

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035900**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)

(21) Номер заявки
201390653

(22) Дата подачи заявки
2011.11.04

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ (4-МЕТОКСИ-7-МОРФОЛИН-4-ИЛ-БЕНЗОТИАЗОЛ-2-ИЛ)АМИДА 4-ГИДРОКСИ-4-МЕТИЛПИПЕРИДИН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОНЛИВОСТИ, СВЯЗАННОЙ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА**

(31) PCT/US2010/055681

(56) US-A1-20060178379
US-A1-20050261289

(32) 2010.11.05

(33) US

(43) 2013.12.30

(86) PCT/US2011/059466

(87) WO 2012/061787 2012.05.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙОТАЙ ТЕРАПИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Бэндэк Стефен И., Блэк Кевин Дж.,
Кемпбелл Меган К. (US)**

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

(57) Изобретение относится к применению (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты для лечения сонливости, связанной с болезнью Паркинсона, у пациента, где (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты предназначен для введения в комбинации с леводопой. (4-Метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты вводят одновременно или отдельно с леводопой.

B1

035900

035900

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к способам и лекарственным композициям для лечения симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, таким как болезнь Паркинсона. В частности, настоящее изобретение относится к применению (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты и ее фармакологически приемлемым солям и их применению для лечения сонливости, связанной с болезнью Паркинсона, и других сходных заболеваний.

Уровень техники

Болезнь Паркинсона является инвалидизирующим, прогрессирующим заболеванием, которое в целом проявляется у людей старше 50 лет. Частота развития болезни Паркинсона возрастает с возрастом и составляет приблизительно 1 случай на 40 человек. В то время как болезнь Паркинсона первично определяют по ее двигательным симптомам, включая отчетливый тремор конечностей, брадикинезию, ригидность и изменение положения тела, существуют также важные поведенческие изменения, которые могут серьезно влиять на качество жизни пациента (Jankovic, 2008, J. Neurol. Neurosurg Psychiatry, 79, 368-376). Немоторные симптомы болезни Паркинсона включают расстройство сна, депрессию, возбуждение, психоз и снижение когнитивных способностей. Пациенты с болезнью Паркинсона страдают от недостаточности в головном мозге нейромедиатора дофамина. Дегенерация черной субстанции и последующий разрыв нейро-стриального пути связывают с моторными симптомами, в то время как потеря дофамина в базальных ядрах вместе с дегенерацией стриато-нигральных областей связывают со снижением когнитивных функций и другими немоторными симптомами. Скорее всего, также имеют место разрывы в некоторых других нейромедиаторных системах фронтальных долей, что способствует общему разнообразию когнитивных расстройств, описанных при болезни Паркинсона.

Леводопа (L-допа или L-3,4-дигидроксифенилаланин), ближайший предшественник дофамина, является наиболее часто описываемым лекарственным средством для лечения болезни Паркинсона. Биодоступность леводопы является дозозависимой из-за насыщения путей активного переноса. Уровни леводопы в плазме следует аккуратно титровать для каждого пациента для достижения оптимальной терапевтической активности. Если концентрация леводопы в плазме слишком низкая (и, соответственно, в головном мозге), к пациенту могут вернуться симптомы болезни Паркинсона (например, ригидность, тремор и брадикинезия). С другой стороны, моторная флуктуация может стать важным побочным эффектом при слишком высоком уровне лекарственного средства в плазме. Неконтролируемые флуктуации в плазменных уровнях леводопы в целом могут способствовать частоте флуктуации по типу "on-off" (дискинезии).

В дополнение, леводопа быстро декарбоксилируется до дофамина при помощи декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (AADC) в периферических тканях. Кишечный метаболизм леводопы является основным источником потери первого прохождения лекарственного средства и только 1% от введенной дозы способен перейти через гематоэнцефалический барьер. По этой причине леводопу обычно вводят вместе с лекарственным средством, созданным для ингибирования его периферического декарбоксилирования, таким как карбидопа или бензеразид. Карбидопа и бензеразид сами не переходят через гематоэнцефалический барьер в существенном количестве и поэтому не ингибируют необходимое превращение леводопы в допамин в головном мозге.

