение для применения по любому из пунктов 23-25 или леводопа для применения по любому из пунктов 23-25 или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 23-25, где ингибитором COMT является энтакапон, толкапон, нитекапон, опикапон или фармацевтически приемлемая соль любого из этих агентов.

27. Соединение для применения по любому из пунктов 1-3, 5-8, 14-18 и 23-26 или леводопа для применения по любому из пунктов 10-12, 14-18 и 23-26 или фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 4, 5, 9 и 13-26, где лечимым субъектом является человек.

28. Применение соединения следующей формулы (I)



(I)

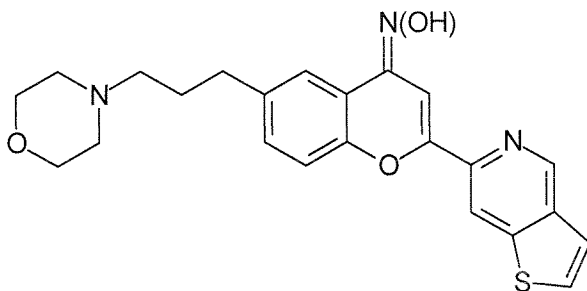
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики леводопа-индуцированной дискинезии.

29. Применение по пункту 28, где указанное соединение имеет (E)-конфигурацию на группе оксима, содержащейся в формуле (I).

30. Применение по пункту 28 или 29, где указанное соединение имеет форму гидрохлорида.

31. Применение по любому из пунктов 28-30, где указанное лекарственное средство предназначено для перорального введения.

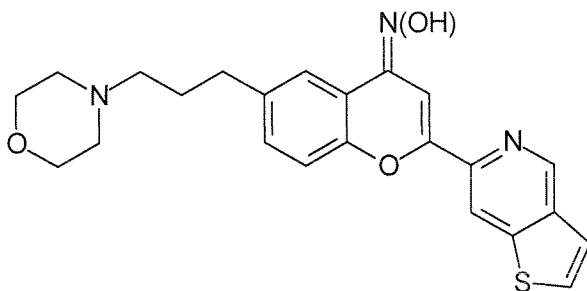
32. Применение соединения следующей формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики болезни Паркинсона, где указанное лекарственное средство вводят в сочетании с леводопа или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

33. Применение леводопа или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства для приготовления лекарственного средства для лечения или профилактики болезни Паркинсона, где указанное лекарственное средство вводят в сочетании с соединением следующей формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством.

34. Применение по пункту 32 или 33, где соединение формулы (I) имеет (E)-конфигурацию на группе оксима, содержащейся в формуле (I).

35. Применение по любому из пунктов 32-34, где соединение формулы (I) имеет форму гидрохлорида.

36. Применение по любому из пунктов 32-35, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль,

сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят одновременно.

37. Применение по пункту 36, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство представлены в одном лекарственном средстве.

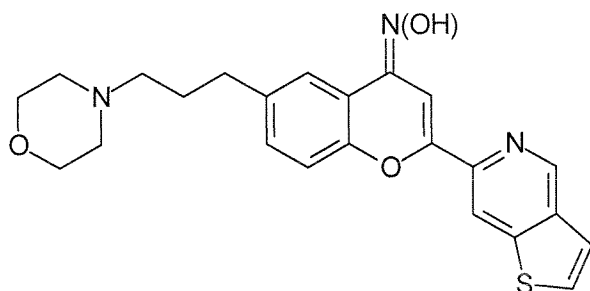
38. Применение по пункту 36, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство представлены в отдельных лекарственных средствах.

39. Применение по любому из пунктов 32-35, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят последовательно.

40. Применение по любому из пунктов 32-39, где лекарственное средство (а), содержащие указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство предназначены для перорального введения.

41. Применение первого соединения и второго соединения для получения лекарственного средства для лечения или профилактики болезни Паркинсона,

где указанным первым соединением является соединение следующей формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство,

и где вторым соединением является леводопа или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство.

42. Применение по пункту 41, где соединение формулы (I) имеет (E)-конфигурацию на группе оксима, содержащейся в формуле (I).

43. Применение по пункту 41 или 42, где соединение формулы (I) имеет форму гидрохлорида.

44. Применение по любому из пунктов 41-43, где указанное лекарственное средство предназначено для перорального введения.

45. Применение по любому из пунктов 32-44, где указанное лекарственное средство(а) вводят в сочетании с ингибитором леводопа декарбоксилазы и/или ингибитором катехол-О-метилтрансферазы (COMT).

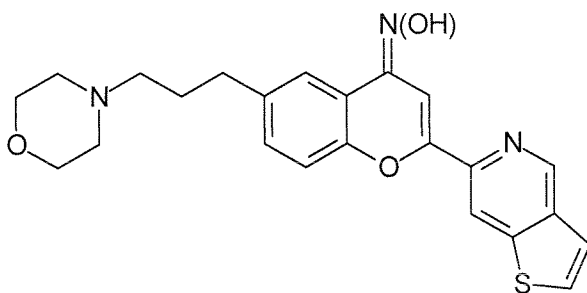
46. Применение по пункту 45, где указанное лекарственное средство(а) вводят в сочетании с ингибитором леводопа декарбоксилазы и ингибитором COMT.

47. Применение по пункту 45 или 46, где ингибитором леводопа декарбоксилазы является карбидопа, бенсеразид, α -метилдопа, α -дифторметилдопа или фармацевтически приемлемая соль или сольват этих агентов.

48. Применение по любому из пунктов 45-47, где ингибитором COMT является энтакапон, толкапон, нитекапон, опикапон или фармацевтически приемлемая соль или сольват любого из этих агентов.

49. Применение по любому из пунктов 28-48, где указанное лекарственное средство(а) предназначено для введения человеку.

50. Способ лечения или профилактики леводопа-индуцированной дискинезии, где способ содержит введение соединения следующей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства пациенту, нуждающемуся в таковом:



(I)

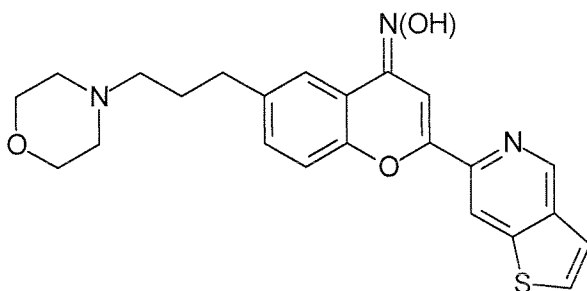
51. Способ по пункту 50, где указанное соединение имеет (Е)-конфигурацию на группе оксима, содержащейся в формуле (I).

52. Способ по пункту 50, где указанное соединение имеет форму гидрохлорида.

53. Способ по пункту 50, где способ содержит перорально вводимое указанное соединение указанному субъекту.

54. Способ по пункту 50, где указанным субъектом является человек.

55. Способ лечения болезни Паркинсона, где способ включает введение соединения следующей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства:



(I)

в сочетании с леводопой или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или пролекарством, субъекту, нуждающемуся в таковом.

56. Способ по пункту 55, где соединение формулы (I) имеет (Е)-конфигурацию на группе оксима, содержащейся в формуле (I).

57. Способ по пункту 55, где соединение формулы (I) имеет форму гидрохлорида.

58. Способ по пункту 55, где способ включает одновременное введение указанного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства и указанного леводопы или его фармацевтически приемлемой соли,

сольвата или пролекарства.

59. Способ по пункту 55, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство представлены в одной фармацевтической композиции.

60. Способ по пункту 55, где указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство и указанный леводопа или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство представлены в отдельных фармацевтических композициях.

61. Способ по пункту 55, где способ включает последовательное введение указанного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства и указанного леводопа или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

62. Способ по пункту 55, где способ включает пероральное введение указанного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства и указанного леводопа или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства указанному субъекту.

63. Способ по пункту 55, где способ также включает введение ингибитора леводопа декарбоксилазы указанному субъекту.

64. Способ по пункту 55, где способ также включает введение ингибитора катехол-О-метилтрансферазы (COMT) указанному субъекту.

65. Способ по пункту 55, где способ также включает введение ингибитора леводопа декарбоксилазы и ингибитора катехол-О-метилтрансферазы (COMT) указанному субъекту.

