

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192717** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.01.17

(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.04.09

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБАМОИЛЦИКЛОГЕКСАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

(31) **P1900121**

(32) **2019.04.10**

(33) **HU**

(86) **PCT/IB2020/053382**

(87) **WO 2020/208564 2020.10.15**

(71) Заявитель:
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:

**Роман Виктор, Адам-Паранджи Ника,
Роджер Эарли Уилли, По-Джэн Ёун
Пол (HU)**

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N,N-диметилмочевине (карипразину), ее солям, близким аналогам, производным, фармацевтическим композициям, метаболитам и комбинациям для применения при лечении симптомов расстройства аутистического спектра, при этом объектом настоящего изобретения предпочтительно является лечение одного или более симптомов аутизма. Кроме того, также было обнаружено, что карипразин, его соли, близкие аналоги, производные, фармацевтические композиции, метаболиты и комбинации подходят для лечения состояний, таких как синдром Аспергера, атипичный аутизм (также известный как первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений; PDD-NOS), синдром Ретта, детское дезинтегративное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и дисфункция сенсорной интеграции.

A1

202192717

202192717

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБАМОИЛЦИКЛОГЕКСАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевине (карипразину), ее солям, близким аналогам, производным, фармацевтическим композициям, метаболитам и комбинациям для применения при лечении симптомов расстройства аутистического спектра.

10 ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Расстройство аутистического спектра (РАС, англ. autism spectrum disorder, ASD) представляет собой сложное, требующее особого подхода и широко распространенное заболевание нервной системы, частота проявления которого среди пациентов детского возраста в одиннадцати штатах США в 2014 году составляла от 1:34 до 1:77 (в среднем, 1:59) (по сводкам ежедневника *CDC "Заболеваемость и смертность" (Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries)*, 27 апреля, 2018/67(6):1–23). По данным ряда эпидемиологических исследований, средняя оценка распространенности РАС в 2012 году составляла 62/10000 (*Elsabbagh et al., Autism Res. 2012, 5:160-179*). Таким образом, на
15
20 сегодняшний день РАС признано глобальным, распространенным, пожизненным нарушением нервно-психического развития, которым страдает приблизительно 1% детей и взрослых (*Brugha et al., Arch. Gen. Psychiatry. 2011, 68:459-465; Murphy et al., Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2016, 12:1669-1686*).

Заболевание характеризуется двумя основными симптомами –
25 расстройством социальной коммуникации и ограниченным (повторяющимся, стереотипным) поведением и мышлением (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), 5-е издание, с. 50–59). Социальные нарушения включают патологический социальный подход, отказ от нормального двустороннего общения,
30 неспособность начинать и поддерживать межличностное взаимодействие. Коммуникативные дефициты могут включать сложности с осуществлением вербального и невербального общения, нарушение зрительного контакта и использования невербального языка, нарушение понимания жестов, отсутствие мимики. В целом, могут присутствовать дефицит развития, поддержания и

понимания взаимоотношений, проблемы с адаптацией к ситуациям взаимодействия с другими людьми, проблемы с совместным участием в творческих играх и отсутствие интереса к сверстникам. Что касается другой области основных симптомов, то можно идентифицировать стереотипные или повторяющиеся движения, настойчивую потребность в единообразии и следовании распорядку, сильно фиксированные интересы, аномальные по интенсивности или направленности, и аномальную сенсорную реактивность.

Помимо основных симптомов РАС часто также сопровождается сопутствующими или коморбидными симптомами, включающими умственную отсталость, дефицит внимания, гиперактивность, расстройства настроения, судорожные приступы, проблемы со сном и т.д. Еще одной областью часто сопутствующих симптомов является раздражительность, включающая истерики, агрессию по отношению к другим, самотравмирующее поведение и резкие перепады настроения.

Неудовлетворенная медицинская потребность при РАС является достаточно высокой, поскольку в настоящее время не существует доступного фармакологического способа лечения основных симптомов РАС. Учитывая, что разрешенное к медицинскому применению лекарственное средство для лечения основных симптомов отсутствует, лишь два антипсихотических препарата из множества доступных лекарственных средств того же класса – рисперидон и арипипразол – были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food & Drug Administration) США для лечения раздражительности, связанной с РАС, у детей в возрасте от 5 до 16 лет. Применение арипипразола для этой цели также было разрешено в Японии. И хотя в клинические исследования были вложены значительные усилия, до сих пор не найдено эффективного фармакологического лечения для облегчения основных симптомов РАС.

Рисперидон и арипипразол являются атипичными антипсихотическими препаратами с разными рецепторными профилями *in vitro*. При этом рисперидон, как было обнаружено, связывается с высоким сродством с рецепторами 5-HT_{2A} серотонина и действует как антагонист рецептора, а арипипразол проявляет высокое сродство к рецепторам дофамина D₂, D₃, 5-HT_{1A} и 5-HT_{2B} и ведет себя как частичный агонист дофаминовых D₂, D₃ и серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов. (*Shahid et al., J. Psychopharmacol. 2009, 23:65-73; Tadori et al. Eur. J. Pharmacol. 2011, 668:355-365; Shapiro et al., Neuropsychopharmacol. 2003, 28:1400–1411*). Важно

отметить, что и арипипразол, и рисперидон занимают дофаминовые D₂ рецепторы человеческого мозга (*Muly et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012, 341:81-89; *Gründer et al., Am. J. Psychiatry* 2008, 165:988–995). Однако было обнаружено, что ни одно из этих двух соединений не демонстрирует занятости дофаминовых рецепторов D₃ человека (*Graff-Guerrero et al., Arch. Gen Psychiatry* 2009, 66:606-615).