По-прежнему остается необходимость для новых терапий для лечения пациентов, страдающих болезнью Паркинсона и похожими заболеваниями, включающими симптомы, связанные с такими нейродегенеративными заболеваниями. В частности, лечение немоторных симптомов, которые поражают >50% пациентов с болезнью Паркинсона, сегодня определяется как область высоко нереализованной медицинской помощи. Настоящее раскрытие отвечает этим нуждам.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к применению (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил) амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты для лечения сонливости, связанной с болезнью Паркинсона, у пациента, где (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты предназначен для введения в комбинации с леводопой, где:

(а) пациент получает оптимальную дозу леводопы согласно нормальной клинической практике, которая была установлена титрованием уровня леводопы в плазме для предупреждения возвращения ригидности, тремора, брадикинезии и чтобы избежать дискинезии; и

(б) (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты вводят пациенту в дозе 60 мг два раза в день.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты для лечения сонливости, связанной с болезнью Паркинсона, у пациента, где (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты вводят одновременно или раздельно с леводопой.

Краткое описание фигур

Фигура иллюстрирует эффект A2a антагониста (темные столбцы) по сравнению с плацебо (светлые столбцы) в Go/No-Go тестировании на время реакции и демонстрирует, что время реакции меньше с меньшим количеством ошибок у пациентов, получающих (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты.

Подробное описание

Описания различных вариантов осуществления изобретения представлены с целью иллюстрации и не являются исчерпывающими и ограничивающими изобретение раскрытыми формами. Специалисты в релевантной области техники понимают, что многие модификации и вариации возможны в свете предметов варианта осуществления.

Если не утверждается иное, следующие термины, используемые в данном документе, включая описание и формулу изобретения, в единственном числе включают множественное число объектов, если только контекст не обозначает иное. Определение стандартных химических терминов можно обнаружить в справочниках, включая Carey and Sundberg (1992), "Advanced Organic Chemistry 3rd Ed." Тома А и В, Plenum Press, Нью-Йорк. Применение настоящего изобретения на практике реализуется, если не указано иное, в стандартном методе масс-спектрометрии, химии белков, биохимии, техниках рекомбинантной ДНК и фармакологии, все из которых находятся в области техники специалистов.

Термин "фармакологически приемлемые кислые добавочные соли" включает соли с неорганическими и органическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота, р-толуолсульфоновая кислота и т.п.

Термин "фармакологически приемлемый носитель" относится к разбавителю, адъюванту, эксципиенту или носителю, с которыми вводят соединение настоящего раскрытия.

Термины "субъект" и "пациент" являются взаимозаменяемыми, и каждый подразумевает млекопитающих и не млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются любыми представителями класса млекопитающих: люди, нечеловекообразные приматы, такие как шимпанзе, и другие виды приматов и обезьян; сельскохозяйственные животные, такие как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашние животные, такие как кролики, собаки и кошки; лабораторные животные, включая грызунов, таких как крыс, мышей и морских свинок и т.п. Примеры не млекопитающих включают, но не ограничиваются, птиц, рыб и т.п. Термин "субъект" и "пациент" не обозначают конкретный возраст или пол.

Термины "лечить" и "лечение" являются взаимозаменяемыми и относятся как к (i) откладыванию развития заболевания и/или уменьшению тяжести таких симптомов, которые должны или обязательно разовьются, или (ii) улучшению существующих симптомов, предотвращению дополнительных симптомов и улучшению или предупреждению подлежащих метаболических причин симптомов. Лечение может быть профилактическим (для предотвращения отсрочки начала заболевания, или для предотвращения манифестации клинических или субклинических симптомов заболевания), терапевтической супрессией или смягчением симптомов после манифестации заболевания.

Допаминовые (D2) рецепторы локализируются рядом с аденозиновыми 2a (A2a) рецепторами в стриатуме и таламусе. Активация A2a рецептора эндогенным аденозином приводит к отрицательной регуляции активности D2 рецептора и снижению моторной функции.

Антагонисты A2a рецептора предотвращают эту отрицательную регуляцию, таким образом усиливая активность допамина на D2 рецепторах и активируя моторную функцию.