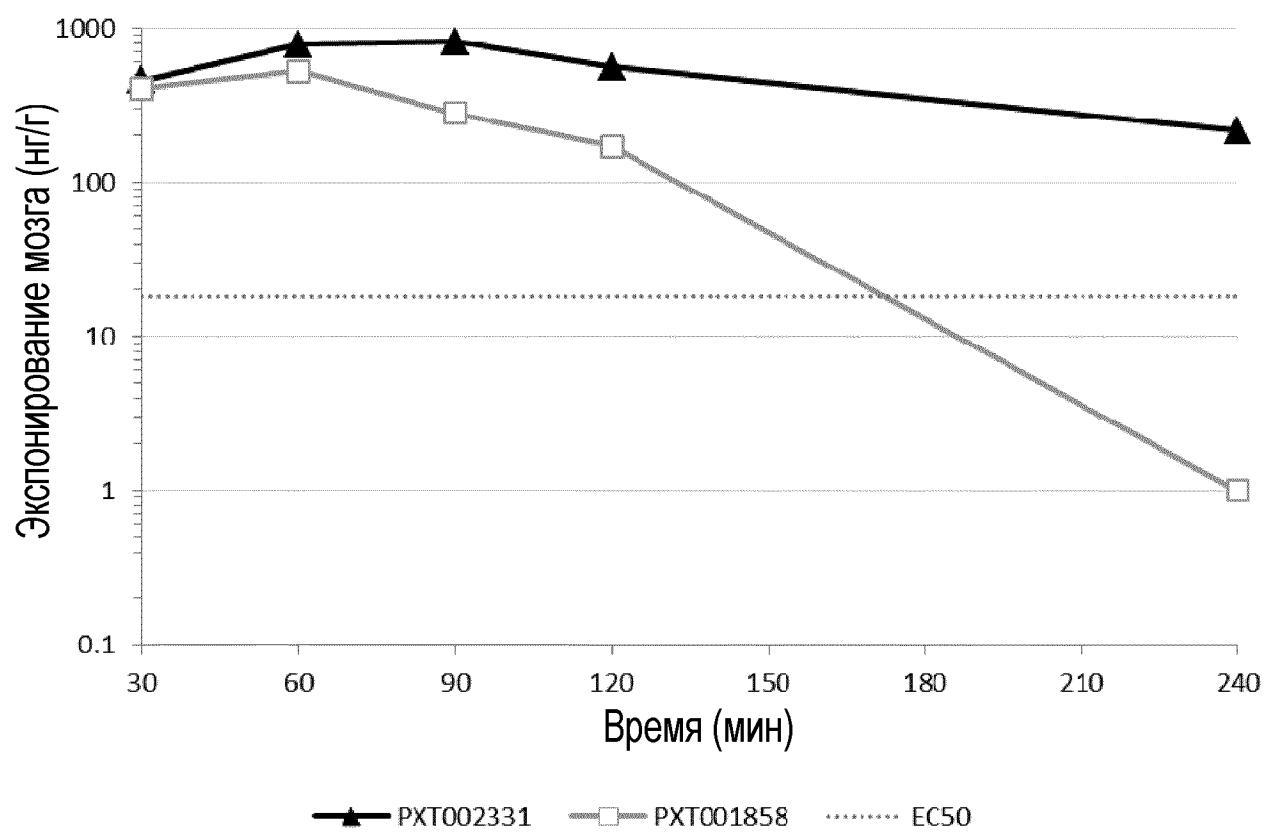
66. Способ по пункту 63, где ингибитор леводопа декарбоксилазы выбирают из группы, включающей карбидопа, бенсеразид, α -метилдопа, α -дифторметилдопа и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

67. Способ по пункту 64, где ингибитор COMT выбирают из группы, включающей энтакапон, толкапон, нитекапон, опикапон и их

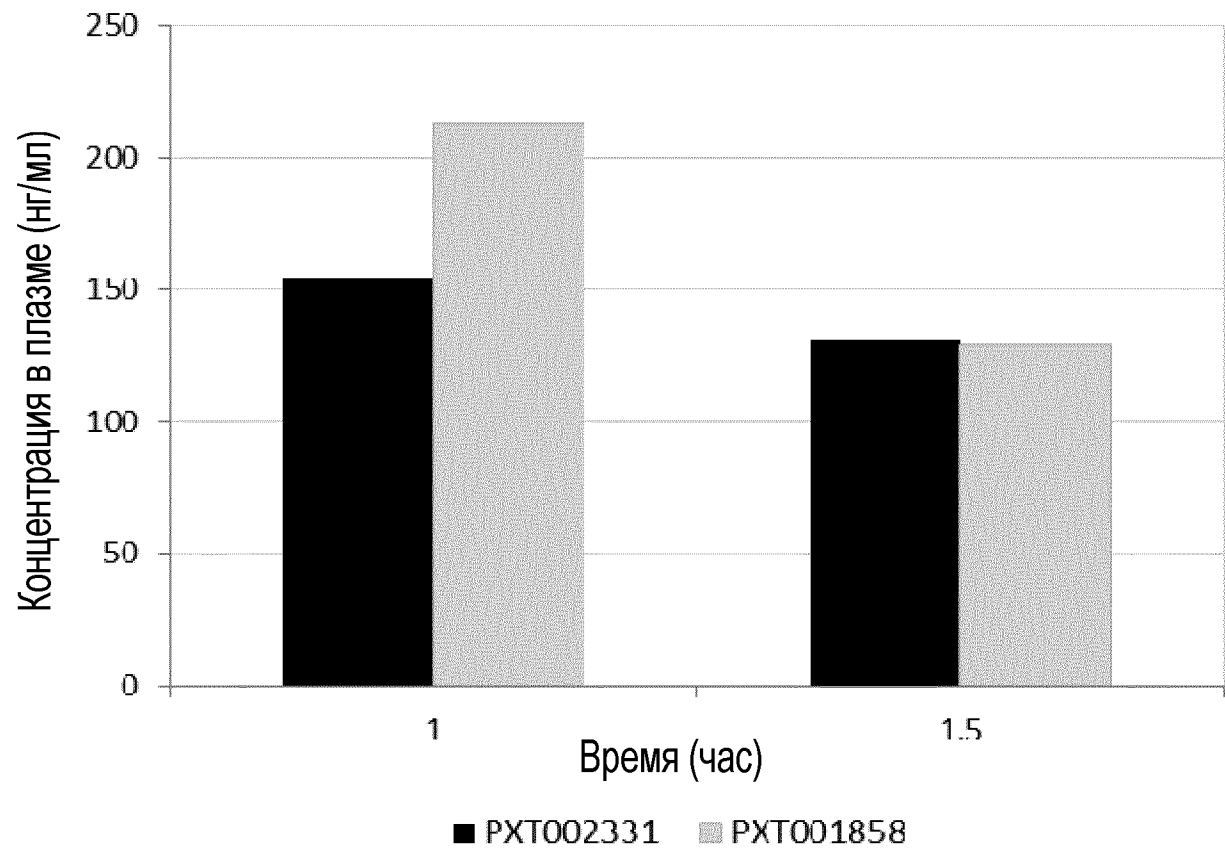
фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

68. Способ по пункту 55, где указанным субъектом является человек.

