

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991716 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.04

(51) Int. Cl. A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.01.18

(54) АГОНИСТ PPAR γ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

(31) 62/447,741

(72) Изобретатель:

(32) 2017.01.18

Финк Барбара, Стейнман Лоуренс
(US)

(33) US

(86) PCT/US2018/014240

(74) Представитель:

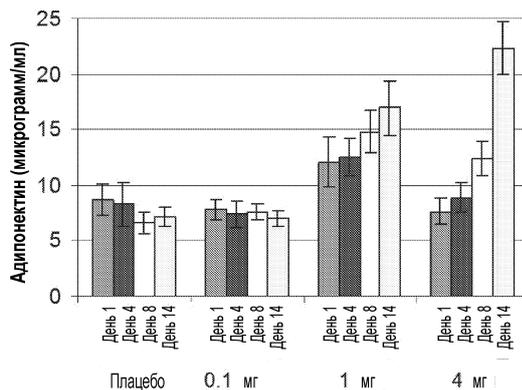
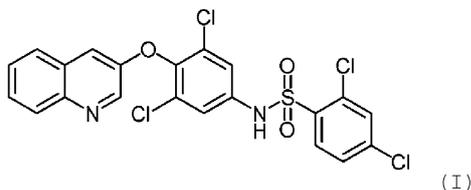
(87) WO 2018/136635 2018.07.26

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

КОХЕРУС БАЙОСАЙЕНСИС, ИНК.
(US)

(57) Способы лечения болезни Гентингтона или ее симптомов агонистами PPAR γ , и в частности соединением формулы (I), известным как INT131.



A1

201991716

201991716

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-558007EA/019

АГОНИСТ PPAR γ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к способам лечения болезни Гентингтона.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Болезнь Гентингтона является смертельным генетическим заболеванием, вызванным дефектом гена HTT. Обычно ген имеет от 10 до 35 CAG-повторов. При болезни Гентингтона ген имеет 36 или более CAG-повторов. Это приводит к аномальному белку гентингтину, имеющему повтор 36 или более глутаминовых остатков. Эти мутантные белки агрегируются в головном мозге (например, в коре и полосатом теле), вызывая деградацию нейронов. Клетки головного мозга теряют функцию и отмирают в течение заболевания, что приводит к развитию у имеющего заболевание субъекта фенотипических симптомов заболевания и в конечном итоге к смерти.

[0003] Симптомы болезни Гентингтона обычно появляются в возрасте от 30 до 50 лет и ухудшаются в течение 10-30 лет, пока человек не умрет. Когда начало заболевания наступает в возрасте до двадцати лет, заболевание называется ювенильной болезнью Гентингтона, а смерть обычно наступает в течение 10 лет. Люди с болезнью Гентингтона обычно умирают от пневмонии, сердечной недостаточности или других осложнений, вызванных потерей функциональных клеток мозга и двигательной функции (например, способности глотать).

[0004] При болезни Гентингтона могут быть нарушены произвольные и непроизвольные движения и они включают: непроизвольные подергивания или корчащиеся движения (хорея), мышечные проблемы, такие как ригидность или мышечная контрактура (дистония), медленные или аномальные движения глаз, нарушение походки, осанки и равновесия, трудности с физическим воспроизведением речи или глотанием. Когнитивные нарушения включают: трудности в организации, расстановке приоритетов или

сосредоточении внимания на задачах, отсутствие гибкости или тенденции к заикливанию на мыслях, поведении или действии (персеверация), отсутствие импульсивного контроля, которое может привести к вспышкам, действиям без размышлений и сексуальной распушенности, недостаток осознания собственного поведения и способностей, замедленность процесса мышления или «нахождения» слов, трудность в изучении новой информации. Психиатрические расстройства включают: депрессию, чувство раздражительности, подавленность или апатию, социальное отчуждение, бессонницу, усталость и потерю энергии, частые мысли о гибели, смерти или самоубийстве, обсессивно-компульсивное расстройство, манию, биполярное расстройство. Кроме того, потеря веса является распространенным симптомом болезни Гентингтона, особенно по мере прогрессирования заболевания.

[0005] Симптомы у молодежи с ювенильной болезнью Гентингтона могут отличаться по началу и прогрессированию от болезни у взрослых. На ранних стадиях заболевания симптомы включают изменения поведения, такие как: потеря ранее усвоенных академических или физических навыков, быстрое, значительное снижение общей успеваемости в школе и поведенческие проблемы; и физические изменения, такие как: сокращенные и жесткие мышцы, которые влияют на походку (особенно у маленьких детей), изменения в мелкой моторике, которые могут быть заметны в таких навыках, как почерк, тремор или легкие произвольные движения, и судороги.

[0006] Прогрессирование болезни Гентингтона разделено на три стадии: раннюю, среднюю и позднюю стадию. На ранней стадии, человек с болезнью Гентингтона может страдать небольшими изменениями в координации, некоторой хореей, проблемами с продумыванием проблем и часто раздражительным настроением или депрессией. Как правило, на этой стадии человек менее способен работать на том уровне, к которому он привык, и менее функционален в обычной деятельности.