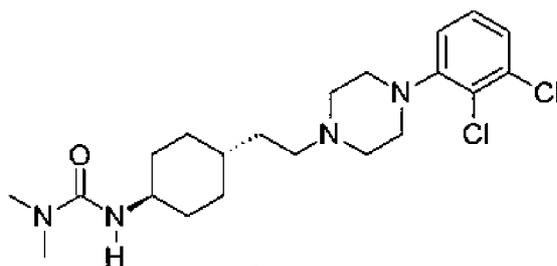
Хотя рисперидон и арипипразол применяют при лечении раздражительности, связанной с РАС, данные антипсихотические соединения не разрешены к медицинскому применению и не применяются при лечении основных симптомов РАС. Результаты клинических исследований относительно возможности использования рисперидона и арипипразола при лечении основных симптомов являются противоречивыми, показывая недостаточную эффективность арипипразола и неоднозначные результаты в случае рисперидона. Арипипразол изучали в клинических исследованиях с открытой маркировкой, при этом он не улучшал показателей подшкалы заторможенности/социального отчуждения Контрольного списка аберрантного поведения (англ. Aberrant Behavioral Checklist) (*Ichikawa et al., Child Psychiatry Hum. Dev.* 2017, 48:796-806; *LeClerc et al., Pharma. Ther.* 2015, 40:389-397; *Posey et al., Child Adolesc. Psychiatry Clin. N. Am.* 2008, 17:787-798). Исследования, проведенные для рисперидона, подтверждают, что он может приводить к умеренным улучшениям основных симптомов у детей с первазивными расстройствами развития, имеющих высокий уровень исходной раздражительности, однако при этом нет уверенности, что рисперидон улучшил бы эти симптомы в отсутствие раздражительности (*LeClerc et al., Pharma. Ther.* 2015, 40:389-397; *Posey et al., Child Adolesc. Psychiatry Clin. N. Am.* 2008, 17:787-798). Таким образом, в случае арипипразола исследования на людях не подтверждают его пригодности для лечения социально-коммуникативной дисфункции при РАС. В случае рисперидона также отсутствуют убедительные доказательства социальной поведенческой эффективности у пациентов с РАС.

Изучение фармакодинамических эффектов рисперидона и арипипразола на животных моделях аутизма также привело к неоднозначным результатам. В случае ряда доклинических мышинных моделей РАС, включая модель пренатального воздействия вальпроата (*Auclair et al., World Congress of The International College of Neuropsychopharmacology* 2014, LP-03-011), нокаутных мышей Cntnap2 (*Penagarikano et al., Cell* 2011, 147:235-246), гипоморфных мышей с субъединицей NR1 нMDA-рецепторов (*Teng et al., Neuropharmacology* 2016, 105:61-71) и линии мышей BTBR (*Chadman, Pharm. Biochem. Behav.* 2011, 97:586-594), ни арипипразол,

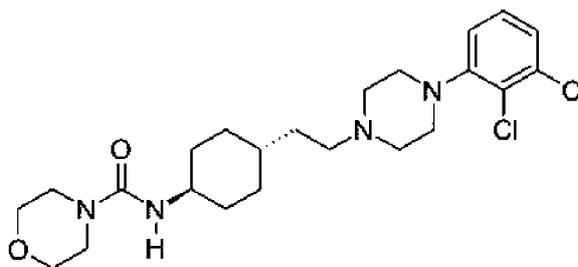
ни рисперидон не смогли улучшить дефицит социального поведения. В другом исследовании с использованием пренатального лечения вальпроатом у мышей и рисперидон, и арипипразол улучшали основные поведенческие дефициты после длительного приема, тогда как кратковременное лечение не имело эффекта (*Hara et al., Psychopharmacology 2017, 234:3217-3228*). В работе *Hara et al.* обсуждаются возможные механизмы улучшения симптомов, подобных РАС, в результате продолжительного лечения рисперидоном и арипипразолом и подчеркивается роль активации дофаминовых D₁ и D₂ рецепторов после высвобождения дофамина в префронтальной коре. Авторы не упоминают о какой-либо роли дофаминовых рецепторов D₃ в молекулярном механизме, посредством которого рисперидон или арипипразол могут смягчить поведенческие эффекты, появляющиеся в результате пренатального лечения вальпроатом.

В заявке на патент WO 2005/012266A1 раскрыты производные карбамоилциклогексана, являющиеся частичными агонистами дофаминовых рецепторов D₃/D₂. Примечательно, что в патентном документе WO 2005/012266A1 раскрыта транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевина (карипразин), соответствующая Формуле 1, и ее хлористоводородная соль. Поскольку позже было установлено, что карипразин (в США: Vraylar®, в Европе: Reagila®) является частичным агонистом дофаминового D₃, предпочтительно D₃/D₂, рецептора и серотонинового 5-HT_{1A} рецептора (*Kiss et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 2010, 333:328-340*), он был разрешен для лечения шизофрении (в США и Европе) и маниакальных или смешанных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I степени (США). Активные метаболиты карипразина включают, не ограничиваясь перечнем, десметилкарипразин и лидесметилкарипразин (WO 2008/142461A1). В заявках на дополнительные патенты описана хлористоводородная соль карипразина (WO 2008/139235A2) и дейтерированное производное карипразина (WO 2011/060363A2).

В патентном документе WO 2005/012266A1 также раскрыты близкие аналоги карипразина, перечисленные на страницах 21–22 указанной заявки на патент. Такие близкие аналоги в том числе включают транс-N-(4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил} циклогексил)морфолин-4-карбоксамид (Соединение 2).



Соединение 1



Соединение 2

Наряду с заболеваниями, подлежащими лечению и/или предотвращению с помощью производных карбамоилциклогексана, в патентных документах WO 2005/012266A1, WO2008/139235A2, WO2008/141135A1, WO2009/020897A1 и WO2010/009309A1 заявлено о лечении аутизма как такового. Как упоминалось выше, РАС представляет собой достаточно сложное заболевание в плане его проявления у людей; его основные симптомы включают социально-коммуникативные нарушения и ограниченное/повторяющееся поведение различной степени тяжести, а также большое разнообразие коморбидных симптомов. Определенные ниже выборочные симптомы, связанные с РАС, не были ни указаны, ни подтверждены с помощью каких-либо научных доказательств в упомянутых выше заявках на патенты. Такие симптомы, в частности, включают социально-коммуникативные нарушения, ограниченное и повторяющееся поведение, дефицит внимания и гиперактивность, а также раздражительность.