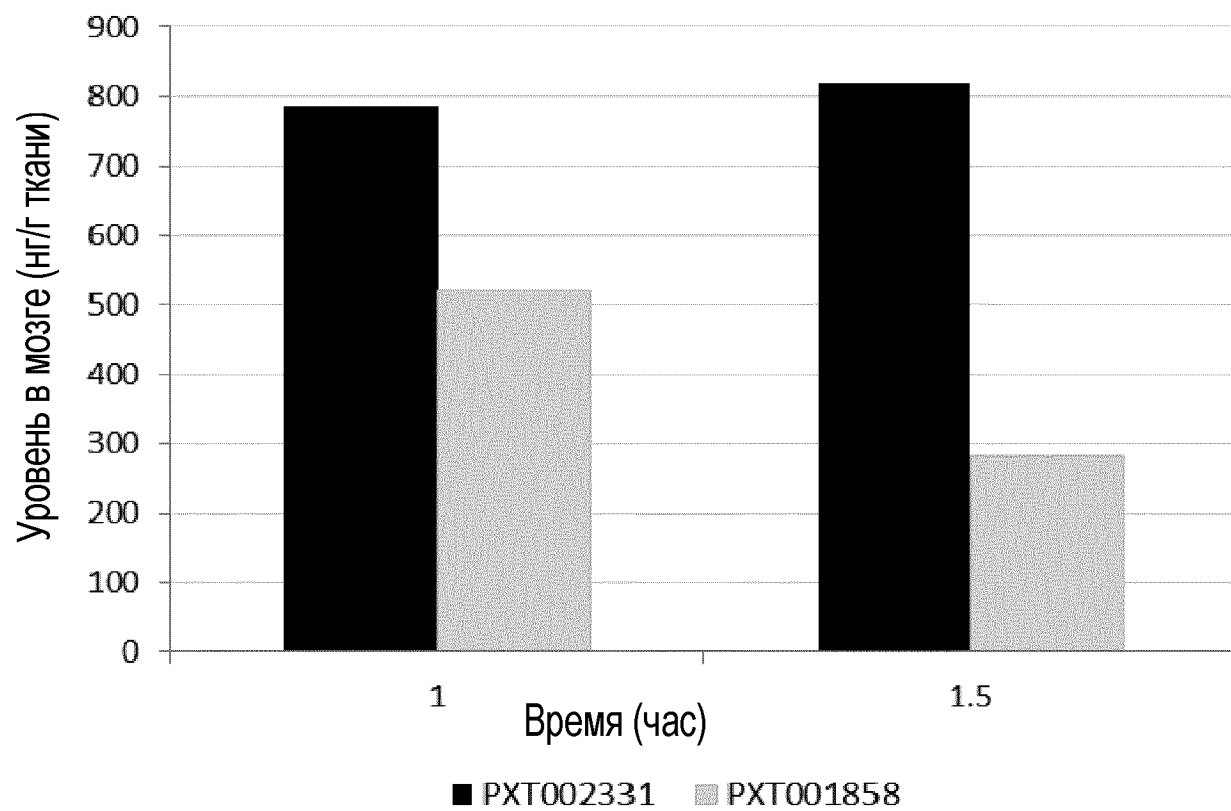
ФИГ. 1



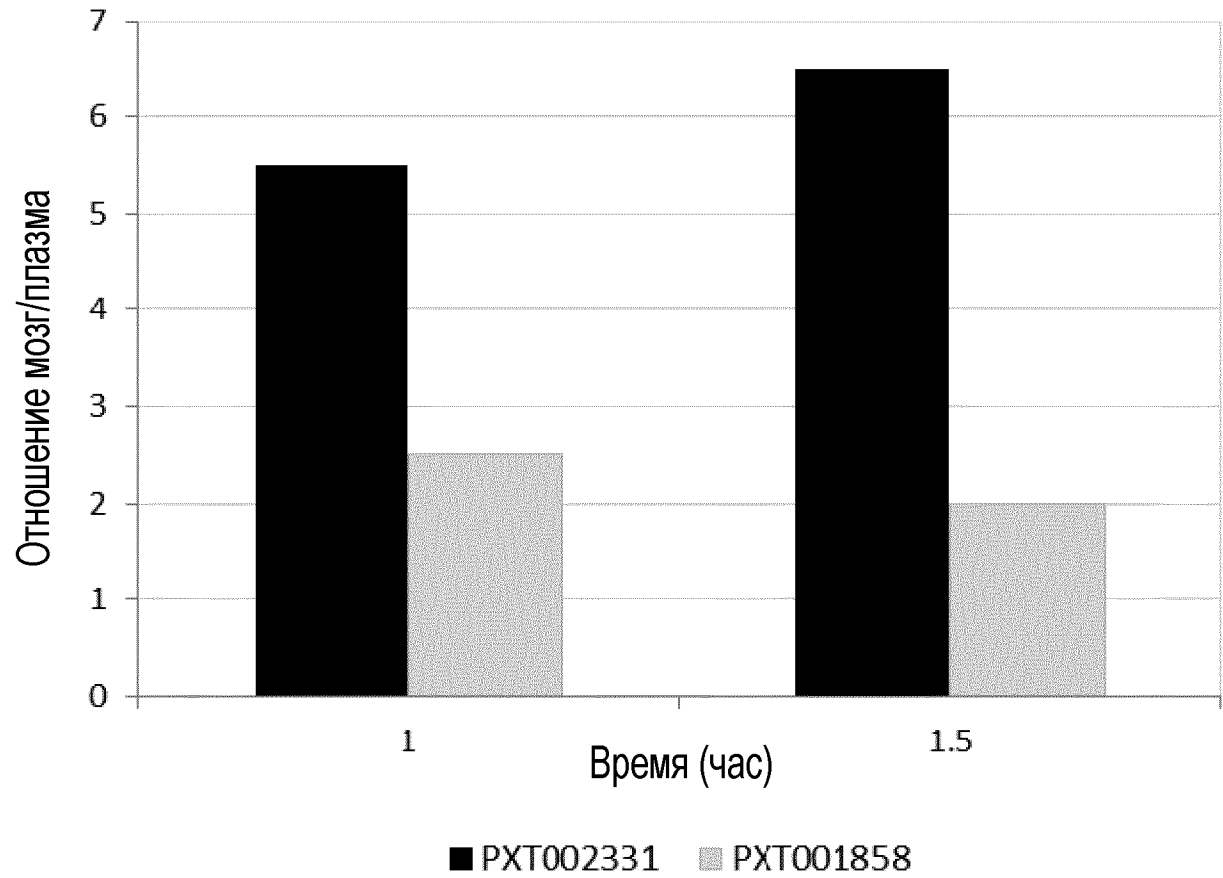
ФИГ.2



ФИГ. 3

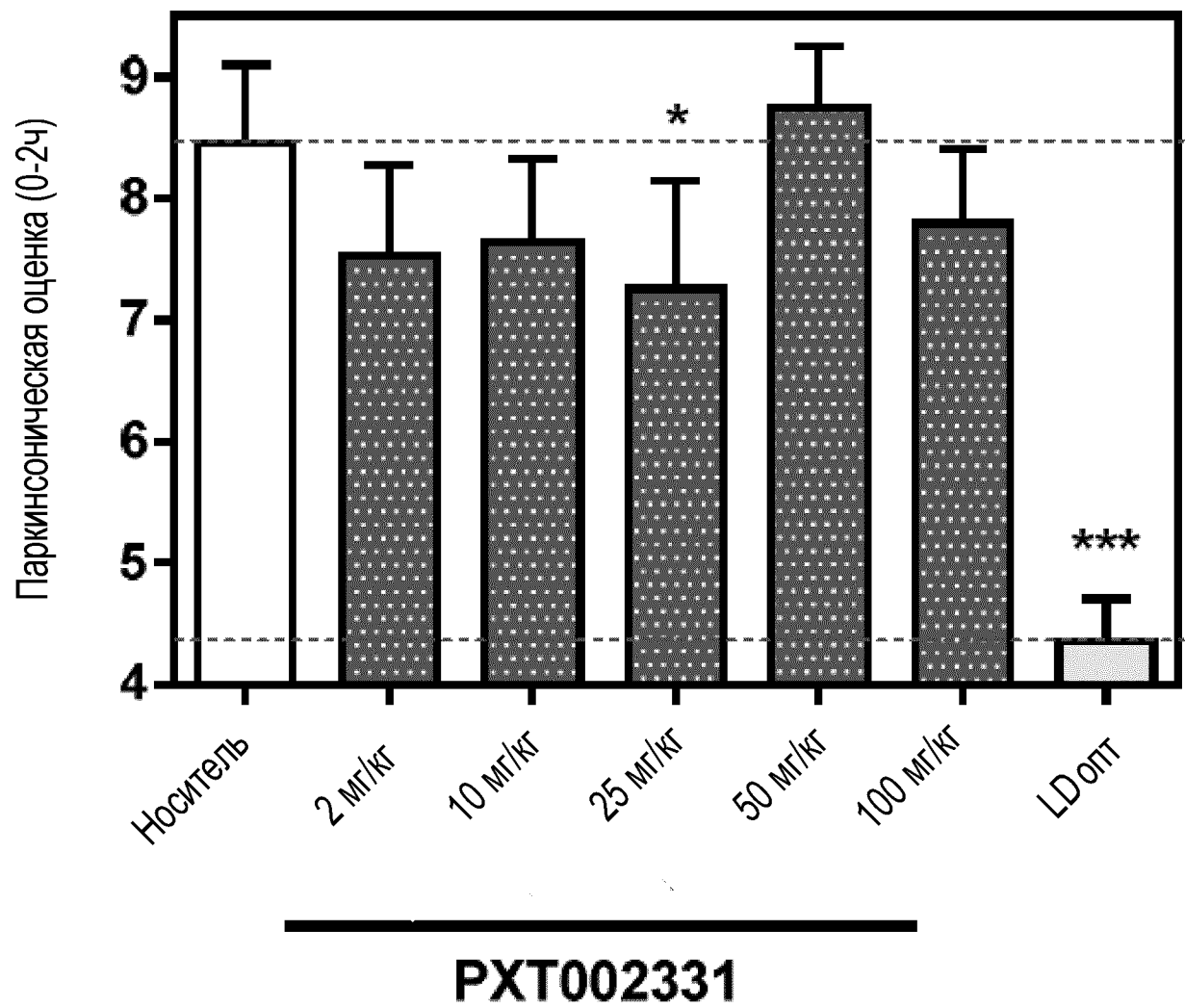


ФИГ. 4



ФИГ. 5

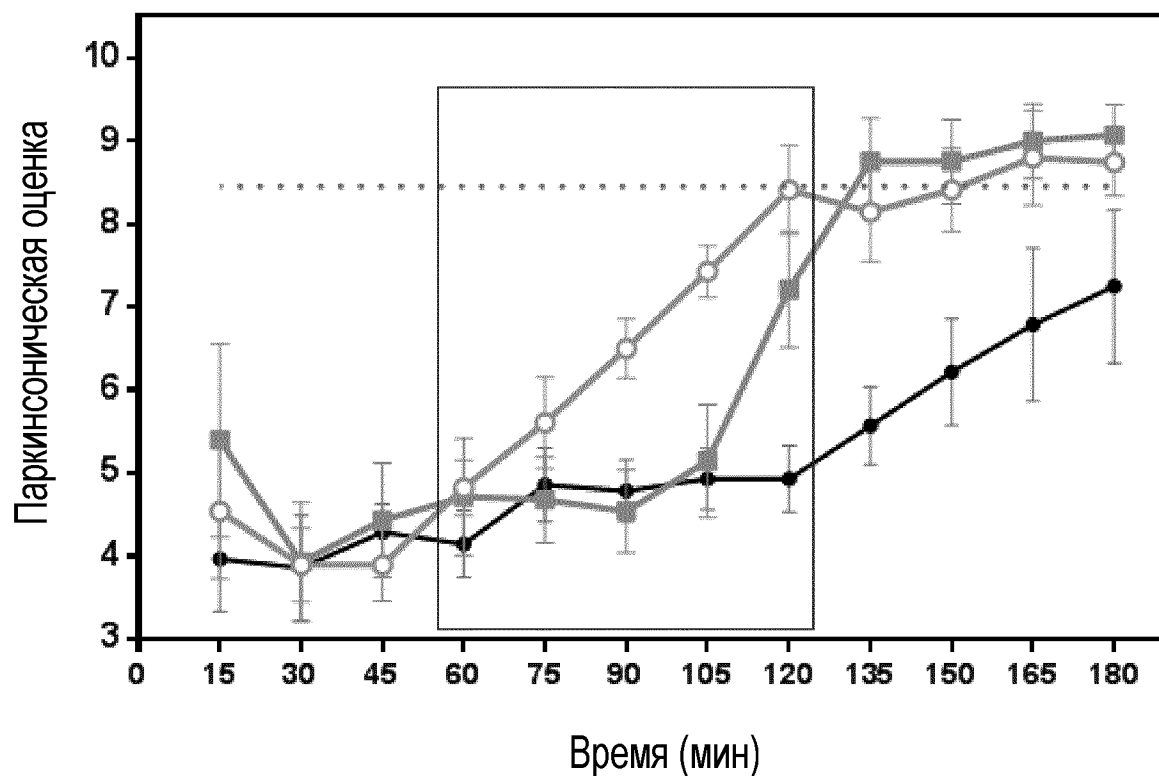
(А)