[0007] На средней стадии обычные действия становятся все более трудными для выполнения. Нарушения движений более выражены, а разговор и глотание становятся более трудными.

Средство для лечения хореи часто назначают для контроля произвольного движения. Контроль произвольного движения снижается, так же, как и способности мыслить и рассуждать. Для устранения этих симптомов может потребоваться профессиональная и физическая терапия, для помощи в поддержании функции.

[0008] Поздняя стадия болезни Гентингтона характеризуется полной зависимостью от других. Физические недостатки могут сделать человека неспособным ходить, говорить или глотать. В этой связи, удушье является причиной для озабоченности. Человек с болезнью Гентингтона обычно умирает от осложнений, связанных с этими нарушениями, таких как удушье или инфекция.

[0009] Несмотря на то, что существуют методы лечения, позволяющие уменьшить некоторые симптомы болезни Гентингтона, ни один из них не защищает мозг и не замедляет процесс разрушения нервных клеток. Кроме того, по мере того как заболевание прогрессирует и симптомы ухудшаются, средства для лечения могут быть неспособны адекватно уменьшать симптомы.

[0010] Данные доклинических исследований *in vitro* и мышинных моделей показывают, что росиглитазон (Авандия®) и пиоглитазон (Актос®), оба полные агонисты гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), могут принести пользу пациентам с болезнью Гентингтона. Несмотря на эти данные, ни одно из этих соединений не было отобрано для клинических испытаний при болезни Гентингтона.

[0011] Примечательно, что при лечении людей розиглитазоном и пиоглитазоном существуют недостатки. Авандия одобрен только для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и повышает риск: сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых осложнений у людей с сердечной недостаточностью, отека, увеличения массы тела, макулярного отека, переломов костей, снижения гемоглобина и гемокрита и других неблагоприятных явлений. Инструкция по применению Авандия, сентябрь 2016. Поскольку только 9-14% росиглитазона проникает через гематоэнцефалический барьер, он может иметь ограниченную эффективность или требовать более частых и более высоких доз для адекватного лечения

неврологических расстройств, таких как болезнь Гентингтона. Как и Авандия, Актос одобрен только для лечения пациентов с диабетом 2 типа. Для Актоса также имеются некоторые серьезные предупреждения и меры предосторожности, включающие: повышенный риск задержки жидкости, приводящий к застойной сердечной недостаточности, гипогликемия, иногда фатальная печеночная недостаточность, рак мочевого пузыря, отеки, переломы костей, макулярный отек и другие неблагоприятные явления. Инструкция по применению Актос, декабрь 2016.

[0012] Соответственно, необходимы новые безопасные и эффективные методы лечения болезни Гентингтона.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

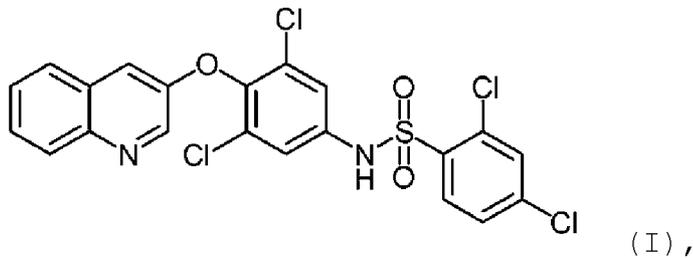
[0013] В настоящее время обнаружено, что агонист INT131 гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ), эффективен для лечения болезни Гентингтона. PPAR γ является транскрипционным фактором, принадлежащим к суперсемейству стероидных/тироидных/ретиноидных рецепторов. На сегодняшний день агонисты PPAR γ являются терапевтическими средствами для лечения таких расстройств, как ожирение, диабет и дислипидемия.

[0014] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы лечения болезни Гентингтона и ее симптомов. Способы обычно включают введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения INT131, описанного в патенте США № 7601841. INT131 является уникальным среди агонистов PPAR γ в том, что он оказывает сильное противовоспалительное действие в центральной нервной системе без признаков системной иммуносупрессии и является селективным активатором очень ограниченного числа путей PPAR γ . Среди этих чувствительных к INT131 путей имеются метаболические пути, в том числе пути, регулируемые гормоном адипонектином.

[0015] В результате этой селективной активации введение INT131 пациентам приводит к меньшему количеству побочных эффектов, чем введение других агонистов PPAR γ . Например, INT131 был одинаково эффективен в снижении уровней HbA1c, как 45 мг пиоглитазона, но субъекты, принимающие INT131, испытывали меньше

отеков, увеличения массы тела и гемодилюции, чем те, кто принимал пиоглитазон. См. DePaoli, *et al.* Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1918-23. Таким образом, INT131 можно применять для лечения болезни Гентингтона, одновременно ограничивая побочные эффекты. Ограничение побочных эффектов является преимуществом, так как помогает сохранить качество жизни субъекта, принимающего такое лечение, и приводит к улучшенному соблюдению субъектом приема лекарственного средства.

[0016] В частности, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения болезни Гентингтона или ее симптомов у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы



[0017] или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или изомера.