В отличие от рисперидона и арипипразола карипразин обладает уникальным рецепторным профилем (*Shahid et al., J. Psychopharmacol. 2009, 23:65-73; Kiss et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 2010, 333:328-340*). Карипразин проявляет субнанолярное сродство к дофаминовым D_3 , D_{2L} и D_{2S} рецепторам (значения K_i составляют 0,09, 0,5 и 0,7 нМ, соответственно) с приблизительно 8-кратным предпочтением дофаминового рецептора D_3 по сравнению с рецептором D_2 . С функциональной точки зрения соединение является частичным агонистом дофаминовых рецепторов D_3 и D_2 . Кроме того, карипразин проявляет нанолярное сродство к серотониновым рецепторам 5-HT_{2B} и 5-HT_{1A} (K_i 0,6 и 2,6 нМ,

соответственно), где он действует как полный антагонист и слабый частичный агонист, соответственно. Близкий аналог карипразина (Соединение 2) демонстрирует очень похожий с карипразином молекулярный фармакологический профиль. Это соединение также обладает субнанолярным сродством к дофаминовым D₃, D_{2L} и D_{2S} рецепторам (K_i 0,17, 0,4 и 0,52 нМ, соответственно). С функциональной точки зрения Соединение 2 является частичным агонистом дофаминовых D₃ и D₂ рецепторов. Кроме того, Соединение 2 проявляет нанолярное сродство к серотониновым 5-HT_{2B} и 5-HT_{1A} рецепторам (K_i 1,11 и 5,73 нМ, соответственно), где он действует как полный антагонист и слабый частичный агонист, соответственно. При таком сочетании рецепторного сродства и функциональности карипразин и его близкий аналог (Соединение 2) представляют особый интерес и сильно отличаются от других доступных антипсихотических препаратов.

Хотя результаты исследований генетических связей, доступные в то время (Martineau et al., *Dev. Med. Child Neurol.* 1994, 36:688-697; Persico and Napolioni, *Behav. Brain Res.* 2013, 251:95-112), не указывали на участие дофаминовых рецепторов D₃ в патомеханизме РАС, исследователи из компании Pierre Fabre Medicament в числе первых изучили антагонист дофаминового рецептора D₃ и обнаружили его эффективность на животной модели РАС. Компания Pierre Fabre Medicament подала заявку на патент (WO 2015/086836A1), относящуюся к производному хромона, для его применения в качестве лекарственного препарата при лечении РАС. Производное хромона, раскрытое в патентном документе WO 2015/086836A1, является полным антагонистом дофаминового рецептора D₃, лишенным какой-либо собственной активности, выявляемой при помощи теста для определения активности MAP-киназы на человеческих рекомбинантных дофаминовых D₃ рецепторах. Было показано, что производное хромона в соответствии с этим изобретением улучшает нарушенное социальное поведение крыс, которые были подвергнуты воздействию вальпроата натрия во время их внутриутробной жизни. Несмотря на его положительные эффекты, полученные на указанной выше животной модели РАС, до сих пор отсутствуют доступные клинические доказательства того, что соединение хромона, раскрытое в заявке на патент WO 2015/086836A1, или родственные соединения можно применять при лечении этого заболевания у человека.

Поскольку карипразин является частичным агонистом дофаминовых рецепторов D₂ и D₃ (Kiss et al., *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 2010, 333:328-340; Tadori et

al. *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 668:355-365), а в соответствии с патентным документом 2015/086836A1 производные хромона по патенту компании Pierre Fabre Medicament определены как антагонисты дофамина D₃, квалифицированный специалист в данной области техники не будет рассматривать эти два соединения, как
5 обладающие аналогичным действием.

Во-первых, существует четкое различие между химическими структурами. Структурные различия между двумя основными соединениями приводят к различиям в физико-химических свойствах, молекулярных фармакологических, фармакодинамических и фармакокинетических свойствах.

10 Во-вторых, в то время как соединение компании Pierre Fabre не вызывало стимулирующей активности в клеточной системе (анализ фосфорилирования ERK1/2) (*Heusler et al., Eur. Neuropsychopharm.* 2016, 26(S2):S490-S491), карипразин стимулировал фосфорилирование ERK1/2 в клетках яичника китайского хомячка, экспрессирующих D₃ рецептор (*неопубликованные данные, данные в архиве*
15 *компании*). Это означает, что два соединения ведут себя совершенно по-разному в функциональных анализах *in vitro*.

В-третьих, эти два соединения имеют разные рецепторные профили (*Heusler et al., Eur. Neuropsychopharm.* 2016, 26(S2):S490-S491; *Kiss et al., J. Pharmacol. Exp. Therap.* 2010, 333:328-340). Производное хромона компании Pierre Fabre имеет
20 субнанолярное сродство к дофаминовому рецептору D₃ (K_i 0,16 нМ), нанолярное сродство к дофаминовым D_{2L} и D_{2S} рецепторам (K_i 12,6 и 6,3 нМ, соответственно). Таким образом, в случае соединения компании Pierre Fabre отдается большее предпочтение дофаминовым D₃ рецепторам по сравнению с D₂ рецепторами, чем в случае карипразина. Производное хромона имеет значительное
25 сродство к серотониновому рецептору 5-HT_{1A} (K_i 0,13 нМ), тогда как карипразин проявляет более низкое сродство к этому рецептору (K_i 2,6 нМ). Однако и карипразин, и его близкий аналог (Соединение 2), и соединение компании Pierre Fabre являются частичными агонистами серотонинового рецептора 5-HT_{1A}, при этом производное хромона компании Pierre Fabre обладает значительной собственной
30 активностью (57–75%) (*Heusler et al., Eur. Neuropsychopharm.* 2016, 26(S2):S490-S491), а карипразин и Соединение 2 являются лишь слабыми частичными агонистами с собственной активностью 38 и 30 %, соответственно (*Kiss et al., J. Pharmacol. Exp. Therap.* 2010, 333:328-340, а также *неопубликованные данные, данные в архиве компании*).