ФИГ. 5 (продолжение)

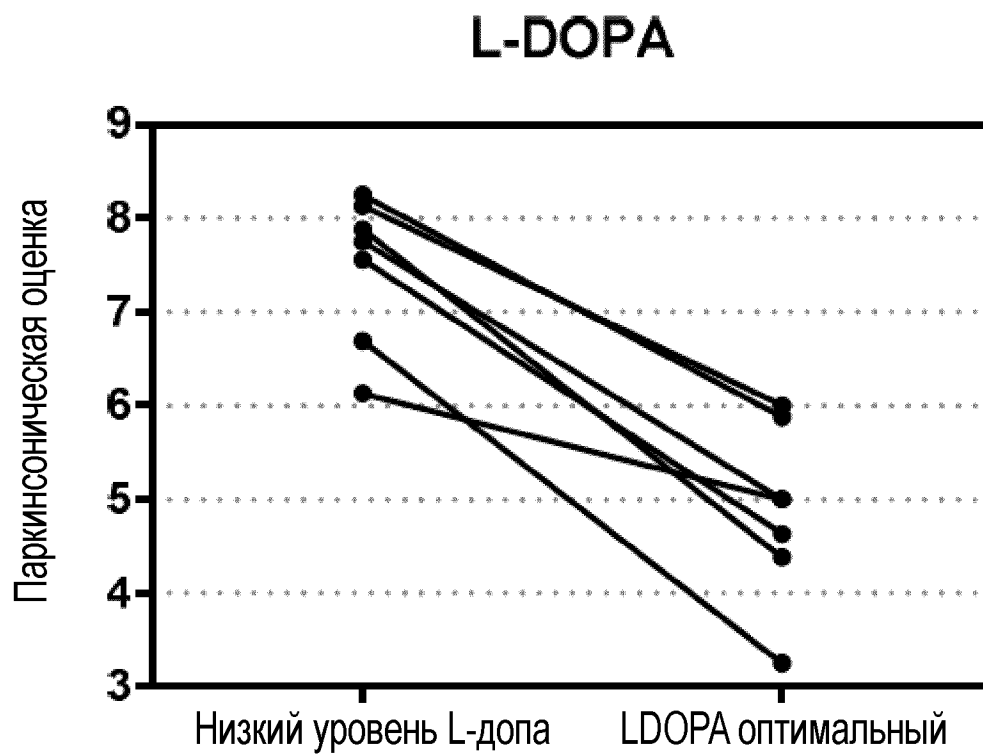
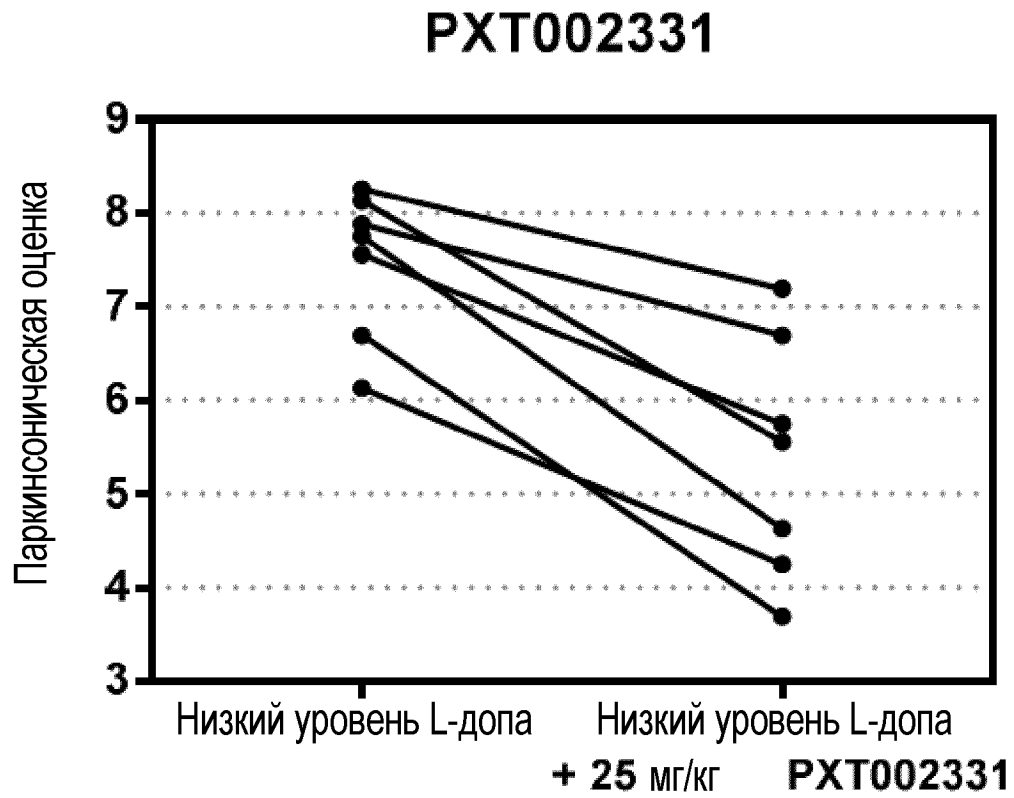
(В)

Оценка паркинсонизма по времени



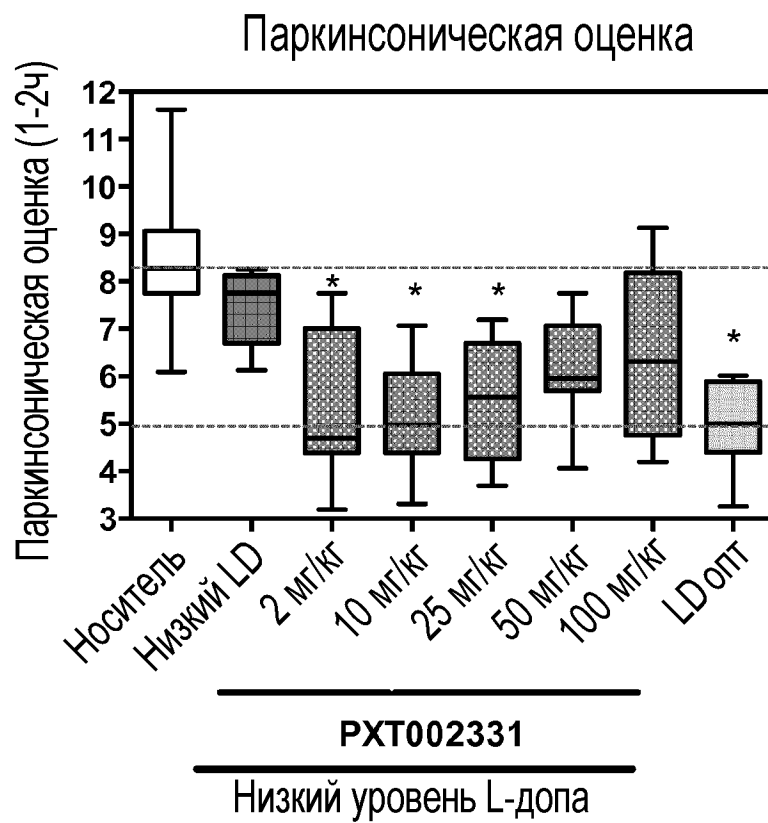
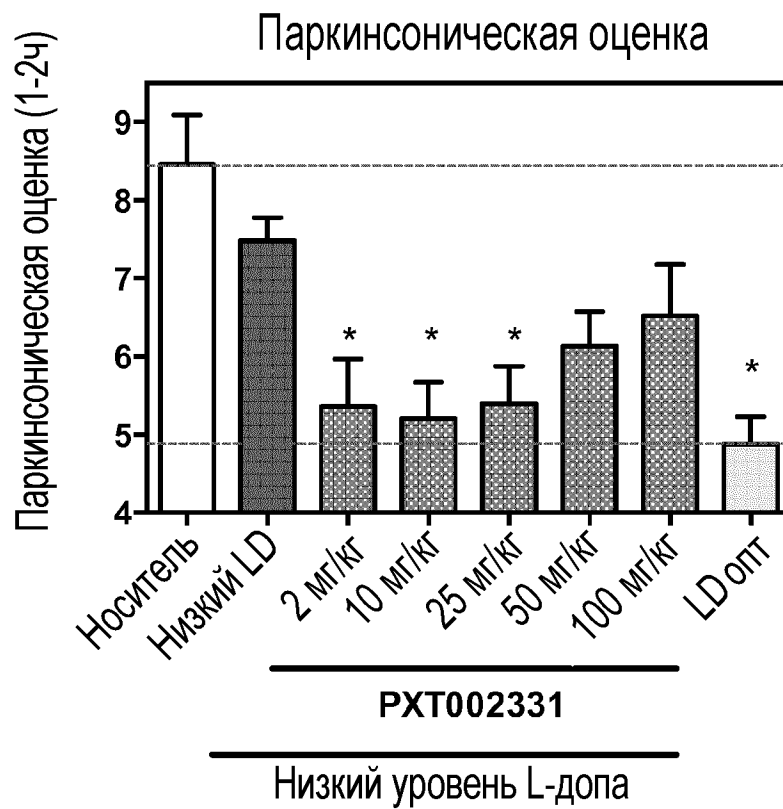
LD с.о. + PXT (25 мг/кг) vs	30 мин	60 мин	90 мин	105 мин	120 мин	135 мин
Носитель	****	****	****	****	**	ns
LD с.о.	ns	ns	***	****	ns	ns
LDопт	ns	ns	ns	ns	****	****