[0018] В одном варианте осуществления соединение формулы (I) (то есть INT131) представлено в форме безилатной соли.

[0019] В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 0,1 до около 15 мг, более предпочтительно от около 1 до около 10 мг, даже более предпочтительно от около 2 до около 6 мг и наиболее предпочтительно около 3 мг. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество составляет около 15 мг, около 14 мг, около 13 мг, около 12 мг, около 11 мг, около 10 мг, около 9 мг, около 8 мг, около 7 мг, около 6 мг, около 5 мг, около 4 мг, около 3 мг, около 2 мг или около 1 мг.

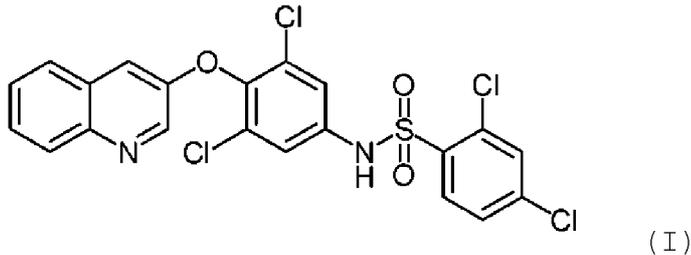
[0020] Фармацевтические композиции, используемые в способах по настоящему изобретению, можно вводить субъекту два раза в день, раз в день, через день, три раза в неделю, два раза в неделю, раз в неделю, через неделю, два раза в месяц или раз в

месяц.

[0021] Предпочтительно, способы по настоящему изобретению приводят к повышению уровня адипонектина у субъекта по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 68%, по меньшей мере примерно на 175% или по меньшей мере примерно на 200%.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0022] В частности, было обнаружено, что соединение (I)



является неожиданно эффективным для лечения болезни Гентингтона. Это соединение также известно как INT131 или CHS131.

Определения

[0023] Термины "лечить", "лечащий" и "лечение" относятся к способу облегчения или устранения заболевания и/или сопутствующих ему симптомов. В другом варианте осуществления лечение относится к замедлению или остановке прогрессирования заболевания. В еще одном варианте осуществления лечение относится к продлению жизни субъекта с заболеванием.

[0024] Термин "болезнь Гентингтона" относится к аутосомно-доминантному нейродегенеративному заболеванию, вызванному экспансией CAG-тринуклеотида в гене гентингтина (Htt). Поскольку болезнь Гентингтона является генетической, заболевание присутствует у субъекта, у которого есть мутантный ген, независимо от того, присутствуют или нет фенотипические признаки и симптомы.

[0025] Термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству вводимого соединения, которое является достаточным для лечения заболевания. В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество является достаточным для предотвращения развития или в некоторой

степени ослабления одного или нескольких симптомов состояния или расстройства, подвергаемого лечению.

[0026] Термин "субъект" определяется в настоящей заявке как включающий животных, таких как млекопитающие, включая, но не ограничиваясь этим, приматов (например, людей), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и т.п. В предпочтительных вариантах осуществления субъектом является человек.

[0027] Термин "фармацевтически приемлемые соли" подразумевает включение солей активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в настоящей заявке. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, основно-аддитивные соли можно получить путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или аналогичную соль. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотнo-аддитивные соли можно получить путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотнo-аддитивных солей включают соли, которые получены из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодистоводородная или фосфористая кислоты и подобные, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, щавелевая, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, пара-толилсульфоновая,

лимонная, винная, метансульфоновая и подобные. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и подобные, и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуноровая кислоты и подобные (см., например, Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют преобразовывать соединения либо в основно-, либо кислотно-аддитивные соли.

[0028] Нейтральные формы соединений могут быть зарегистрированы путем контактирования соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

[0029] В дополнение к солевым формам настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые находятся в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных в настоящей заявке, представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с образованием соединений по настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства можно преобразовать в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими методами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно преобразовываться в соединения по настоящему изобретению, когда они включены в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства часто являются полезными, поскольку в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Они могут быть биодоступными при пероральном введении, тогда как исходное лекарственное средство не может. Пролекарство может также иметь улучшенную растворимость в фармакологических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В данной области известно большое количество пролекарственных производных, таких как те,

которые основаны на гидролитическом расщеплении или окислительной активации пролекарства. Примером, без ограничения, пролекарства может быть соединение по настоящему изобретению, которое вводят в виде сложного эфира ("пролекарство"), но затем оно метаболически гидролизуется до карбоновой кислоты, активного вещества. Дополнительные примеры включают пептидильные производные соединения по изобретению.

[0030] Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. Как правило, все физические формы эквивалентны для использования, предусмотренного настоящим изобретением, и предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

[0031] Некоторые соединения по настоящему изобретению содержат асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры и отдельные изомеры предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

[0032] Соединения по настоящему изобретению также могут содержать неестественные пропорции атомных изотопов по одному или нескольким атомам, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть радиоактивно мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, радиоактивные или нерадиоактивные, предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0033] К настоящему времени обнаружено новое применение известного соединения, которое модулирует PPAR γ . В частности, было обнаружено, что агонисты PPAR γ и, в частности, INT131, эффективны для лечения болезни Гентингтона.