Как упоминалось выше, карипразин имеет особый рецепторный профиль, включающий частичный агонизм дофаминовых рецепторов D₃/D₂, слабый частичный агонизм серотонинового рецептора 5-HT_{1A} и полный антагонизм серотонинового рецептора 5-HT_{2B}. Lim *et al.* обнаружили, что лечение нокаутных мышей *Fmr1* селективным агонистом серотонинового рецептора 5-HT_{2B} BW723C86 приводило к улучшению когнитивных способностей (Lim *et al.*, *Gene. Dev.* 2014, 28:273-289). Дальнейшие исследования показали, что при этом также наблюдается снижение функции рецепторов серотонина 5-HT₂ типа (не указаны) на периферии и в головном мозге пациентов с РАС (McBride *et al.*, *Arch. Gen. Psychiatry* 1989, 46, 213–221). Принимая во внимание приведенные выше результаты, не ожидается, что антагонист серотониновых рецепторов 5-HT_{2B}, такой как карипразин, будет эффективен на животной модели РАС.

Кроме того, Oblak *et al.* (*Autism Res.* 2013, 6:571-583) обнаружили значительное снижение связывания с рецептором 5-HT_{1A} серотонина в анатомических образцах коры головного мозга субъектов с аутизмом в двух областях лимбико-кортикальной сети, участвующих в социально-эмоциональном поведении. Учитывая эти пониженные уровни серотониновых рецепторов 5-HT_{1A}, маловероятно, что слабый частичный агонист, такой как карипразин, этих рецепторов будет эффективен на модели РАС.

Наряду с необходимостью лечения аутизма в целом, существует также необходимость лечения одного или более симптомов аутизма. Кроме того, необходимо лечить такие состояния, как синдром Аспергера, атипичный аутизм (также известный как первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений; PDD-NOS, от англ. pervasive developmental disorder not otherwise specified), синдром Ретта, детское дезинтегративное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ, англ. сокращение ADHD, от attention deficit hyperactivity disorder) и дисфункция сенсорной интеграции.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно одному из аспектов, настоящее изобретение относится к транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевине (карипразину), ее солям, близким аналогам, производным, фармацевтическим композициям, метаболитам и комбинациям для применения при лечении симптомов расстройства аутистического спектра. Согласно другому аспекту, заявка относится к применению карипразина, его солей, близких аналогов, производных,

фармацевтических композиций, метаболитов и комбинаций при лечении состояний, выбранных из синдрома Аспергера, атипичного аутизма (также известного как первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений; PDD-NOS), синдрома Ретта, детского дезинтегративного расстройства, синдрома дефицита
5 внимания и гиперактивности (СДВГ), патологического избегания требований (PDA, от англ. Pathological Demand Avoidance), синдрома ломкой X-хромосомы (FXS, от англ. Fragile X Syndrome), синдрома Энгельмана, комплекса туберозного склероза, синдрома Фелан-МакДермид и дисфункции сенсорной интеграции.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 Согласно одному из аспектов, настоящее изобретение относится к гидрохлориду транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины (карипразину) и гидрохлориду транс-N-(4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}циклогексил)морфолин-4-карбоксамиды
(Соединению 2), раскрытым в патентном документе WO 2005/012266A1. Карипразин
15 проявил значительный лечебный эффект в отношении симптомов РАС на животной модели. Этот результат показывает, что карипразин, его близкие аналоги и его производные могут найти терапевтическое применение при лечении симптомов РАС у пациентов-людей.

Согласно одному из аспектов, заявка относится к применению карипразина,
20 его солей, близких аналогов, производных, фармацевтических композиций, метаболитов и комбинаций при лечении состояний, выбранных из синдрома Аспергера, атипичного аутизма (также известного как первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений; PDD-NOS), синдрома Ретта, детского дезинтегративного расстройства, синдрома дефицита внимания и гиперактивности
25 (СДВГ), патологического избегания требований (PDA), синдрома ломкой X-хромосомы (FXS), синдрома Энгельмана, комплекса туберозного склероза, синдрома Фелан-МакДермид и дисфункции сенсорной интеграции.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, карипразин или его фармацевтически приемлемую соль применяют при лечении хронического
30 дефицита социального общения и социальных взаимодействий, связанного с РАС; при лечении ограничительного или повторяющегося поведения, связанного с РАС; при лечении стереотипных или повторяющихся движений, связанных с РАС; и/или в качестве лечения дефицита социально-эмоционального взаимодействия, связанного с РАС.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, карипразин или его фармацевтически приемлемую соль применяют при лечении одного или более симптомов РАС, выбранных из дефицита социальной коммуникации, ограниченных интересов и повторяющегося поведения. Согласно некоторым вариантам осуществления, карипразин или его фармацевтически приемлемую соль применяют при лечении одного или более симптомов РАС, выбранных из ограниченных, повторяющихся и стереотипных моделей поведения, интересов и действий.

Карипразин и Соединение 2 исследовали на модели РАС при пренатальном воздействии вальпроата. Как описано в примерах, гидрохлорид карипразина и гидрохлорид Соединения 2 могут способствовать устранению расстройств поведения у крыс, подвергавшихся воздействию вальпроата во время их внутриутробной жизни. Результаты показывают, что указанные выше два соединения подходят для лечения симптомов РАС.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение направлено на применение транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины и/или ее близких аналогов и/или ее производных и/или ее метаболитов и/или их фармацевтически приемлемых солей при лечении социально-коммуникативных дефицитов как основного симптома расстройства аутистического спектра.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение направлено на применение транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины и/или ее близких аналогов и/или ее производных и/или ее метаболитов и/или их фармацевтически приемлемых солей при лечении ограниченного и повторяющегося поведения как основного симптома расстройства аутистического спектра.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение направлено на применение транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины и/или ее близких аналогов и/или ее производных и/или ее метаболитов и/или их фармацевтически приемлемых солей при лечении раздражительности, связанной с расстройством аутистического спектра.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение направлено на применение транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины и/или ее

близких аналогов и/или ее производных и/или ее метаболитов и/или их фармацевтически приемлемых солей при лечении дефицита внимания и гиперактивности, связанных с расстройством аутистического спектра.

5 Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции, определенной выше, где основными симптомами расстройства аутистического спектра являются социально-коммуникативные дефициты.

10 Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции, определенной выше, где основными симптомами расстройства аутистического спектра являются ограниченное и повторяющееся поведение.