Антагонисты аденозина также стимулируют активность центральной нервной системы (ЦНС) и имеют доказанную эффективность в качестве корректора нарушений когнитивных функций. Shen & Chen, 2009, Current Neuropharmacology, 7, 195-206. Селективные A2a антагонисты имеют терапевтический потенциал для лечения различных форм деменции, например болезни Альцгеймера, и являются полезными в качестве нейропротекторов.

Соединения согласно описанию изобретения можно применять для ингибирования или снижения активности A2a рецепторов. В этом контексте ингибирование и снижение активности A2a рецепторов относится к более низким уровням измеряемой активности относительно контрольного эксперимента, в котором клетки или субъекты не получали лечение тестируемым соединением. В конкретных аспектах ингибирование или снижение измеряемой активности является по меньшей мере 10% снижением или ингибированием. Специалист в данной области техники оценит, что снижение или ингибирование измеряемой активности по меньшей мере на 20, 50, 75, 90 или 100% или любое промежуточное число может быть предпочтительным в конкретных заявках.

Настоящее изобретение представляет способы лечения или смягчения симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием. Нейродегенеративное заболевание настоящего изобретения может быть любым заболеванием, расстройством, состоянием, недомоганием или болезнью, которые вызывают любую дегенерацию, повреждение, (повреждение), истощение или коллапс нейронов, таких как продуцирующих допамин нейронов. Нейродегенеративное заболевание включает любое из болезни Паркинсо-

на (PD), болезни Альцгеймера (AD), болезни Альцгеймера с тельцами Леви, амиотрофического латерального склероза, деменции, множественной системной атрофии, нейронной внутриядерной цитомегалии и синдрома Туретта. В конкретных аспектах настоящего изобретения заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

Под лечением симптомов нейродегенеративного заболевания подразумевают любой способ облегчения, смягчения, излечения, исцеления, уменьшения или улучшения симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, и не ограничиваются тотальным или полным исчезновением симптомов. Для цели настоящего открытия симптомы представляют собой те, которые в целом связаны с нейродегенеративными заболеваниями и включают ухудшение или спад когнитивных функций, тремор, мышечную ригидность, ригидность суставов, спазмы, низкое управление мышцами, затруднение движений, ипсилатеральное движение, ригидность рук, ригидность ног, снижение локомоторной активности и координации движений или любую комбинацию этих симптомов. Например, применение способа и лекарственной композиции настоящего изобретения поддерживает мнение, что (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты значительно улучшает выванную леводопой локомоторную активность.

В одном аспекте настоящего изобретения A2a антагонист является (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты, как раскрыто в U.S. 7368466 Flohr с соавт.

Предшественник допамина, применяемый для цели настоящего описания, является леводопой, также широко известного как L-3, 4-дигидрофенилаланин, L-допа, или любым его производными. Такие производные леводопы включают сложный метиловый эфир леводопы (LDME, как описано в U.S. 4826875) или L-метатирозин (как описано в U.S. 3838008), сложный этиловый эфир леводопы (LDEE, как описано в U.S. 6696600) или их соли. Соли производных леводопы включают, но не ограничиваются следующими: фумаратом, фумаратом дегидратом, гидрохлоридом, гидробромидом, нитратом, перхлоратом, фосфатом, сульфатом, формиатом, ацетатом, аконитовой солью, аскорбатом, бензосульфатом, бензоатом, циннаматом, цитратом, эмбонатом, энантатом, фумаратом, глутаматом, гликолятом, лактатом, малеатом, малонатом, манделатом, метансульфонатом, мирилатом, октаноатом, фталатом, салицилатом, сорбатом, стеаратом, сукцинатом, сукцинатадигидратом, тартратом и т.п. Такие соли можно получить, следуя процедурам, известным в данной области техники.

Агонист допаминовых рецепторов, применяемый для цели настоящего изобретения, может в различных аспектах быть апоморфином, прамипексолом, бромокриптином, каберголином, ропиниролом или ротиготином, или комбинацией вышеперечисленных веществ.