[0034] Таким образом, в одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения болезни Гентингтона или ее симптомов у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество INT131 или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или изомера.

[0035] Не желая ограничиваться конкретной теорией, полагают, что INT131 повышает активацию PPAR γ в клетках головного мозга (включая активацию элементов на пути PPAR γ), повышает уровни адипонектина, улучшает энергетический обмен в клетках головного мозга и уменьшает или предотвращает агрегацию мутантного гентингтина и, следовательно, лечит болезнь Гентингтона.

[0036] Дисфункцию жировой ткани наблюдали на моделях мышей с болезнью Гентингтона. Ее можно обнаружить в раннем возрасте, и она становится более выраженной по мере прогрессирования заболевания. Адипоциты приобретают 'де-дифференцированный' фенотип, характеризующийся нарушенной экспрессией генов накопления жира. У этих мышей снижены уровни лептина и адипонектина - гормонов, происходящих из жировой ткани, которые регулируют потребление пищи и метаболизм глюкозы. Phan et al., *Adipose tissue dysfunction tracks disease progression in two Huntington's disease mouse models*, *Human Molecular Genetics*, 2009, Vol. 18, No. 6. Таким образом, в настоящее время полагают, что INT131 может лечить болезнь Гентингтона путем повышения уровней адипонектина. INT131-опосредованное повышение уровня адипонектина повышает аппетит, повышает метаболизм глюкозы и снижает или предотвращает потерю массы тела у субъектов с болезнью Гентингтона. Восстановление нарушенного метаболизма глюкозы в клетках головного мозга улучшает общую функцию клеток и задерживает или замедляет появление или уменьшение признаков и симптомов болезни Гентингтона, возникающих в результате пониженного или дисфункционального метаболизма глюкозы.

[0037] Несмотря на данные для полных агонистов PPAR γ (например, пиоглитазона и росиглитазона) при болезни

Гентингтона, преимущества INT131 удивительны, поскольку было неизвестно, будет ли селективная активация пути PPAR γ посредством INT131 лечить болезнь Гентингтона.

[0038] Соответственно, удивительно и неожиданно, что INT131 лечит болезнь Гентингтона.

[0039] В одном варианте осуществления INT131 профилактически лечит болезнь Гентингтона. В другом варианте осуществления INT131 предотвращает или задерживает появление признаков и симптомов болезни Гентингтона. В другом варианте осуществления INT131 уменьшает признаки и симптомы болезни Гентингтона.

[0040] В одном варианте осуществления INT131 является нейропротектором у субъекта с болезнью Гентингтона. В другом варианте осуществления INT131 лечит дегенерацию нейронов. В другом варианте осуществления INT131 уменьшает атрофию или дегенерацию головного мозга у субъектов с болезнью Гентингтона. В следующем варианте осуществления INT131 уменьшает атрофию или дегенерацию полосатого тела, коры головного мозга, гипоталамуса или гиппокампа. В другом варианте осуществления INT131 защищает печень у пациента с болезнью Гентингтона.

[0041] В одном варианте осуществления INT131 лечит потерю массы тела у субъекта с болезнью Гентингтона. В следующем варианте осуществления INT131 уменьшает или предотвращает потерю массы тела. В другом варианте осуществления INT131 повышает аппетит у субъекта с болезнью Гентингтона.

[0042] В другом варианте осуществления INT131 лечит нарушение обмена веществ у субъекта с болезнью Гентингтона. В еще одном следующем варианте осуществления INT131 повышает уровни адипонектина у субъекта с болезнью Гентингтона. В следующем варианте осуществления INT131 уменьшает дисфункцию жировой ткани у субъекта с болезнью Гентингтона. В другом варианте осуществления INT131 улучшает или повышает метаболизм глюкозы у субъекта с болезнью Гентингтона. В другом варианте осуществления INT131 уменьшает гипергликемию у субъекта с болезнью Гентингтона.

[0043] В другом варианте осуществления способы по настоящему изобретению не приводят к увеличению адипоцитов или жировой ткани.

[0044] В другом варианте осуществления способы по настоящему изобретению увеличивают метаболизм глюкозы в клетках головного мозга.

[0045] В другом варианте осуществления способы по настоящему изобретению повышают метаболизм глюкозы в жировой ткани.

[0046] В другом варианте осуществления способы по настоящему изобретению снижают метаболическую дисрегуляцию у субъекта.

[0047] В другом варианте осуществления способы по настоящему изобретению снижают инсулинорезистентность у субъекта.

[0048] В другом варианте осуществления INT131 улучшает функцию митохондрий. В следующем варианте осуществления, INT131 улучшает обмен кальция в митохондриях и митохондриальный транспорт. В еще одном следующем варианте осуществления INT131 повышает экспрессию коактиватора 1-альфа гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1 α), и митохондриальный биогенез. Это приводит к улучшению поведения, улучшению выживаемости (то есть продолжительности жизни) и уменьшению мозговой, мышечной и бурой жировой ткани (BAT) у субъекта с болезнью Гентингтона.