15 Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции, определенной выше, где состояние, подлежащее лечению, представляет собой раздражительность, связанную с расстройством аутистического спектра.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции, определенной выше, где состояние, подлежащее лечению, представляет собой дефицит внимания и гиперактивность, связанные с расстройством аутистического спектра.

20 Настоящее изобретение также относится к способу лечения расстройства аутистического спектра, где способ включает введение фармацевтических композиций, определенных выше.

25 Композиции согласно настоящей заявке можно вводить пероральным, трансдермальным, парентеральным, интраназальным и ректальным способами. В частности, композиции можно вводить пероральным способом в соответствующей рецептуре. Дозировки соединения (транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины) или его близкого аналога, солей, производного или метаболита в композициях по данной заявке могут быть скорректированы для получения количества активного вещества, приводящего к
30 требуемому терапевтическому ответу. Таким образом, уровень дозировки зависит от требуемого терапевтического ответа, способа введения, предполагаемой продолжительности курса лечения и других факторов, таких как возраст, пол или масса тела пациента. Дозировки могут составлять от 0,01 до 12 мг в сутки и могут быть оттитрованы для достижения эффекта.

Карипразин также можно использовать в сочетании с по меньшей мере одним другим активным ингредиентом, уже применявшимся при лечении комбридных симптомов РАС (например, в сочетании с психостимулирующими средствами, антипсихотическими препаратами, антидепрессантами, 5
анксиолитическими средствами, гипотензивными средствами, противозпилептическими средствами, наркотическими средствами, спазмолитическими средствами или другими агентами).

Психостимулирующие средства включают, не ограничиваясь перечнем, симпатомиметические средства центрального действия (амфетамин, 10
метилфенидат, модафинил, атомоксетин), ноотропные средства или другие психостимулирующие средства (винпоцетин, донепезил, мемантин).

Антипсихотические препараты включают, не ограничиваясь перечнем, типичные и атипичные антипсихотические препараты, такие как галоперидол, пимозид, клозапин, оланзапин, кветиапин, сертиндол, зипрасидон, луразидон, 15
рисперидон, арипипразол, брекспипразол, илоперидон, палиперидон, литий.

Антидепрессанты включают, не ограничиваясь перечнем, неселективные ингибиторы обратного захвата моноамина (дезипрамин, имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, нортриптилин), модуляторы и стимуляторы серотонина (вилазодон, вортиоксетин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, 20
пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам), негидразидный ингибитор моноаминоксидазы (моклобемид) или другие агенты (миансерин, тразодон, нефазодон, мirtазапин, тианептин, венлафаксин, милнаципран, ребоксетин, дулоксетин, агомелатин, бупропион, гепирон).

Анксиолитические средства включают, не ограничиваясь перечнем, 25
бензодиазепины (дiazepam, хлордiazепоксид, оксазепам, лоразепам, алпразолам), азаспиродекандионы (буспирон).

Гипотензивные средства включают, не ограничиваясь перечнем, агонисты имидазолиновых рецепторов (клонидин, гуанфацин) и комбинацию этих соединений с мочегонным средством.

Противозпилептические средства включают, не ограничиваясь перечнем, 30
барбитураты и их производные (фенобарбитал), производные гидантоина (фенитоин), производные сукцинимиды (этосуксимид), производное бензодиазепина, клоназепам, производные карбоксамида (карбамазепин, окскарбазепин), производные жирных кислот (вальпроевую кислоту, вальпромид, вигабатрин,

тиагабин) и другие противосеипептические средства (ламотриджин, топирамат, габапентин, леветирацетам, зонисамид, прегабалин).

Наркотические средства включают, не ограничиваясь перечнем, барбитураты (пентобарбитал), бензодиазепины (мидазолам), производные циклопирролона и
5 бензодиазеина (зопиклон, золпидем), агонисты рецепторов мелатонина (мелатонин, рамелтеон).

Спазмолитические средства или антиспазматические средства включают, не ограничиваясь перечнем, агенты центрального действия (баклофен, арбаклофен, толперизон) и папаверин.

10 Другие агенты включают, не ограничиваясь перечнем, лекарственные средства (пробиотики, средства, способствующие пищеварению/средства, стимулирующие пищеварение, экстракты трав), витамины (водорастворимые и жирорастворимые, такие как, не ограничиваясь перечнем, витамин А, D3, Е, К, В1, В5, В6, В12, С или их производные) и биологически активные добавки (коферменты,
15 например, Q10, флавоноиды, например, ресвератрол, лецитин, ненасыщенные жирные кислоты, в том числе жирные кислоты $\omega 3$ и $\omega 6$).

Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для применения при лечении расстройства аутистического спектра, содержащей:

20 1) транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевину и/или ее близкие аналоги и/или ее производные и/или ее метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли

и

25 2) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из психостимулирующих средств/ноотропных средств, антипсихотических препаратов, антидепрессантов, анксиолитических средств, гипотензивных средств, противосеипептических средств, наркотических средств и спазмолитических средств,

и

30 3) один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

С другой стороны, настоящее изобретение также относится к фармацевтической комбинации, содержащей транс-N-[4-[2-[4-(2,3-

дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевину и/или ее близкие аналоги и/или ее производные и/или ее метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, для применения при лечении расстройства аутистического спектра.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, определенной выше, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из психостимулирующих средств/ноотропных средств, антипсихотических препаратов, антидепрессантов, анксиолитических средств, гипотензивных средств, противосудорожных средств, наркотических средств и спазмолитических средств.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, определенной выше, где психостимулирующие средства/ноотропные средства выбраны из перечня, включающего амфетамин, метилфенидат, модафинил, атомoksetин, винпоцетин, донепезил и мемантин.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, определенной выше, где антипсихотические препараты выбраны из перечня, включающего галоперидол, пимозид, клозапин, оланзапин, кветиапин, сертиндол, zipрасидон, луразидон, рисперидон, арипипразол, брекспипразол, илоперидон, палиперидон и литий.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, определенной выше, где антидепрессанты выбраны из перечня, включающего дезипрамин, имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, нортриптилин, вилазодон, вортиоксетин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам моклобемид, миансерин, тразодон, нефазодон, мirtазапин, тианептин, венлафаксин, милнаципран, ребоксетин, дулоксетин, агомелатин, бупропион и гепирон.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, определенной выше, где анксиолитические средства выбраны из перечня, включающего диазепам, хлордиазепоксид, оксазепам, лоразепам, алпразолам и буспирон.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, определенной выше, где гипотензивное средство выбрано из клонидина и гуанфацина.