A2a антагонист можно вводить одновременно с предшественником допамина или агонистом допаминовых рецепторов. Путем одновременного введения подразумевают, что возможна любая форма введения, которая улучшает потенцирование индуцированного предшественником допамина лечения симптомов, связанных с нейродегенеративным состоянием. Такое одновременное введение может включать любую форму введения, при которой (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты и/или предшественники допамина вводят вместе, например в ассоциации в лекарственной композиции, или раздельно. Раздельное введение A2a антагониста и предшественника допамина или агониста допаминовых рецепторов предпочтительно проводят во временных рамках, которые позволяют каждому из соединений или комбинации этих соединений проникнуть в кровоток, пройти через гематоэнцефалический барьер и оказать действие на головной мозг, где действие одного соединения потенцирует действие другого(их) компонента(ов). Одновременное введение по меньшей мере одного из дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростеронсульфата с терапевтически эффективным количеством предшественника допамина можно проводить через любой путь введения из известной области техники, и он включает, но не ограничивается, внутривенное, подкожное, внутрикожное, чрескожное, интраперитонеальное, пероральное, парентеральное, ректальное, щечное, сублингвальное и топическое введение.

Применение и введение.

A2a антагонисты и их фармакологически приемлемые соли опционально вместе с предшественниками допамина или агонистами допаминовых рецепторов можно применять в качестве лекарственных средства, например, в форме фармакологических препаратов. Фармакологические препараты можно вводить перорально, например в виде таблеток, покрытых таблеток, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Введение может, тем не менее, осуществляться ректально, например в виде суппозиториев, парентерально, например в виде растворов для инъекций.

Соединения для применения с целью лечения можно производить с фармакологически инертными, неорганическими или органическими носителями для производства фармакологических препаратов. Лактоза, кукурузный крахмал или их производные, тальк, стеариновые кислоты или их соли и т.п. можно применять, например, как такие носители для таблеток, покрытых таблеток, драже и твердых желатиновых капсул. Подходящими носителями для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.п. В зависимости от природы активного вещества носители могут требоваться или не требоваться в случае мягких желатиновых капсул. Подходя-

щие носители для производства растворов и сиропов представляют собой, например, воду, полиолы, глицерин, растительное масло и т.п. Подходящими носителями для суппозиторий являются, например, природные или гидрогенизированные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.п.

Фармакологические препараты могут, более того, содержать консерванты, солибиллизаторы, стабилизаторы, увлажняющие средства, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для вазирования осмотического давления, буферы, маскирующие средства или антиоксиданты. Также они могут содержать другие терапевтически важные вещества.

Лекарственные средства, содержащие соединения или их фармакологически приемлемые соли и терапевтически инертный носитель, также являются объектом настоящего изобретения, как и процесс их производства, который включает привнесение одного или более соединений и/или фармакологически приемлемых солей присоединения кислоты и, при желании, одного или более терапевтически важных веществ в галеновую форму для введения совместно с одним или более терапевтически инертными носителями.

В соответствии с настоящим изобретением соединения, которые представляют собой А2а антагонисты, а также их фармакологически приемлемые соли, являются полезными в контроле или предотвращении развития заболеваний на основании антагонистической активности в отношении аденозиновых рецепторов, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, нейропротекция, возбуждение, боль, дыхательная недостаточность, депрессия, астма, аллергические реакции, гипоксия, ишемия, припадки, злоупотребление различными веществами, расстройства сна и расстройства когнитивных функций. Более того, соединения настоящего изобретения могут быть полезными в качестве седатирующих средств, мышечных релаксантов, антипсихотиков, антиэпилептических средств, антиконвульсантов и кардиопротекторов, а также для производства соответствующих лекарственных средств.

В конкретных аспектах настоящее изобретение относится к применению (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты для лечения сонливости, связанной с болезнью Паркинсона, у пациента, где (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты предназначен для введения в комбинации с леводопой, где:

(а) пациент получает оптимальную дозу леводопы согласно нормальной клинической практике, которая была установлена титрованием уровня леводопы в плазме для предупреждения возвращения ригидности, тремора, брадикинезии и чтобы избежать дискинезии. (4-Метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты вводят пациенту в дозе 60 мг два раза в день;

(б) (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты вводят одновременно или раздельно с леводопой.