[0049] В другом варианте осуществления INT131 уменьшает агрегацию мутантного белка гентингтина или фрагментов мутантного белка гентингтина у субъекта с болезнью Гентингтона. В другом варианте осуществления INT131 улучшает или повышает разрушение белка у субъекта с болезнью Гентингтона. В следующем варианте осуществления INT131 улучшает восстановление нейропротекторных белков в головном мозге. В еще одном варианте осуществления INT131 уменьшает снижение уровня нейротрофического фактора головного мозга и Vcl-2.

[0050] В одном варианте осуществления INT131 представлен в

форме безилатной соли.

[0051] В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество составляет от около 0,1 до около 10 миллиграммов, предпочтительно от около 1 до около 4 миллиграммов и более предпочтительно от около 2 до около 3 миллиграммов.

[0052] В другом варианте осуществления композицию, включающую терапевтически эффективное количество INT131, вводят нуждающемуся в этом субъекту с интервалом, который включает, но не ограничивается этим, два раза в день, раз в день, через день, три раза в неделю, два раза в неделю, раз в неделю, через неделю, два раза в месяц, раз в месяц и через месяц.

[0053] В другом варианте осуществления композицию, включающую терапевтически эффективное количество INT131, вводят субъекту перорально. В еще одном варианте осуществления композиция представляет собой, по существу, такую, которая раскрытая в публикации США 2013-0243865, раскрытие которой явным образом включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[0054] В одном варианте осуществления INT-131 является таким же эффективным или более эффективным для лечения болезни Гентингтона, чем другие терапии. Эти терапии включают терапии, одобренные для лечения болезни Гентингтона, и терапии, находящиеся в стадии разработки для лечения болезни Гентингтона. Эти терапии включают, но не ограничиваются этим, средства для лечения двигательных расстройств, лекарственные средства для лечения психических расстройств, психотерапию, логопедию, физиотерапию и реабилитационную терапию.

[0055] Средства для лечения двигательных расстройств включают, но не ограничиваются этим, тетрабеназин, нейролептические средства, такие как галоперидол, хлорпромазин, рисперидон и кветиапин, и другие лекарственные средства, такие как амантадин, леветирацетам и клоназепам.

[0056] Средства для лечения психических расстройств включают, но не ограничиваются этим, антидепрессанты, такие как циталопрам, флуоксетин и сертралин, антипсихотические препараты, такие как кветиапин, рисперидон и оланзапин, и стабилизирующие настроение препараты, включая противосудорожные препараты, такие

как вальпроат, карбамазепин и ламотриджин.

[0057] Психотерапия включает, но не ограничивается этим, разговорную терапию, чтобы помочь пациенту справиться с поведенческими проблемами, депрессией и суицидальными мыслями.

[0058] Логопедия включает, но не ограничивается этим, улучшение способности испытуемых говорить ясно, а также улучшение функции и контроля мышц, используемых для еды и глотания.

[0059] Физиотерапия включает, но не ограничивается этим, повышение силы, гибкости, баланса и координации, снижение риска падений и улучшение осанки, чтобы уменьшить тяжесть проблем с движением.

[0060] Реабилитационная терапия включает, но не ограничивается этим, использование вспомогательных устройств, которые улучшают функциональные способности, таких как поручни, а также столовые приборы для еды и питья для лиц с ослабленными двигательными навыками.

[0061] В другом варианте осуществления INT-131 вводят нуждающемуся в этом субъекту в комбинации с одной или несколькими терапиями, перечисленными в настоящей заявке.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: INT131 является сильным активатором адипонектина у пациентов с пониженными уровнями адипонектина

Метод

[0062] Осуществляли рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 24-недельное исследование, в котором измеряли уровни адипонектина. Исследование имело 2-недельный вводный период, 24-недельный период двойного слепого лечения и 2-недельный период наблюдения. 367 пациентов с диабетом типа 2 (TD2) - заболеванием, при котором уровни адипонектина у пациента снижены - случайным образом распределяли для приема 0,5, 1, 2 или 3 миллиграммов ("мг") INT131 безилата, 45 мг пиоглитазона или плацебо ежедневно в течение 24 недель. Для измерения уровня адипонектина кровь брали на неделе 0, 2, 6, 12 и 24.

[0063] Результаты этого исследования показали, что 1, 2 и 3

мг дозы INT131 вызвали статистически значимое снижение уровней HbA_{1c} по сравнению с плацебо. Кроме того, исследование продемонстрировало, что 2 и 3 мг дозы INT131 снижали уровни HbA_{1c} по меньшей мере так же, как 45 мг пиоглитазона, который является одобренным FDA лечением для TD2. См., DePaoli, et al. Diabetes Care 2014;37:1918-1923. Таким образом, 2 и 3 мг дозы INT131 будут эффективны при лечении TD2.