5 Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, определенной выше, где противозPILEПТИЧЕСКИЕ средства выбраны из перечня, включающего фенобарбитал, фенитоин, этосуксимид, клоназепам, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроевая кислота, вальпромид, вигабатрин, тиагабин, ламотриджин, топирамат, габапентин, леветирацетам, зонисамид и прегабалин.

10 Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, определенной выше, где наркотические средства выбраны из перечня, включающего пентобарбитал, мидазолам, зопиклон, золпидем, мелатонин и рамелтеон.

15 Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, определенной выше, при этом спазмолитические средства выбраны из перечня, включающего баклофен, арбаклофен, толперизон и папаверин.

20 Согласно одному из вариантов осуществления, карипразин или его фармацевтически приемлемую соль применяют при лечении пациента-ребенка в возрасте от 5 до 12 лет; или пациента-подростка в возрасте приблизительно от 13 до 17 лет; или пациента-взрослого в возрасте приблизительно 18 лет или старше.

Изготовление фармацевтических композиций

25 Приведенные ниже примеры рецептур иллюстрируют типичные фармацевтические композиции по данному изобретению. Настоящее изобретение включает следующие фармацевтические композиции.

- A. Твердые дозированные лекарственные формы для перорального применения
 - a. Таблетки
 - b. Капсулы
 - c. Гранулы
- 30 B. Жидкие дозированные лекарственные формы для перорального применения
 - a. Сиропы
- C. Другие дозированные лекарственные формы

- a. Суппозитории
- b. Трансдермальные пластыри
- c. Назальные спреи, аэрозоли

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- 5 Термин "средство" означает притяжение лекарственного средства к биологической мишени; он представляет собой химический термин, используемый для количественной оценки силы взаимодействия лекарственное средство–мишень.
- Термин "полный агонист" означает соединение, вызывающее полный максимальный ответ биологической системы.
- 10 Термин "частичный агонист" означает соединение, связывающееся с рецептором и имеющее лишь частичную эффективность в отношении рецептора по сравнению с полным агонистом.
- Термин "антагонист" означает соединение, связывающееся с рецептором и не вызывающее ответа или предотвращающее ответ, вызываемый агонистом того же рецептора.
- 15 Термин "близкий аналог" означает соединения, родственные данному соединению на основании сходства их химической структуры и их фармакологического профиля *in vitro*.
- Термин "соль" означает нетоксичные соли присоединения основания соединений по изобретению, обычно получаемые взаимодействием кислоты с подходящим органическим или неорганическим основанием.
- 20 Термин "активный метаболит" означает метаболиты, получаемые различными способами биотрансформации, чья биологическая активность аналогична таковой исходного соединения.
- 25 Термин "производное" означает соединения, получаемые путем химического преобразования карипразина и его близких аналогов, приводящего не только к пролекарствам, дейтерированным соединениям, биоизостерным соединениям и т.д.
- Термин "активный ингредиент" означает карипразин, его близкие аналоги, соли, активные метаболиты и производные.
- 30 Термин "фармацевтически приемлемый" описывает ингредиент, полезный при изготовлении фармацевтической композиции и обычно являющийся безопасным, нетоксичным и не являющийся биологически или иным образом

нежелательным, и включает ингредиенты, приемлемые для фармацевтического применения человеком.

Термин “фармацевтическая композиция” относится к смеси соединения по изобретению с другими химическими компонентами, такими как фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, например, разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения субъекту.

Термин “вспомогательное вещество” определяет химическое соединение, облегчающее введение соединения в клетки или ткани.

“Основные симптомы” включают социально-коммуникативные дисфункции, а также ограниченное (повторяющееся, стереотипное) поведение и мышление, как описано в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (англ. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), 5-е издание (2013).

Термин “комбридные симптомы” означает симптомы, которые могут быть связаны с РАС, но не являются основными симптомами в соответствии с Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам, 5-е издание (2013).

При использовании в данном контексте термин “лечение” означает применение эффективной терапии для уменьшения, облегчения или устранения симптомов, связанных с РАС.

Термин “пациент” относится к человеку, которому поставлен диагноз РАС.

Модель пренатального воздействия вальпроата

Известно, что пренатальное воздействие вальпроата (вальпроевой кислоты, англ. VPA) повышает риск развития РАС у людей (*Christensen et al, JAMA 2013, 309*). Также известно, что воздействие VPA на грызунов во время внутриутробной жизни приводит к аутоподобному фенотипу у потомства (*Rouillet et al, Neurotox. Teratol. 2013, 36, 45-56*). Обычно VPA вводят грызунам приблизительно на 12-й день эмбрионального развития, когда происходит закрытие нервной трубки и формирование ядер черепных нервов и мозжечка. Ингибирующее действие VPA на гистондеацетилазу влияет на упомянутые выше этапы развития и, как следствие, является причиной появления у потомства фенотипа, подобного аутистическому. Фенотип, подобный аутистическому, включает – не исключительно – нарушение коммуникации у детенышей крыс, нарушение социального игрового поведения у

молодых крыс, гиперактивность, чрезмерное стереотипное поведение и неполноценную общительность в 3-камерном анализе у взрослых крыс. Поскольку физиологическое происхождение и симптомы модели пренатального воздействия вальпроата хорошо согласуются с состоянием человека, эта модель является
5 общепринятой моделью РАС на грызунах с высокой достоверностью.

Как было описано выше, модель пренатального воздействия вальпроата обладает хорошей конструктивной и внешней валидностью, поэтому она является общепринятой моделью заболевания РАС. В этом методе оплодотворенным
10 одновременно самкам крыс линии Wistar вводят однократную дозу VPA (от 300 до 600 мг/кг, внутривбрюшинно) на 12,5 день гестации. Потомство размещают в стандартных лабораторных условиях до момента поведенческого тестирования. Животных размещают группами по 4 особи в обычных клетках и содержат при температуре 22–24°C в течение стандартного 12 часового цикла света/темноты, с
15 пищей и водой, доступными неограниченно (лат. *ad libitum*). После лечения экспериментальными препаратами поведение потомства изучают с помощью тестов, подходящих для оценки аутистического поведения. Такие тесты включают вызванную материнской депривацией (лишением матери) ультразвуковую вокализацию у детенышей крыс, социальные игры, социальное предпочтение и тест „открытое поле”.