Усиление когнитивной функции при нейродегенеративных заболеваниях.

С одной стороны настоящего изобретения представлены способы лечения субъекта, где антагонист А2а или его соли или сольваты вводят в комбинации с предшественником допамина или агонистом допаминовых рецепторов в течение достаточного периода времени, необходимого для лечения.

Усиление когнитивных функций происходит тогда, когда измененная в поврежденной области нервная функция приводит к изменениям в поведении или в способности к поведению.

Улучшение когнитивных функций пациентов, страдающих нейродегенеративными расстройствами, можно оценить, например, при помощи функциональных/поведенческих тестов для оценки сенсомоторной и рефлекторной функций двигательных способностей пациента, таких как поза, баланс, захват или походка; когнитивных способностей; речи и/или сенсорного восприятия, включая зрительные способности, вкусовые, обонятельные и проприоцептивные улучшения, как результат применения на практике способов и композиций в соответствии с настоящим раскрытием.

Пациентов, получающих лечение способами и композициями настоящего изобретения, можно протестировать на предмет усиления когнитивных функций. Примеры тестов для оценки когнитивной функции включают следующие: Brief Psychiatric Rating Scale, Clinical Global Impression, Positive and Negative Symptoms Scale, Scale for Assessing Negative Symptoms, Young Mania Rating Scale, Cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale, Clinician's Interview Based Impression of Change, Short Portable Mental Status Questionnaire, Folstein Mini-Mental Status Examination, Clinical Dementia Rating Scale, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, Wisconsin Card Sort Test, N-back working memory test, Weather prediction probabilistic learning test, Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status или Continuous Performance Test Vigilance.

Опционально активность головного мозга также можно оценить, одновременно применяя инструменты для нейровизуализации, такие как функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ) или ПЭТ с применением радиофармакологического средства, такого как [¹⁸F]фтордопа или другого имеющегося в продаже однофотонного эмиссионного компьютерно-томографного (СПЕКТ) лиганда, предназначенного для болезни Паркинсона с целью предоставления пациенту допаминэргического статуса.

Длительное функциональное тестирование в различных формах является стандартной клинической процедурой. В целом, длительное функциональное тестирование оценивает зрительное внимание путем проецирования серии визуальных стимулов, на которые субъект должен реагировать. В обычном случае, часто называемым тестом "Go - No Go", имеется два типа стимулов (стимулы "Go" и "No Go"); субъект должен реагировать только на "Go" стимулы и не реагировать или "пропускать" наличие "No Go" стимулов. Данные, полученные для каждого представленного стимула, состоят из типа стимула; реагировали или нет субъекты; и, если да, как много времени заняла их реакция. Длительное функциональное тестирования применяют с 1950-х гг.

Композиции настоящего изобретения можно предоставить для применения в одной или более процедур. Для лечения при помощи лекарственных композиций, включающих A2a антагонист и допаминовый предшественник или агонист допаминовых рецепторов, для применения в случаях усиливающих симптомов когнитивных расстройств, композиции настоящего изобретения можно предоставить как наборы для применения одной или более доз. Наборы включают композицию, включающую средство, такое как концентраты (включая лиофилизированные композиции), которые можно дополнительно разводить перед применением или которые можно предоставлять в концентрации применения, где сосуды могут включать одну или более дозу. Удобным образом, наборы с единичными дозами можно предоставить в стерильных сосудах таким образом, что врач может сразу применять сосуды, где сосуды содержат желаемое количество и концентрацию средств. Когда сосуды содержат препарат для прямого применения, обычно нет необходимости для применения других реагентов в этом способе. Наборы также могут быть в форме чрескожной или чресслизистой системы для единичного или множественных введений. Субъекты композиции могут содержаться в запечатанном материале, который включает ярлык, обозначающий, что субъект композиции можно применять для лечения врожденных расстройств у людей.

Примеры

Ниже приведены примеры конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения. Примеры предложены только с целью иллюстрирования, без намерения в какой-либо мере ограничивать объем настоящего изобретения. Сделаны попытки для выверения точности относительно используемых чисел (например, количеств, температурных значений и т.д.), но некоторые экспериментальные погрешности и отклонения, конечно же, допускаются.