Результаты анализа адипонектина

[0064] Средние уровни адипонектина на исходном уровне (Неделя 0) составляли 1,94 микрограмма на миллилитр ("мкг/мл"). Средние уровни адипонектина на исходном уровне и Неделе 24 и среднее изменение уровней адипонектина от исходного уровня (Неделя 0) до Неделе 24 раскрыты в Таблице 1 ниже. Стандартное отклонение для испытанных образцов в каждой группе указано в (круглых скобках). Средние исходные значения адипонектина были одинаковыми для групп лечения.

[0065]

Таблица 1

Изменения уровней адипонектина в сыворотке

Средний уровень адипонектина (мкг/мл)	Плацебо	0,5 мг INT131	1 мг INT131	2 мг INT131	3 мг INT131	45 мг Пиоглитазона
n	56	56	59	60	60	57
Неделя 0	1,85 (1,153)	1,73 (1,190)	1,87 (1,217)	1,87 (1,098)	2,00 (1,215)	2,32 (2,185)
Неделя 24	1,9 (1,510)	2,28 (1,540)	3,15 (2,533)	5,14 (3,650)	5,83 (4,826)	5,28 (3,222)
Среднее изменение	0,05 (0,680)	0,56 (0,906)	1,28 (1,882)	3,27 (3,002)	3,83 (4,313)	2,96 (2,618)

[0066] Сравнения лечения с использованием 1 мг, 2 мг и 3 мг доз INT131 с плацебо были статистически значимыми ($p \leq 0,0109$). Это показывает, что лечение INT131 приводило к статистически значимому увеличению уровней адипонектина у пациентов, страдающих заболеванием, при котором уровни адипонектина снижаются (например, TD2). Таким образом, INT131 является терапевтически эффективным для лечения пациентов с заболеваниями (например, болезнью Гентингтона), у которых уровни адипонектина снижены.

[0067] Кроме того, сравнения лечения с использованием 0,5 мг, 1 мг и 3 мг доз INT131 с 45 мг пиоглитазона были статистически значимыми ($p \leq 0,0408$). Таким образом, дозозависимое повышение уровней адипонектина посредством INT131 не зависит от увеличения, вызываемого пиоглитазоном.

Выводы

[0068] Оценивали эффект лечения на уровень адипонектина в сыворотке, что позволило провести более прямое сравнение относительной активности INT131 и пиоглитазона 45 мг в качестве селективных модуляторов PPAR γ . Среднее изменение уровня адипонектина от исходного значения до Недели 24 с LOCF (перенос вперед данных последнего наблюдения) составляло 0,05 мкг/мл для группы плацебо, 0,56 мкг/мл для группы 0,5 мг INT131, 1,28 мкг/мл для группы 1 мг INT131, 3,27 мкг/мл для группы 2 мг INT131, 3,83 мкг/мл для группы 3 мг INT131 и 2,96 мкг/мл для группы 45 мг пиоглитазона. Следовательно, количественно отличаясь от эффектов на HbA $_{1c}$, где доза INT131, приблизительно эквивалентная 45 мг пиоглитазона, составляет от 2 мг до 3 мг, доза INT131 между 1 мг и 2 мг эквивалентна 45 мг пиоглитазона для увеличения уровней адипонектина.

[0069] Удивительно, что введение INT131 в дозе либо 2, либо 3 мг приводило к большей положительной регуляции уровней адипонектина в сыворотке, чем введение по меньшей мере 22-кратного количества пиоглитазона. Небольшие количества INT131 по меньшей мере так же эффективны для лечения заболеваний, при которых уровни адипонектина снижаются, как и другие лекарственные средства, которые также повышают уровни адипонектина. Поскольку INT131 проникает через гематоэнцефалический барьер более легко, чем другие агонисты PPAR γ , для достижения такого же увеличения адипонектина требуется меньше INT131, и INT131 имеет меньше побочных эффектов, чем другие агонисты PPAR γ , INT131 является превосходным средством для лечения неврологических заболеваний.

[0070] Введение 1, 2 или 3 мг INT131 лечит пациентов, страдающих заболеваниями, при которых уровни адипонектина

снижены (например, болезнью Гентингтона).

Пример 2: INT131 является сильным активатором адипонектина у здоровых субъектов

Метод

[0071] Осуществляли исследование для определения эффектов INT131 на уровни адипонектина в сыворотке. Тридцать здоровых субъектов были случайным образом выбраны для приема либо плацебо, 0,1 мг INT131, 1 мг INT131, либо 4 мг INT131 ежедневно в течение 14 дней. Для измерения уровня адипонектина кровь брали в дни 1, 4, 8 и 14.

Результаты

[0072] С дня 1 по день 14 введение плацебо и 0,1 мг INT131 не приводило к значительному изменению уровней адипонектина в сыворотке, а дальнейшее введение 0,1 мг INT131 не приводило к значительному изменению уровней адипонектина по сравнению с плацебо. См. Фиг. 1. Однако введение 1 мг или 4 мг INT131 приводило к значительному изменению уровней адипонектина в сыворотке по сравнению с плацебо и значительному изменению с дня 1 по день 14. Таким образом, введение INT131 способно активировать адипонектин у здоровых субъектов.