ФИГ. 5 (продолжение)
(С)



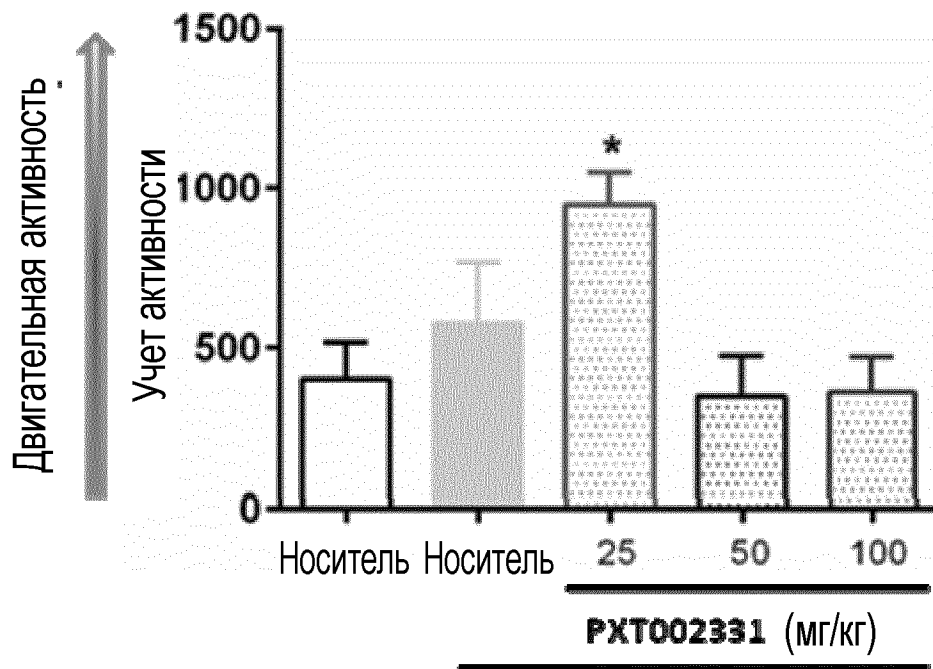
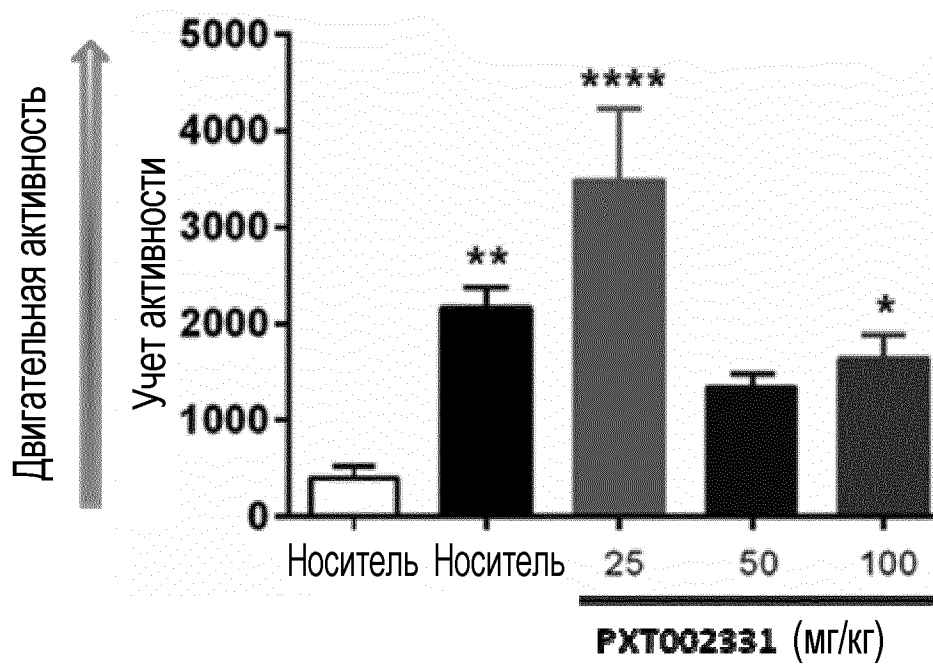
ФИГ. 5 (продолжение)

(D)



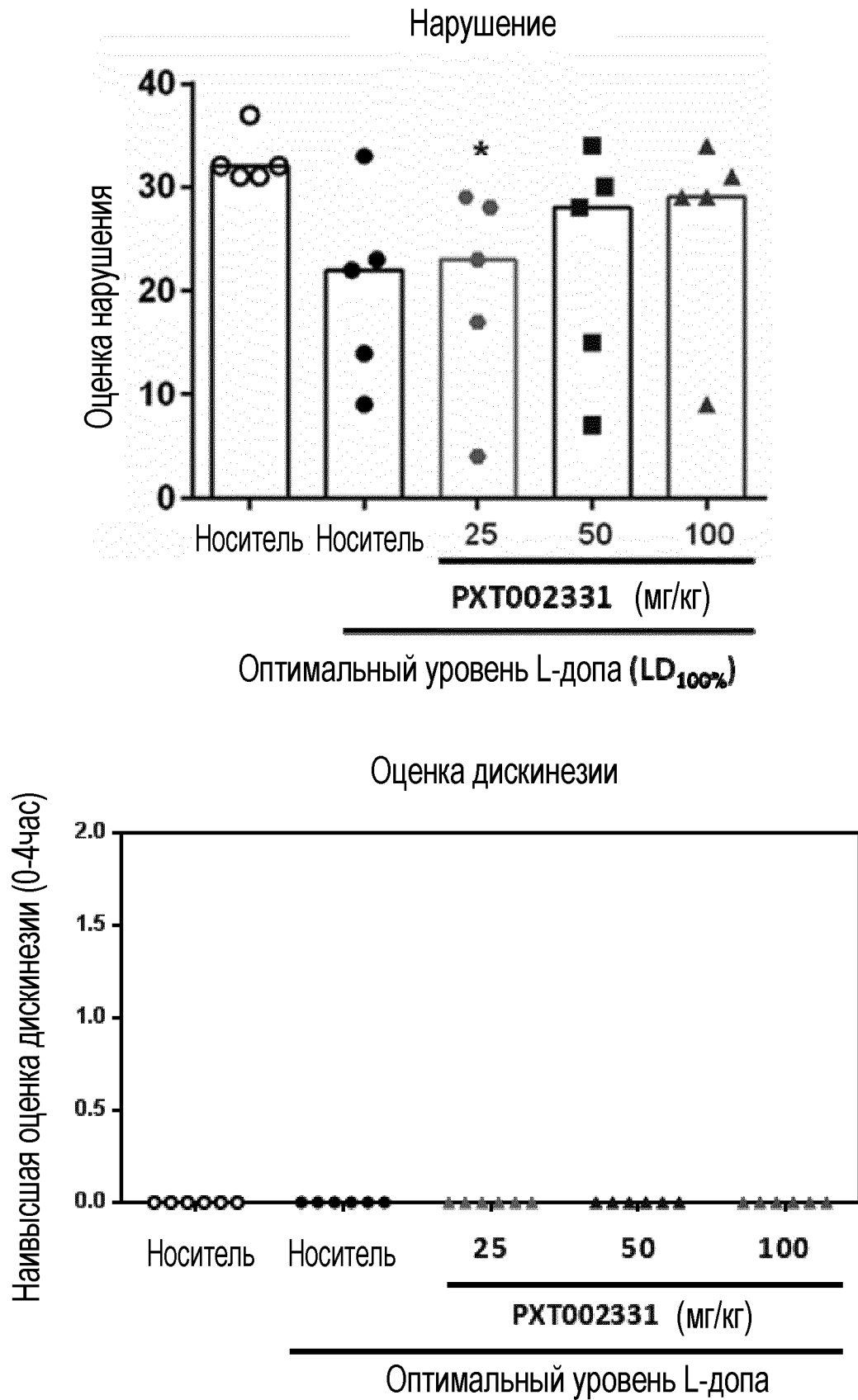
ФИГ. 5 (продолжение)

(E)

Низкий уровень L-допа ($LD_{50\,33\%}$)Оптимальный уровень L-допа ($LD_{100\%}$)

