

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091356** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.12.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/428* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2011.11.04

(54) **A2a АНТАГОНИСТЫ КАК УСИЛИТЕЛИ КОГНИТИВНОЙ И МОТОРНОЙ ФУНКЦИЙ**

(31) PCT/US2010/055681

(72) Изобретатель:

(32) 2010.11.05

Бэндэк Стефен И., Блэк Кевин Дж.,
Кемпбелл Меган К. (US)

(33) US

(62) 201390653; 2011.11.04

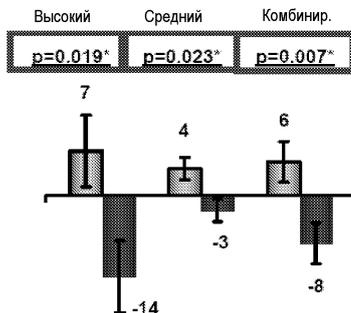
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

БАЙОТАЙ ТЕРАПИС, ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны способы для индуцирования когнитивной и моторной функций у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, путем введения эффективного количества аденозин 2а антагониста. Аденозин 2а антагонист можно опционально вводить в комбинации с предшественником допамина, таким как леводопа, или агонистом допаминовых рецепторов.



A1

202091356

202091356

A1

A2A АНТАГОНИСТЫ КАК УСИЛИТЕЛИ КОГНИТИВНОЙ И МОТОРНОЙ ФУНКЦИЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее раскрытие относится к способам и лекарственным композициям для лечения симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, таким как болезнь Паркинсона. В частности настоящее раскрытие относится к (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)-амиду 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты и ее фармакологически приемлемым солям, и их применению для лечения болезни 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 расстройства сна, депрессию, возбуждение, психоз и снижение когнитивных способностей. Пациенты с болезнью Паркинсона страдают от недостаточности в головном мозге нейромедиатора допамина. Дегенерация черной субстанции и последующий разрыв нейро-стриального пути связывают с моторными симптомами, в то время как потеря допамина 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 допамина, 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 флуктуаций по типу «on-off» (дискинезии).

В дополнение, леводопа быстро декарбоксилируется до допамина 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 раскрытие предоставляет соединения, которые являются A2a антагонистами, композиции, включающие соединения и способы применения соединений, включая лечение и/или предотвращение развития заболеваний, опосредованных аденозиновыми рецепторами. В частности, настоящее изобретение предоставляет способы и композиции для лечения симптомов, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, путем введения A2a антагониста опционально в комбинации с предшественником допамина или агонистом допаминовых рецепторов.

Соответственно, с одной стороны настоящее раскрытие предоставляет способы ингибирования аденозиновых рецепторов, включающие контактирование аденозинового рецептора с эффективным количеством соединения или композиции настоящего раскрытия, эффективного для ингибирования. Способы можно практиковать как *in vitro*, так и *in vivo*, и их можно применять в качестве тактики лечения для лечения и/или предотвращения развития заболеваний, связанных с аденозиновыми рецепторами.

С другой стороны, настоящее раскрытие относится к способу лечения симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием пациента. Способ настоящего раскрытия включает параллельное введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного A2a антагониста с терапевтически эффективным количеством предшественника допамина или терапевтически эффективным количеством агониста допаминовых рецепторов. A2a антагонистом может быть (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)-амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты, предшественником допамина может быть леводопа и агонистом допаминовых рецепторов может быть апоморфин, прамипексол, бромокриптин, каберголин, ропинирол или ротиготин.

Настоящее раскрытие также относится к лекарственной композиции для лечения симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, и к препарату для применения при лечении симптомов, сопровождающих нейродегенеративное

заболевание. Композиции включают терапевтически эффективное количество 4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)-амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты (с терапевтически эффективным количеством предшественника допамина или терапевтически эффективным количеством агониста допаминовых рецепторов).

Настоящее раскрытие дополнительно относится к применению композиции в производстве лекарственного средства для лечения симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, где композиция включает терапевтически эффективное количество 4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)-амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты (с терапевтически эффективным количеством предшественника допамина или терапевтически эффективным количеством агониста допаминовых рецепторов).

Настоящее раскрытие также относится к применению композиции для лечения симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием, где композиция включает терапевтически эффективное количество (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)-амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты с терапевтически эффективным количеством предшественника допамина или терапевтически эффективным количеством агониста допаминовых рецепторов.

Также предоставлены способы лечения по меньшей мере одного симптома, связанного с болезнью Паркинсона, при которой по меньшей мере одним симптомом может быть расстройство или снижение когнитивных функций, моторные симптомы, такие как тремор, мышечная ригидность, ригидность суставов, спазмы, низкое управление мышцами, затруднение движений, ригидность рук, ригидность ног, снижение локомоторной активности и координации движений или любая комбинация вышеперечисленных симптомов. Способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)-амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты опционально в комбинации с предшественником допамина, таким как леводопа, или агонистом допаминовых рецепторов.