[0073] Повышенная регуляция адипонектина у субъектов с болезнью Гентингтона, у которых не развились признаки и симптомы заболевания, оказывает профилактическое действие. У субъектов с болезнью Гентингтона, у которых не развились признаки и симптомы, введение INT131 задерживает появление признаков и симптомов.

Пример 3: INT131 лечит болезнь Гентингтона

[0074] INT-131 оценивали на мышцах R6/2 с болезнью Гентингтона. Мыши R6/2 экспрессируют мутантный человеческий экзон 1 гена HTT. У мышей R6/2 развиваются фенотипы болезни Гентингтона, которая прогрессирует с течением времени. У этих мышей наблюдаются двигательные и когнитивные нарушения, кортикальная клеточная дегенерация и морфологические изменения в стриарных клетках, а также изменения в кортикальной и стриарной синаптической трансмиссии. В частности, у мышей R6/2 развивается потеря координации, тремор, гипокинез, аномальная походка,

невропатия и преждевременная смерть.

INT-131 по сравнению с плацебо

[0075] После того, как у мышей развиваются симптомы болезни Гентингтона, мышам вводят INT-131 или плацебо с регулярным интервалом дозирования в течение определенного периода времени. Дозы INT-131 включают 1 мг/кг, 3 мг/кг и 6 мг/кг. Признаки и симптомы болезни Гентингтона оценивают в каждой группе в течение определенного периода времени.

[0076] INT-131 замедляет прогрессирование и развитие болезни Гентингтона у субъектов, которым вводят INT-131. У мышей, которым вводили INT-131, уменьшались симптомы болезни Гентингтона.

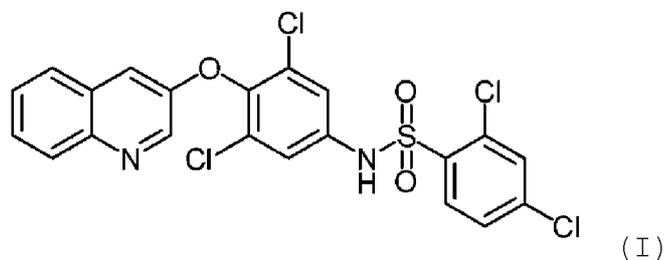
INT-131 по сравнению с другими терапиями

[0077] После того, как у мышей развивались симптомы болезни Гентингтона, мышам вводили INT-131 или другую терапию для лечения болезни Гентингтона с регулярным интервалом дозирования в течение определенного периода времени. Дозы INT-131 включают 1 мг/кг, 3 мг/кг и 6 мг/кг. Другие терапии включают терапии, одобренные для лечения, и те, которые находятся в стадии разработки для лечения болезни Гентингтона.

[0078] INT-131 является таким же или более эффективным по сравнению с другой терапией для замедления прогрессирования или развития болезни Гентингтона. INT-131 является таким же или более эффективным по сравнению с другой терапией для лечения признаков и симптомов болезни Гентингтона.

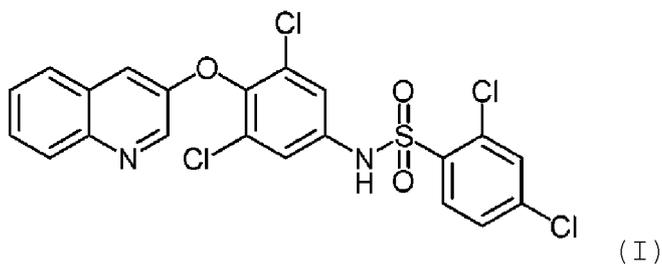
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения болезни Гентингтона у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или изомера.

2. Способ лечения симптомов болезни Гентингтона у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или изомера.

3. Способ по пункту 1, где соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или изомер вводят профилактически.

4. Способ по пункту 3, где появление признаков и симптомов болезни Гентингтона задерживается.

5. Способ по любому из пунктов 1-2, где соединение формулы (I) представлено в форме безилатной соли.

6. Способ по любому из пунктов 1-2, где терапевтически эффективное количество составляет от около 0,1 до около 15 миллиграммов.

7. Способ по пункту 6, где терапевтически эффективное количество составляет от около 1 до около 10 миллиграммов.

8. Способ по пункту 7, где терапевтически эффективное количество составляет от около 2 до около 6 миллиграммов.

9. Способ по пункту 8, где терапевтически эффективное количество составляет около 3 миллиграммов.

10. Способ по любому из пунктов 1-2, где фармацевтическую композицию вводят субъекту два раза в день, раз в день, через день, три раза в неделю, два раза в неделю, раз в неделю, через неделю, два раза в месяц или раз в месяц.

11. Способ по пункту 10, где фармацевтическую композицию вводят субъекту раз в день.

12. Способ по любому из пунктов 1-2, где фармацевтическую композицию вводят субъекту раз в день и терапевтически эффективное количество соединения составляет около 3 миллиграммов.

13. Способ по любому из пунктов 1-2, где способ обеспечивает повышение уровня адипонектина у субъекта по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 68%, по меньшей мере примерно на 175% или по меньшей мере примерно на 200%.