20 Вызванная лишением матери ультразвуковая вокализация у детенышей крыс является показателем социально-коммуникативной функции, которая нарушается у потомства после пренатального воздействия VPA (*Gandal et al., Biol. Psychiatry 2010, 68, 1100-1106*). Для того, чтобы вызвать ультразвуковые сигналы, детенышей крыс, получавших пренатально VPA, помещают по отдельности в клетку, где
25 регистрируют звуковые сигналы с помощью акустических датчиков для летучих мышей. Звуковые сигналы оцифровывают с помощью аудиофильтра, а ультразвуковую вокализацию записывают и оценивают количественно с помощью программного обеспечения SonoTrack software (компания Metris bv., Нидерланды). Исходную вокализацию измеряют на 11–12 день постнатального периода в течение
30 10 мин. Животных делят на группы с однородным составом на основании исходной вокализации. На 13 день постнатального периода животным вводят перорально соответствующие дозы лекарств или носителя за 60 мин до измерения и затем возвращают в их гнезда до регистрации. Количество ультразвуковых сигналов регистрируют в течение 10 мин. Статистический анализ выполняют на основании
35 подсчета ультразвуковых сигналов с помощью непараметрического критерия

Крускала-Уоллиса (англ. Kruskal-Wallis) и апостериорного критерия Даннетта (англ. Dunnett).

Социальные игры представляют собой тип социального взаимодействия, очень характерный для молодых млекопитающих, в том числе грызунов, а также
5 людей (*Vanderschuren and Trezza, Curr. Topics Behav. Neurosci. 2014, 16:189-212*).
Социальное игровое поведение является показателем социального
функционирования во взрослой жизни и нарушается в результате пренатального
лечения VPA у потомства (*Schneider and Przewlocki Neuropsychopharmacology 2005,*
30:80-89). На 30 день постнатального периода после 8-дневного лечения
10 исследуемым соединением крыс, получавших пренатально VPA, оценивают в
отношении ювенильного игрового поведения. Испытание проводят на новой
испытательной арене для пар животных из одной экспериментальной группы в
течение 15 минут. Животных оценивают по игровой активности, измеряемой по
продолжительности социального игрового поведения. Для статистического анализа
15 используют однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и апостериорный
критерий Даннетта.

Социальные предпочтения в 3-камерном устройстве являются еще одним
показателем сохранности социального поведения у крыс. Предпочтение,
оказываемое животным, принадлежащим к тому же виду, по сравнению с
20 неодушевленным объектом, а также способность различать знакомых и новых
сородичей являются необходимыми для нормального социального
функционирования и нарушены в модели пренатального воздействия вальпроата у
крыс (*Bambini-Junior et al., Brain Res. 2011, 1408:8-16*). Социальные предпочтения и
память социального распознавания исследуют в 3-камерном устройстве. На 59 день
25 постнатального периода крыс, получавших пренатально VPA, оценивают в
отношении их социальных предпочтений после перорального введения
испытываемого соединения в течение 8 дней. На 60 день постнатального периода
тех же крыс оценивают в отношении их памяти социального распознавания после
перорального введения испытываемого соединения в течение 9 дней.
30 Статистический анализ выполняют с использованием однофакторного
дисперсионного анализа ANOVA, параметрического t-критерия Стьюдента и
критерия Даннетта.

Наряду с социально-коммуникативными нарушениями еще одной основной
областью симптомов PAC является повторяющееся поведение. Гиперактивность и
35 чрезмерное повторяющееся поведение были обнаружены у животных,

подвергавшихся воздействию VPA во время их внутриутробной жизни (*Schneider and Przewlocki Neuropsychopharmacology 2005, 30:80-89*). На 31–32 день постнатального периода животных оценивают в отношении локомоторной активности и исследовательского поведения в 10-минутном испытании на арене для теста „открытое поле” после 9 дней перорального приема испытываемого соединения. Активность анализируют по выявлению повторяющегося/стереотипного поведения, такого как полное пройденное расстояние и повторяемость вращательного поведения. Для статистического анализа используют однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и апостериорный критерий Даннетта.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

(На фигурах сокращенно обозначены: VEN – наполнитель, CAR – карипразин, VPA – вальпроевая кислота, Comp2 – Соединение 2.)

Фиг. 1. Однократное пероральное введение гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины (карипразина) способствовало устранению социально-коммуникативного дефицита, вызванного пренатальным лечением вальпроатом (### $p < 0,001$; критерий множественных сравнений Даннетта в сравнении с “VPA + VEN”). Влияние карипразина было статистически значимым в дозах 0,003, 0,03 и 0,1 мг/кг (*, ** $p < 0,05$, $< 0,01$; критерий Даннетта в сравнении с “VPA + VEN”). “VEN + VEN” означает пренатальную обработку носителем в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Животные группы VPA + VEN получали пренатально VPA в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Группы VPA + CAR/0,003, CAR/0,01, CAR/0,03 и CAR/0,1 получали пренатально VPA, а затем 0,003, 0,01, 0,03 и 0,1 мг/кг карипразина, соответственно.

Фиг. 2. Однократное пероральное введение гидрохлорида транс-N-(4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}циклогексил)морфолин-4-карбоксамид (Соединения 2) способствовало устранению социально-коммуникативного дефицита, вызванного пренатальным лечением вальпроатом (### $p < 0,001$; критерий множественных сравнений Даннетта в сравнении с “VPA + VEN”). Влияние Соединения 2 было статистически значимым в обеих исследованных дозах (* $p < 0,05$; критерий Даннетта в сравнении с “VPA + VEN”). “VEN + VEN” означает пренатальную обработку носителем в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Животные группы VPA + VEN получали пренатально

VPA в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Группы VPA + Comp2/0,002 и Comp2/0,2 получали пренатально VPA, а затем 0,002 и 0,2 мг/кг Соединения 2, соответственно.