Также предоставлены способы лечения по меньшей мере одного симптома, связанного с паркинсонизмом, при котором по меньшей мере одним симптомом может быть расстройство или снижение когнитивных функций, моторные симптомы, такие как тремор, мышечная ригидность, ригидность суставов, спазмы, низкое управление мышцами, затруднение движений, ипсилатеральное движение, ригидность рук, ригидность ног, снижение локомоторной активности и координации движений или любая комбинация вышеперечисленных симптомов. Способы включают введение пациенту терапевтически эффективного количества (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)-амида 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты опционально в комбинации с предшественником допамина, таким как леводопа, или агонистом допаминовых рецепторов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1 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 данной заявке, включая описание и формулу изобретения, в единственном числе включают множественное число объектов, если только контекст не обозначает иного. 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 раскрытия на практике реализуется, если не указано иного, 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, *p*-толуолсульфоновая кислота и т.п.

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

Термин "защитная группа" относится к группе атомов, которые при присоединении к реактивной функциональной группе в молекуле, маскируют, снижают или предотвращают реактивность функциональной группы. Обычно защитную группу можно избирательно удалить по желанию в процессе синтеза. Примеры защитных групп можно обнаружить в *Greene and Wuts Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, Нью-Йорк и *Harrison с соавт., Compendium of Synthetic Organic Methods*, Тома 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, Нью-Йорк. Типичные защитные аминогруппы включают, но не ограничиваются формильной, ацетильной, трифторацетильной, бензильной, бензилоксикарбонильной ("CBZ"), трет-бутоксикарбонильной ("Boc"), триметилсилильной ("TMS"), 2-триметилсилилэтансульфонильной ("SES"), тритильной и замещенными тритильными группами, аллилоксикарбонильной, 9-фторенилметилоксикарбонильной ("Fmoc"), нитровератрилоксикарбонильной ("NVOC") и т.п. Типичные защитные гидроксильные группы включают, но не ограничиваются теми, где гидроксильная группа является как ацилированной (например, сложные метиловый и этиловые эфиры, ацетатные или пропионатные группы или сложные эфиры гликоля) или алкилированной, так, как в эфирах бензиловых и тритиловых, а также алкильных эфирах, тетрагидропиранильных эфирах, триалкилсилильных эфирах (например, группы TMS или TIPPS) и аллильных эфирах.

Термины "субъект" и "пациент" являются взаимозаменяемыми, и каждый подразумевает млекопитающих и не млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются любыми представителями класса млекопитающих: людьми, нечеловекообразными приматами, такими как шимпанзе, и другими видами приматов и обезьян; сельскохозяйственными животными, такими как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашними животными, такими как кролики, собаки и кошки; лабораторными животными, включая грызунов, таких как крысы, мышей и морских свинок и т.п. Примеры не млекопитающих включают, но не ограничиваются птицами, рыбой 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 2а (A2а) рецепторами в стриатуме и таламусе. Активация A2а рецептора эндогенным аденозином приводит к отрицательной регуляции активности D2 рецептора и снижению моторной функции.

Антагонисты A2а 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 A2а 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 раскрытие предоставляет способы лечения или смягчения симптомов, связанных с нейродегенеративным заболеванием. Нейродегенеративное заболевание настоящего раскрытия 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 Паркинсона (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 раскрытия 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 раскрытия поддерживает мнение, что (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)-амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты значительно улучшает вызванную леводопой локомоторную активность.

В одном аспекте настоящего раскрытия способы и лекарственные композиции настоящего раскрытия включают A2a антагонист для усиления когнитивной функции у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. A2a антагонист может быть любым, известным в данной области техники, таким, например, как (4-метокси-7-морфолин-4-ил-бензотиазол-2-ил)-амид 4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-карбоновой кислоты, как раскрыто в U.S. 7,368,466 Flohr с соавт.

Предшественник допамина, применяемый для цели настоящего описания, может в различных аспектах быть леводопой, также широко известным 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. 4,826,875) или L-метатирозин (как описано в U.S. 3,838,008), сложный этиловый эфир леводопы (LDEE, как описано в U.S. 6,696,600) или их соли. Соли производных леводопы включают, но не ограничиваются следующими: фумаратом, фумаратом дегидратом, гидроклоридом, гидробромидом, нитратом, перхлоратом, фосфатом, сульфатом, формиатом, ацетатом, аконитовой солью, аскорбатом, бензосульфатом, бензоатом, циннаматом, цитратом, эмбонатом, энантатом, фумаратом, глутаматом, гликолятом, лактатом, малеатом, малонатом, манделатом, метансульфонатом, миристатом, октаноатом, фталатом, салицилатом, сорбатом, стеаратом, сукцинатом, сукцинатдигидратом, тартратом и т.п. Такие соли можно получить, следуя процедурам, известным в данной области техники.

Агонист допаминовых рецепторов, применяемый для цели настоящего раскрытия, 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 отдельно. 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 внутривенным, подкожным, внутрикожным, чрескожным, интраперитонеальным, пероральным, парентеральным, ректальным, щечным, сублингвальным и топическим введением.