14. Способ по пункту 13, где увеличение составляет по меньшей мере примерно на 175%.

15. Способ по любому из пунктов 1-2, где способ не приводит к увеличению адипоцитов или жировой ткани.

16. Способ по любому из пунктов 1-2, где метаболизм глюкозы в клетках головного мозга повышается.

17. Способ по любому из пунктов 1-2, где метаболизм глюкозы в жировой ткани повышается.

18. Способ по любому из пунктов 1-2, где продолжительность жизни субъекта больше, чем продолжительность жизни субъекта с болезнью Гентингтона, которому не вводили соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или изомер.

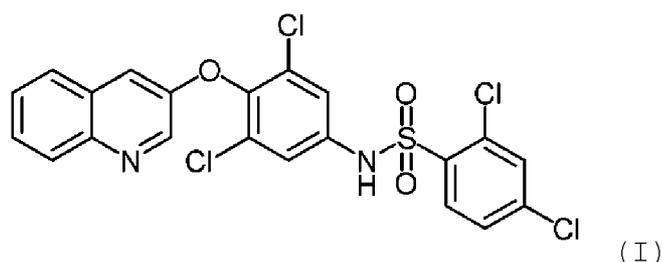
19. Способ по любому из пунктов 1-2, где метаболическая дисрегуляция у субъекта уменьшается.

20. Способ по любому из пунктов 1-2, где аппетит субъекта повышается.

21. Способ по любому из пунктов 1-2, где потеря веса у субъекта уменьшается.

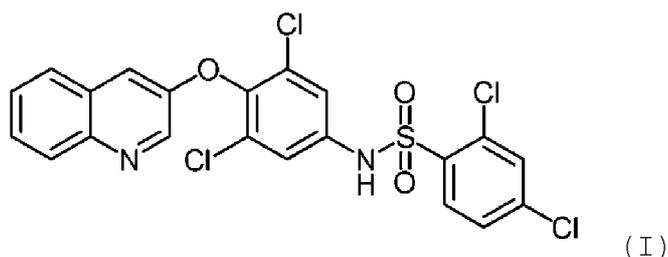
22. Способ по любому из пунктов 1-2, где инсулинорезистентность у субъекта снижается.

23. Способ лечения болезни Гентингтона у нуждающегося в этом субъекта, включающий повышение уровней адипонектина у субъекта, где уровни адипонектина повышаются при введении субъекту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или изомера.

24. Способ лечения симптомов болезни Гентингтона у нуждающегося в этом субъекта, включающий повышение уровней адипонектина у субъекта, где уровни адипонектина повышаются при введении субъекту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I),



или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или изомера.

25. Способ по пункту 23, где соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или изомер вводят профилактически.

26. Способ по пункту 25, где появление признаков и симптомов болезни Гентингтона задерживается.

27. Способ по любому из пунктов 23-24, где соединение формулы (I) представлено в форме безилатной соли.

28. Способ по любому из пунктов 23-24, где терапевтически эффективное количество составляет от около 0,1 до около 15 миллиграммов.

29. Способ по пункту 28, где терапевтически эффективное количество составляет от около 1 до около 10 миллиграммов.

30. Способ по пункту 29, где терапевтически эффективное количество составляет от около 2 до около 6 миллиграммов.

31. Способ по пункту 30, где терапевтически эффективное количество составляет около 3 миллиграммов.

32. Способ по любому из пунктов 23-24, где фармацевтическую композицию вводят субъекту два раза в день, раз в день, через день, три раза в неделю, два раза в неделю, раз в неделю, через неделю, два раза в месяц или раз в месяц.

33. Способ по пункту 32, где фармацевтическую композицию вводят субъекту раз в день.

34. Способ по любому из пунктов 23-24, где фармацевтическую композицию вводят субъекту раз в день и терапевтически эффективное количество соединения составляет около 3 миллиграммов.

35. Способ по любому из пунктов 23-24, где уровень адипонектина у субъекта повышается по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 68%, по меньшей мере примерно на 175% или по меньшей мере примерно на 200%.

36. Способ по пункту 35, где увеличение составляет по меньшей мере примерно на 175%.

37. Способ по любому из пунктов 23-24, где способ не приводит к увеличению адипоцитов или жировой ткани.

38. Способ по любому из пунктов 23-24, где метаболизм глюкозы в клетках головного мозга повышается.

39. Способ по любому из пунктов 23-24, где метаболизм глюкозы в жировой ткани повышается.

40. Способ по любому из пунктов 23-24, где продолжительность жизни субъекта больше, чем продолжительность жизни субъекта с болезнью Гентингтона, которому не вводили соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или изомер.

41. Способ по любому из пунктов 23-24, где метаболическая дисрегуляция у субъекта уменьшается.

42. Способ по любому из пунктов 23-24, где аппетит субъекта повышается.

43. Способ по любому из пунктов 23-24, где потеря веса у субъекта уменьшается.

44. Способ по любому из пунктов 23-24, где инсулинорезистентность у субъекта снижается.

ФИГ. 1