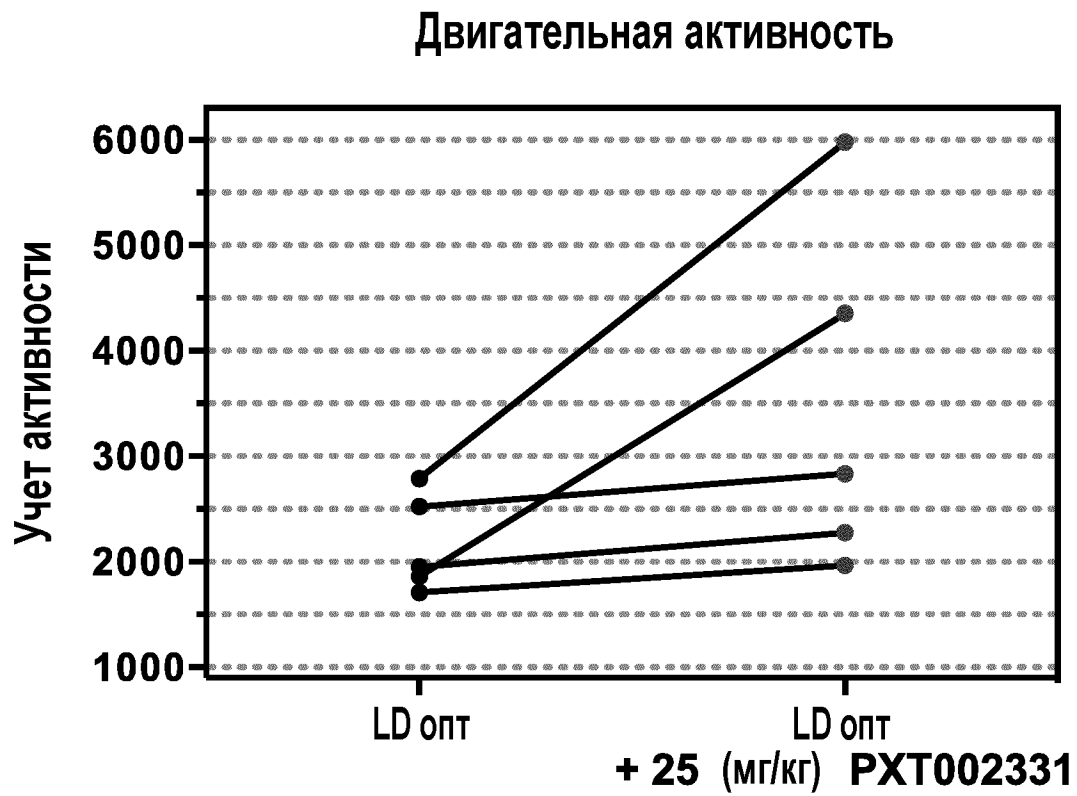
ФИГ. 5 (продолжение)

(F)



ФИГ. 5 (продолжение)

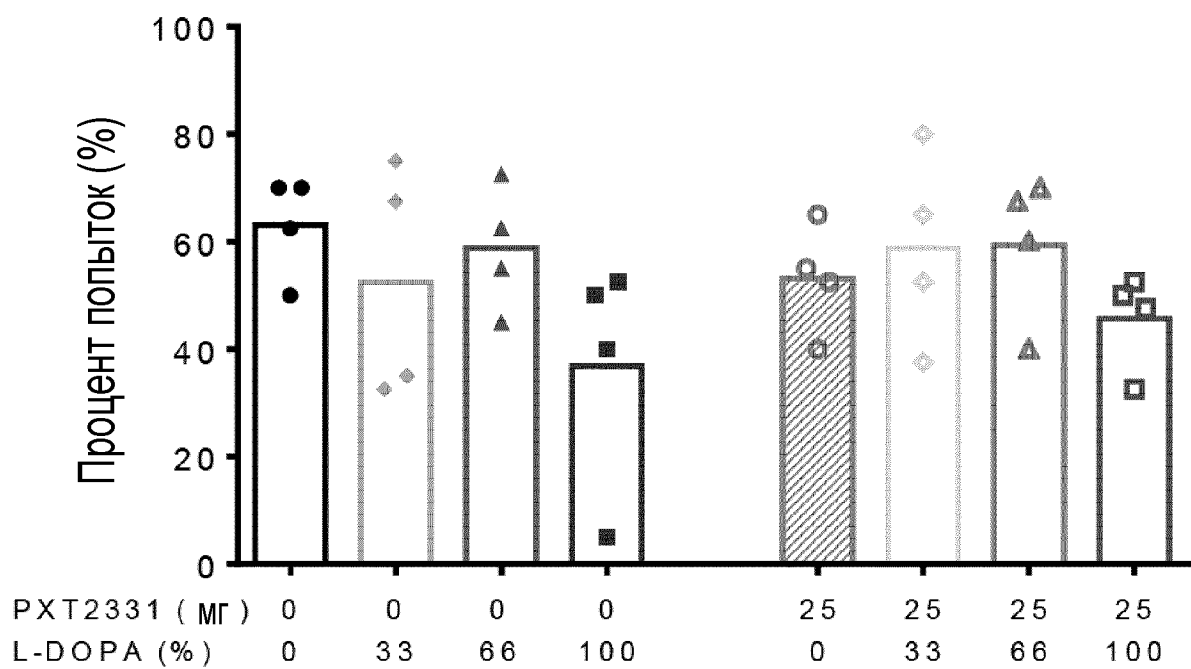
(G)



ФИГ. 6

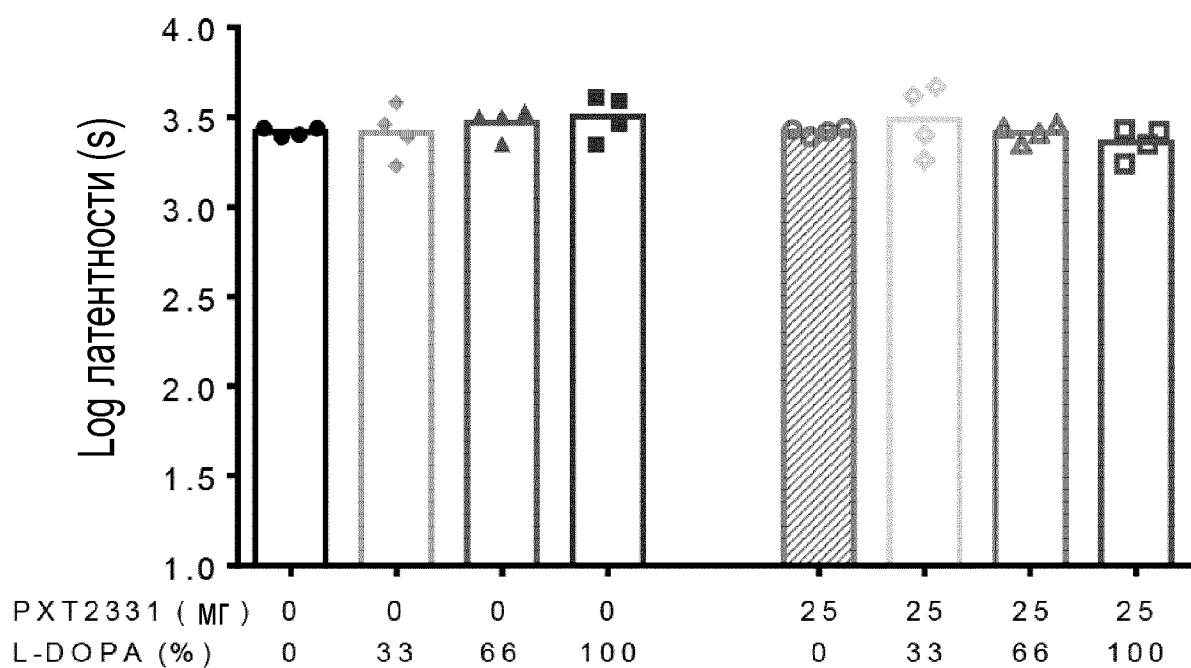
(A)

Правильный ответ_Глобальная задача



(B)

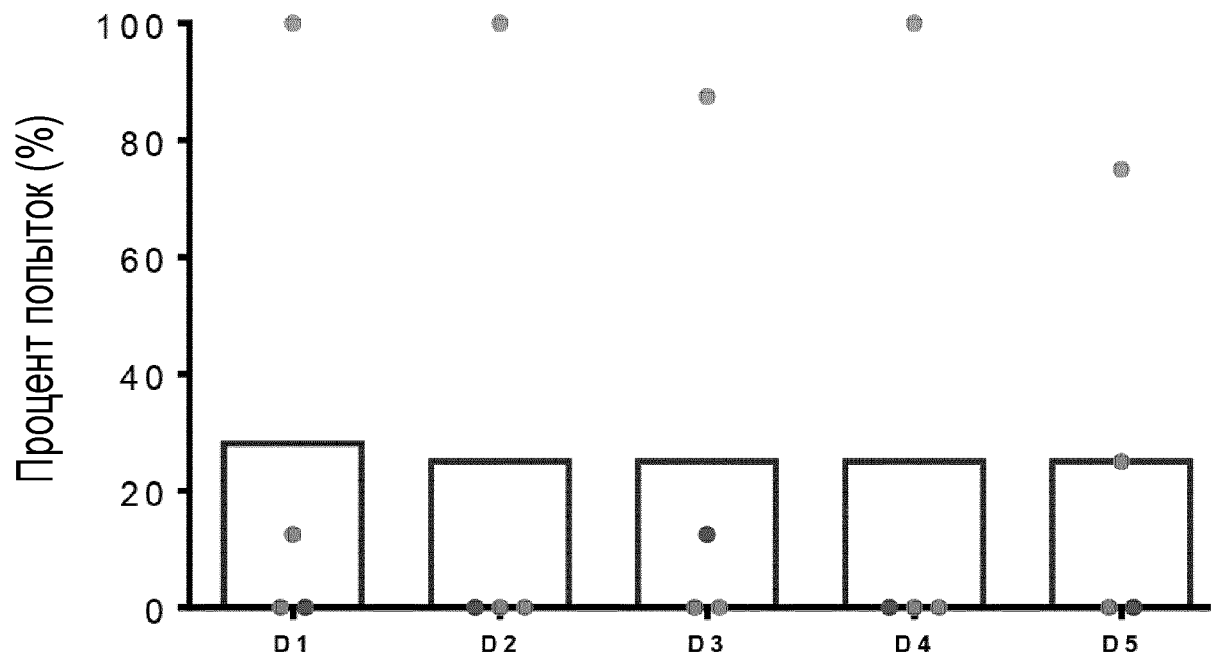
Латентность для правильного ответа_Глобальная задача