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 суппозиторий, 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 носителя 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. Подходящие 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, солюбилизаторы, стабилизаторы, увлажняющие средства, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для варьирования 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 раскрытия, как и процесс их производства, который включает привнесение одного или более соединения 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 раскрытием, 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 раскрытия 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 раскрытие относится к лечению расстройств центральной нервной системы, например, к лечению или предотвращению конкретных депрессивных расстройств, нейропротекции, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, расстройств сна, снижения когнитивных функций и двигательных расстройств.

Дозировка может варьировать в пределах широкого диапазона и ее, конечно же, следует подбирать по индивидуальным требованиям в каждом конкретном случае. В случае перорального введения дозировка для взрослых может варьировать от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 1000 мг в день А2а антагониста или соответствующего количества его фармакологически приемлемой соли. Ежедневную дозировку можно вводить как единичную дозу или как разделенные дозы и, в дополнение, верхняя граница также может быть расширена, когда это будет определено.

Усиление Когнитивной функции при Нейродегенеративных Заболеваниях

С одной стороны настоящего раскрытия предоставлены 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 раскрытия, 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 [^{18}F]фтордопа или

другого имеющегося в продаже однофотонного эмиссионного компьютерно-томографного (SPECT) 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 годов.

Композиции настоящего раскрытия 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 усиливающихся симптомов когнитивных расстройств, композиции настоящего раскрытия 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 для проведения настоящего раскрытия. Примеры предложены только с целью иллюстрирования, без намерения в какой-либо мере ограничивать объем настоящего раскрытия. 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 1

Лечение Пациентов с Болезнью Паркинсона При Помощи Комбинирования А2а Антагониста и Предшественника Допамина

Пациенты с болезнью Паркинсона (PD) приняли участие в двусторонне слепом, перекрестном исследовании для оценки эффекта совместного введения А2а антагониста с предшественником допамина на когнитивную и моторную функции. А2а 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 леводопы, 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 ($ps > 0,25$) (Фигура 1). Фигура 1 показывает среднее изменение времени реакции (мс) от пред- до пост-терапии 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 (то есть, "Go" реакция), но сдерживать реакцию для числа 5 (то есть, "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 дофамина 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.

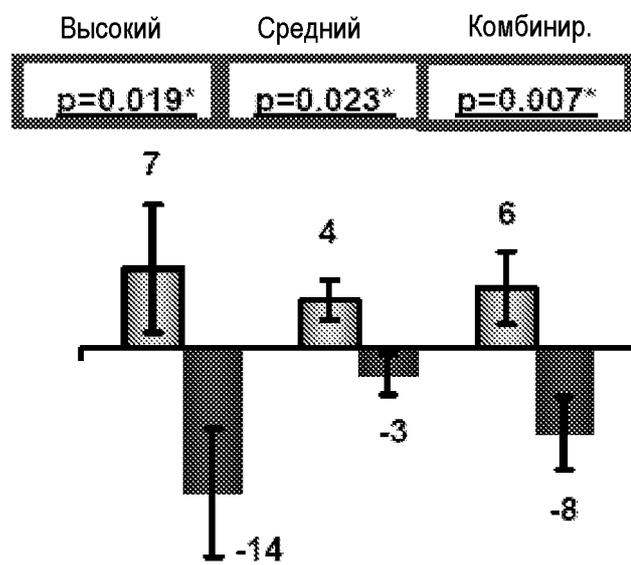
Все ссылки, выданные патенты и патентные заявки, включенные в основную часть описания изобретения, включены здесь во всей полноте посредством ссылки во всех отношениях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения симптома, связанного с болезнью Паркинсона, у пациента, страдающего от нее, способ, включающий:
введение пациенту терапевтически эффективного количества А2а антагониста в комбинации с терапевтически эффективным количеством предшественника допамина или терапевтически эффективным количеством агониста допаминовых рецепторов.

По доверенности

Фиг.1



ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202091356

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K 31/00, A61K 31/428, A61K 31/5377, A61P 25/00, A61P 25/16

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Earpatis, PatSearch, Reaxys, Embase, Espacenet

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	US 2006178379 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK [JP]) 10.08.2006, весь текст, особенно: [0063]-[0066], [0226].	1
X	Synosia Therapeutics' SYN115 Improves Motor and NonMotor Function in Patients with MildtoModerate Parkinson's Disease [он-лайн], 14.04.2010 [найдено 11.11.2020]. Найдено в <BUSINESSWIRE, URL: https://www.businesswire.com/news/home/20100414005078/en/Synosia-Therapeutics%E2%80%9999-SYN-115-Improves-Motor-Non-Motor-Function#.VNXuC2f9ncs >, весь текст.	1
X	J BOVÉ et al. Adenosine A2A antagonism reverses levodopa-induced motor alterations in hemiparkinsonian rats. Synapse. 2002 Dec 15;46(4):251-257, весь текст.	1
A	US 2005261289 A1 24.11.2005, весь текст.	1

последующие документы указаны в продолжении

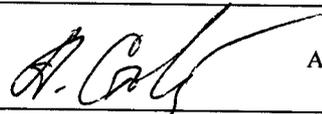
* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **11/11/2020**

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальника Управления экспертизы
Начальник отдела химии и медицины



А.В.Чебан