Пример.

Лечение пациентов с болезнью Паркинсона при помощи комбинирования A2a антагониста и предшественника допамина.

Пациенты с болезнью Паркинсона (PD) приняли участие в двусторонне слепом, перекрестном исследовании для оценки эффекта совместного введения A2a антагониста с предшественником допамина на когнитивную и моторную функции. A2a антагонистом является (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты, а предшественником допамина является леводопа.

Пациентам случайно назначают на 1 неделю (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты и леводопу на 1 неделю вымывание (только леводопу), далее на 1 неделю плацебо с леводопой или применяют обратный порядок. Оптимальные дозы леводопы утверждают для каждого пациента в соответствии с обычной клинической практикой. Активное лекарственное средство вводят в количестве 60 мг два раза в день (N=14) или 20 мг два раза в день (N=12) (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты. В конце каждой недели лечения участники выполняют моторную оценку, Continuous Performance Test (CPT), Go/No-Go (GNG) Test и 2-Back Test после отмены леводопы накануне вечером и снова после внутривенной (IV) инфузии субоптимального уровня леводопы.

Пациенты, получающие (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты и леводопу, демонстрируют более быстрое GNG время реакции (60 мг 2 раза в день: $p < 0,01$; 20 мг 2 раза в день: $p < 0,05$) без снижения точности ($p_s > 0,25$) (см. фигуру). Фигура показывает среднее изменение времени реакции (мс) от пред- до посттерапии L-допой (\pm стандартная ошибка). Субъекты наблюдают за визуальным экраном, в то время как единичные заглавные буквы появлялись по одной попеременно с цифрой "5". Участников инструктируют нажимать кнопку нацеленного реагирования при появлении каждой буквы (т.е. "Go" реакция), но сдерживать реакцию для числа 5 (т.е. "No Go" ответ). Частотой заданий управляют при помощи блокирующего метода с двумя уровнями частоты заданий (83% буквы: 17% "5"; 50% буквы: 50% "5").

Никакие значимые эффекты дозы (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты и леводопы на 2-Back или CPT тесты не наблюдаются (все p -значения $> 0,05$). Участники отмечают меньшую сонливость с (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амидом 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты в дозировке 60 мг два раза в день, до и после леводопы ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо, но без существенных различий с (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амидом 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты в дозировке 20 мг два раза в день ($p > 0,05$). Наблюдается значительное моторное улучшение скорости постукивания от (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-

метилпиперидин-1-карбоновой кислоты в дозировке 60 мг два раза в день, до и после леводопы ($p \leq 0,05$) и эффект леводопы на быструю смену предмета движений рук от UPDRS ($p=0,03$).

Эти результаты соответствуют кривой зависимости "доза-эффект" из-за положительного взаимодействия между A2a антагонистом и леводопой на движение и когнитивные функции при PD. То есть, A2a антагонисты и предшественники допамина можно применять для усиления когнитивной и моторной функций у пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями.

Специалисту в соответствующих областях техники будет очевидно, что другие подходящие изменения и адаптации способов и приложений, описанных здесь, являются подходящими, и их можно производить без отхождения от объема изобретения или любого его варианта осуществления. В то время как изобретение описывается в связи с конкретными вариантами изобретения, это не должно ограничивать изобретение конкретными установленными формами, но напротив, это должно покрывать такие альтернативы, модификации и эквиваленты, какие можно включить в сущность и объем изобретения, что определено последующей формулой изобретения.

Все ссылки, выданные патенты и патентные заявки, включенные в основную часть описания изобретения, включены здесь во всей полноте посредством ссылки во всех отношениях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты для лечения сонливости, связанной с болезнью Паркинсона, у пациента, где (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты предназначен для введения в комбинации с леводопой, где:

(а) пациент получает оптимальную дозу леводопы согласно нормальной клинической практике, которая была установлена титрованием уровня леводопы в плазме для предупреждения возвращения ригидности, тремора, брадикинезии и чтобы избежать дискенезии; и

(б) (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты вводят пациенту в дозе 60 мг два раза в день.

2. Применение по п.1, где (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты вводят одновременно или отдельно с леводопой.