ФИГ.7

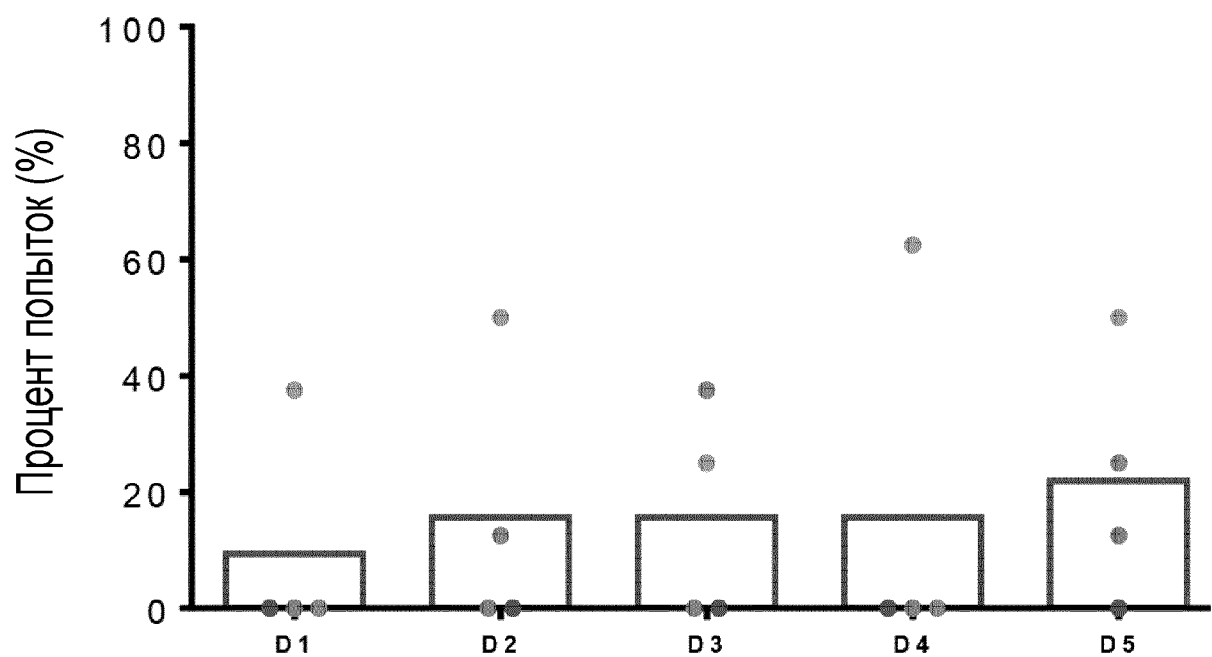
(A)

Исключения _ T2 L-DOPA 100%



(B)

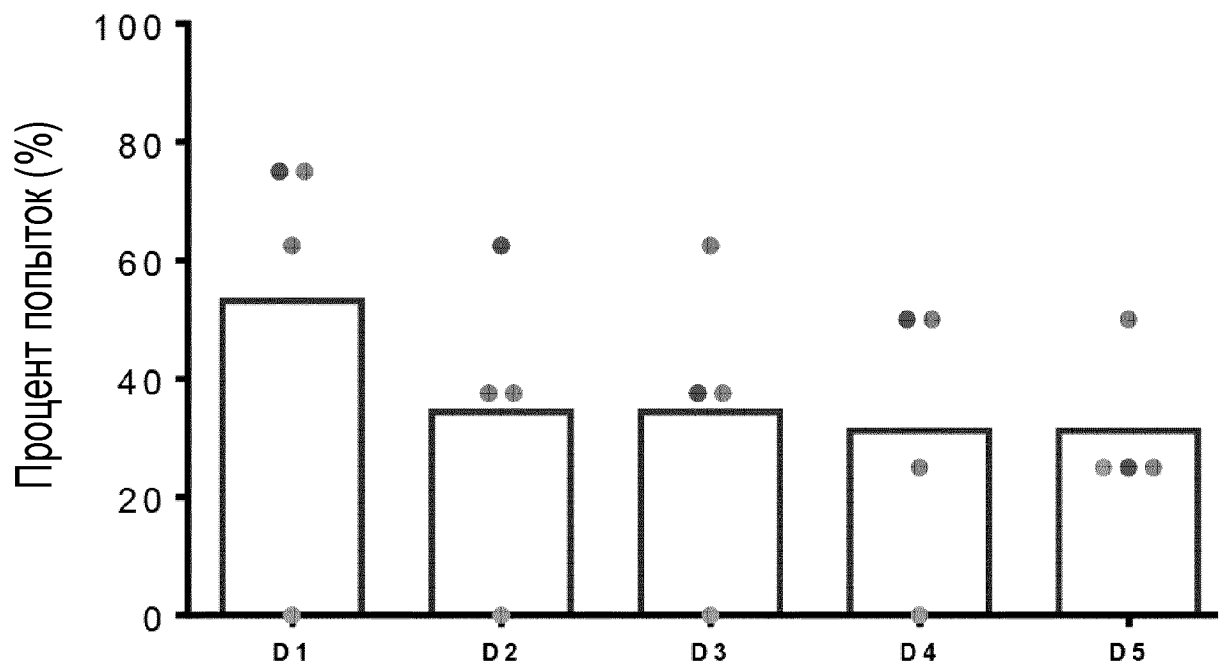
Исключения _ T8 PXT+L-DOPA 100%



ФИГ.7 (продолжение)

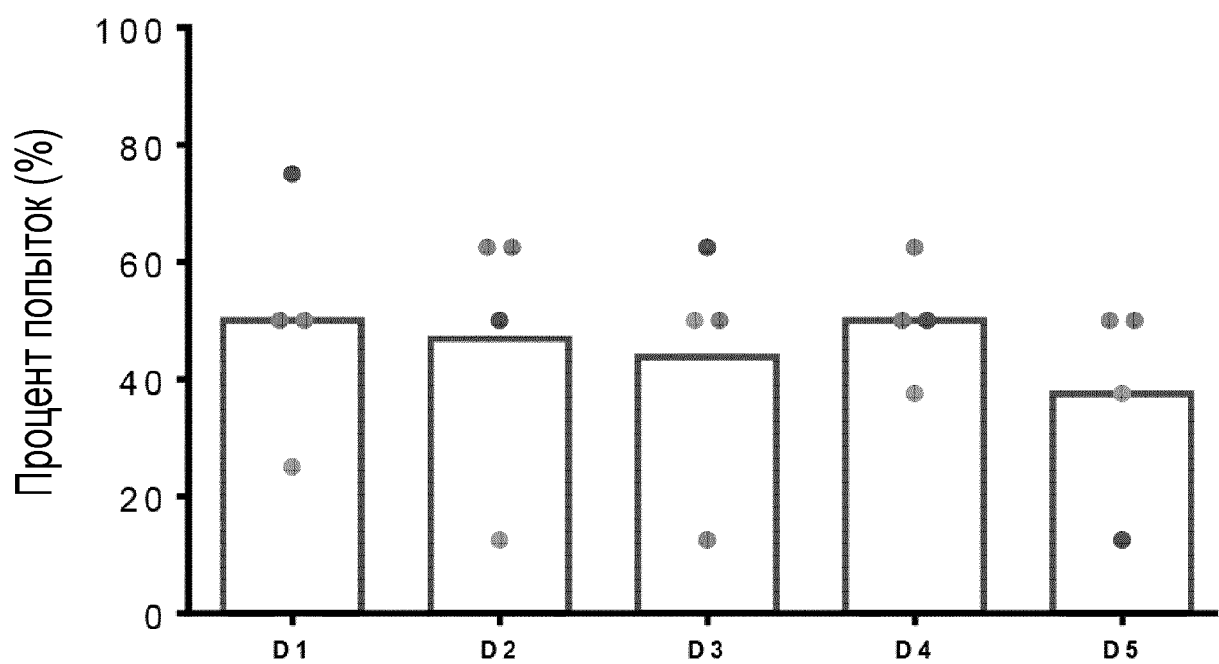
(С)

Правильный ответ _ Т2 L-DOPA 100%

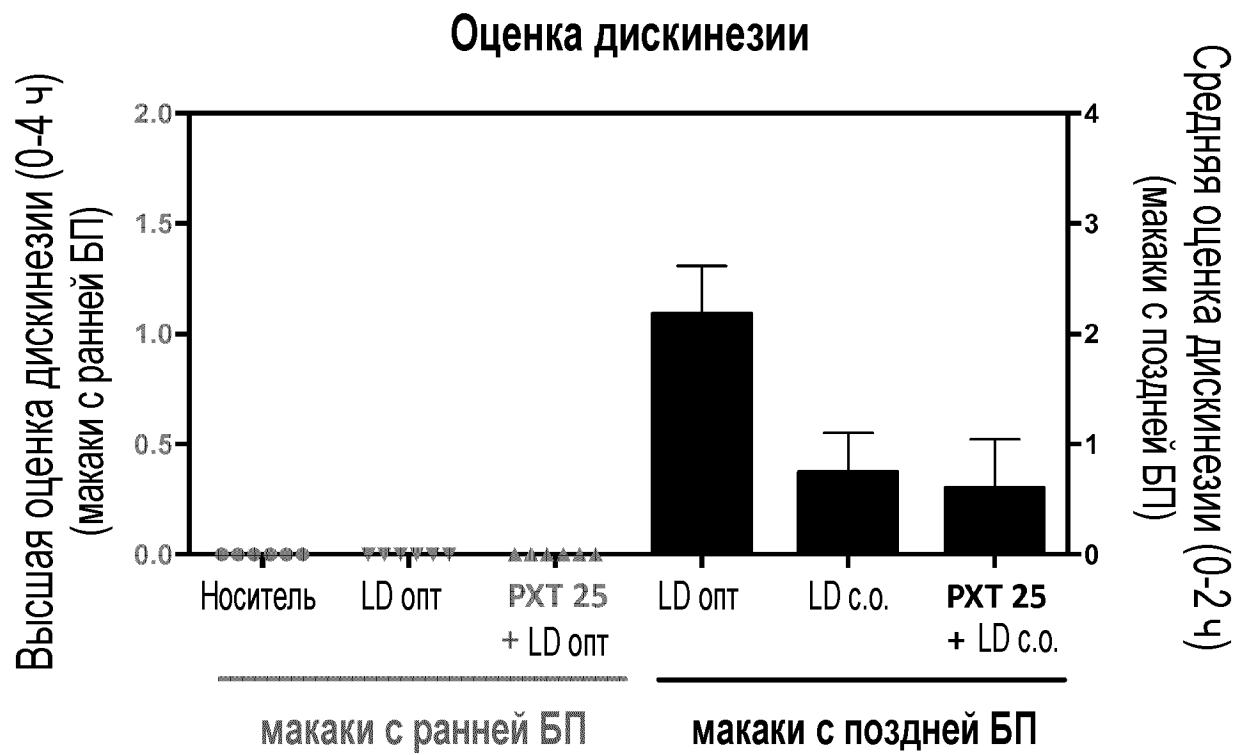


(D)

Правильный ответ _ Т8 РХТ+L-DOPA 100%

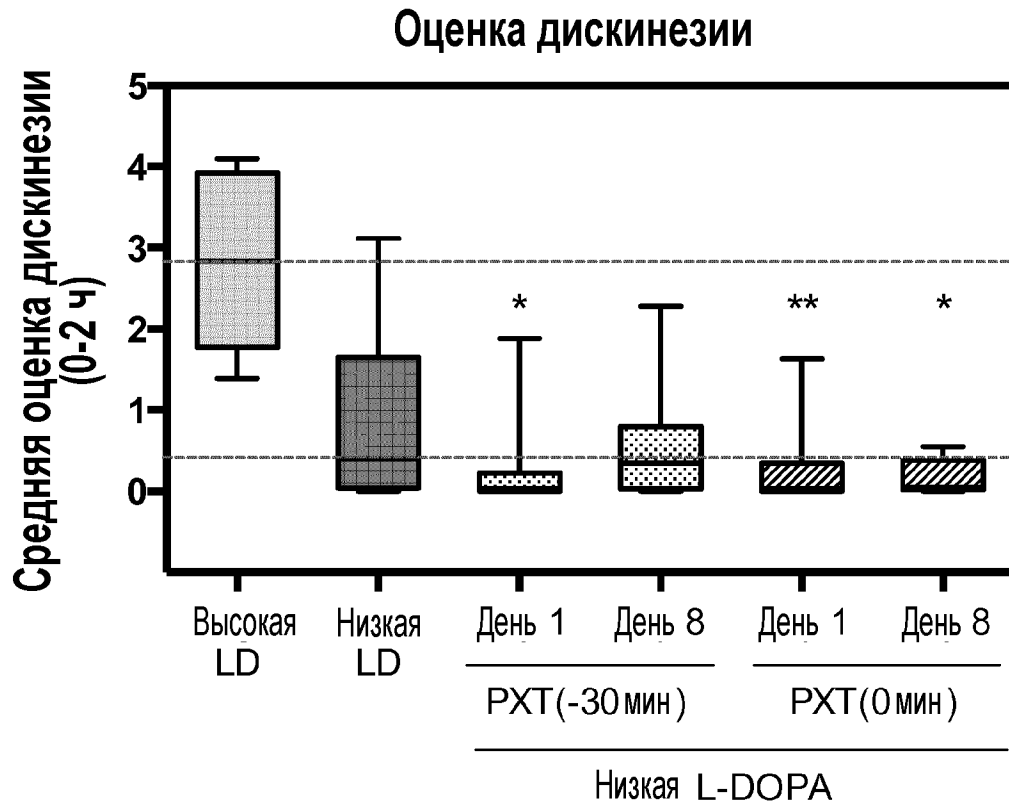


ФИГ. 8

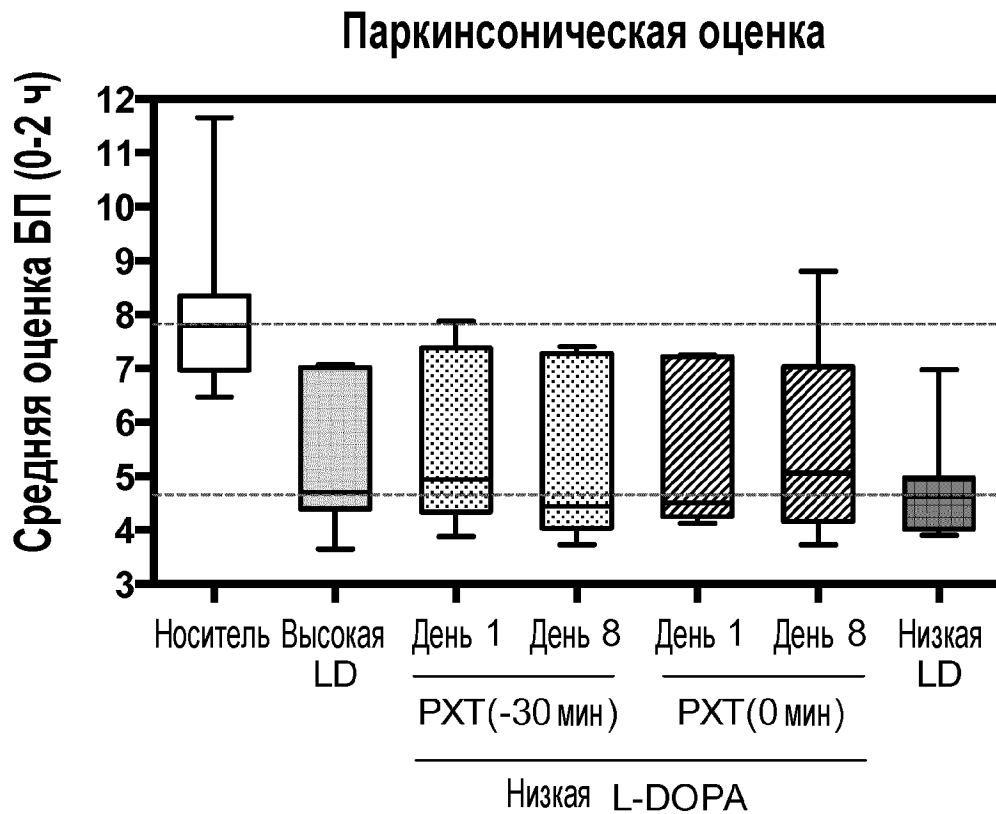


ФИГ. 9

(A)

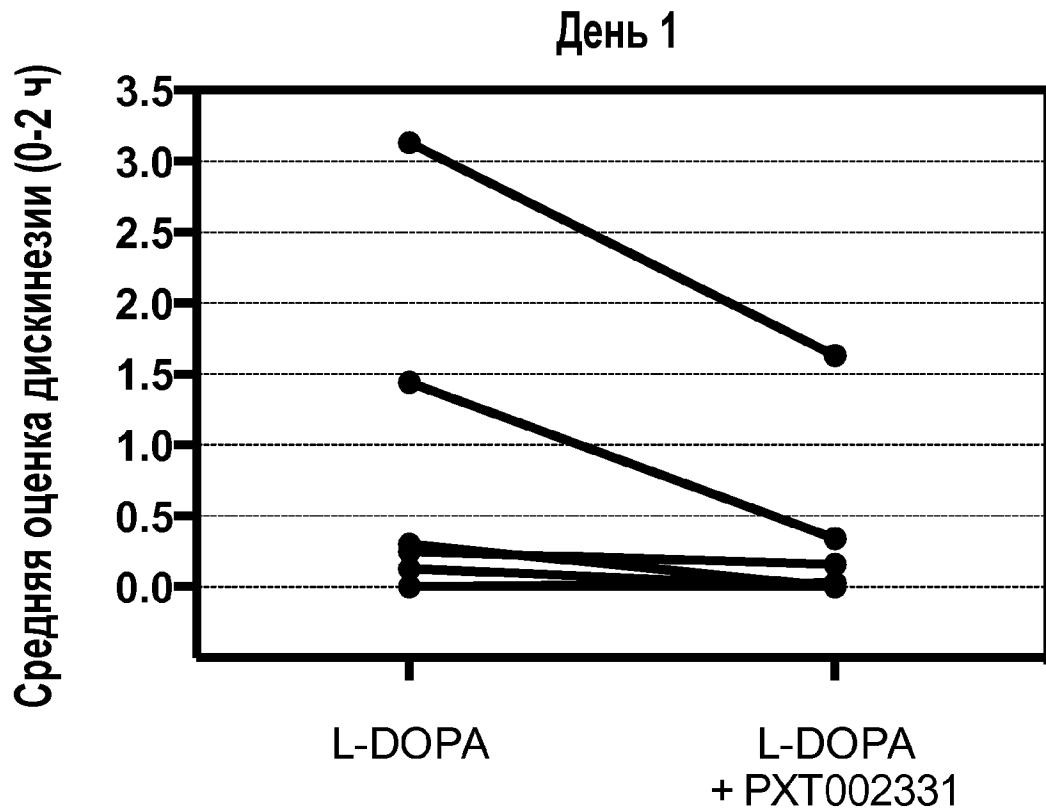


(B)



ФИГ. 10

(A)



(B)