5 Фиг. 3. Многократное (ежедневно в течение 8 дней) пероральное введение гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины (карипразина) способствовало устранению дефицита социальных игр, вызванного пренатальным лечением вальпроатом. Влияние карипразина было статистически значимым в дозе 0,1 мг/кг (* $p < 0,05$; критерий Даннетта в сравнении с "VPA + VEN"). "VEN + VEN" означает пренатальную
10 обработку носителем в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Животные группы VPA + VEN получали пренатально VPA в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Группы VPA + CAR/0,003, CAR/0,01, CAR/0,03 и CAR/0,1 получали пренатально VPA, а затем 0,003, 0,01, 0,03 и 0,1 мг/кг карипразина, соответственно.

15 Фиг. 4. Многократное (ежедневно в течение 9 дней) пероральное введение гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины (карипразина) способствовало устранению гиперактивности, вызванной пренатальным лечением вальпроатом. Влияние карипразина было статистически значимым в дозе 0,1 мг/кг (* $p < 0,05$; критерий Даннетта в сравнении с
20 "VPA + VEN"). "VEN + VEN" означает пренатальную обработку носителем в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Животные группы VPA + VEN получали пренатально VPA в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Группы VPA + CAR/0,003, CAR/0,01, CAR/0,03 и CAR/0,1 получали пренатально VPA, а затем 0,003, 0,01, 0,03 и 0,1 мг/кг
25 карипразина, соответственно.

Фиг. 5. Многократное (ежедневно в течение 9 дней) пероральное введение гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины (карипразина) способствовало устранению чрезмерного вращательного поведения, вызванного пренатальным лечением вальпроатом.
30 Влияние карипразина было статистически значимым во всех дозах карипразина (* $p < 0,05$; критерий Даннетта в сравнении с "VPA + VEN"). "VEN + VEN" означает пренатальную обработку носителем в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Животные группы VPA + VEN получали пренатально VPA в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием.

Группы VPA + CAR/0,003, CAR/0,01, CAR/0,03 и CAR/0,1 получали пренатально VPA, а затем 0,003, 0,01, 0,03 и 0,1 мг/кг карипразина, соответственно.

5 Фиг. 6. Многократное (ежедневно в течение 8 дней) пероральное введение гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины (карипразина) способствовало устранению дефицита социальных предпочтений, вызванного пренатальным лечением вальпроатом. Влияние карипразина было статистически значимым в дозе 0,1 мг/кг (* $p < 0,05$; критерий Даннетта в сравнении с "VPA + VEN"). "VEN + VEN" означает пренатальную обработку носителем в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Животные группы VPA + VEN получали пренатально VPA в сочетании с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Группы VPA + CAR/0,003, CAR/0,01, CAR/0,03 и CAR/0,1 получали пренатально VPA, а затем 0,003, 0,01, 0,03 и 0,1 мг/кг карипразина, соответственно.

10 Следующие примеры иллюстрируют изобретение без ограничения его объема.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1

Проводили тестирование гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины (карипразина) на общение у детенышей крыс, получавших пренатально вальпроат. Ультразвуковую вокализацию (USV, от англ. ultrasonic vocalization) у детенышей крыс вызывали удалением матери (материнской депривацией). Влияние однократного введения карипразина на общение детенышей крыс показано на Фиг. 1. Приведенные данные представляют собой среднее количество USV вокализаций \pm SEM (англ. standard error of the mean – стандартная ошибка среднего значения) для от 13 до 24 детенышей крыс каждой группы (были включены как самцы, так и самки). Карипразин при пероральном введении в дозах 0,003, 0,03 и 0,1 мг/кг улучшал и полностью изменял вызванные изоляцией вокализации у потомства, получавшего вальпроат. Таким образом, карипразин позволял уменьшать социально-коммуникативный дефицит, вызванный пренатальным лечением вальпроатом.

Пример 2

Проводили тестирование гидрохлорида транс-N-(4-{2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил}-циклогексил)морфолин-4-карбоксамиды (Соединения 2) на общение у детенышей крыс, получавших пренатально вальпроат.

5 Ультразвуковую вокализацию (USV) у детенышей крыс вызывали удалением матери (материнской депривацией). Влияние однократного перорального введения Соединения 2 на общение детенышей крыс показано на Фиг. 2. Приведенные данные представляют собой среднее количество USV вокализаций \pm SEM для от 13 до 24 детенышей крыс каждой группы (были включены как самцы, так и самки).

10 Соединение 2, вводимое перорально, в каждой исследованной дозе улучшало и полностью изменяло вызванные изоляцией вокализации у потомства, получавшего вальпроат. Таким образом, Соединение 2 позволяло уменьшать социально-коммуникативный дефицит, вызванный пренатальным лечением вальпроатом.

Пример 3

15 Проводили тестирование гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины (карипразина) на социальное игровое поведение у крыс, получавших пренатально вальпроат. Влияние многократного дозирования карипразина показано на Фиг. 3. Приведенные данные представляют собой среднее время, проведенное за игрой, \pm

20 SEM для 4 пар крыс каждой группы (тестировали только потомство мужского пола). Карипразин, вводимый перорально, улучшал и при этом частично в немалой степени изменял дефицит социальных игр, вызванный пренатальным лечением вальпроатом. Таким образом, карипразин позволял уменьшать социально-коммуникативный дефицит, вызванный пренатальным лечением вальпроатом.

25 Пример 4

Проводили тестирование гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины (карипразина) на подвижность во время теста "открытое поле" у крыс, получавших пренатально вальпроат. Влияние многократного дозирования карипразина показано на Фиг. 4. Приведенные данные представляют собой среднее пройденное

30 расстояние \pm SEM для 8 крыс каждой группы (тестировали только потомство мужского пола). Карипразин, вводимый перорально, уменьшал и полностью изменял чрезмерную подвижность, вызванную пренатальным лечением вальпроатом. Таким

образом, карипразин позволял уменьшать гиперактивность, вызванную пренатальным лечением вальпроатом.

Пример 5

Проводили тестирование гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-
5 дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины
(карипразина) на стереотипное поведение в тесте "открытое поле" у крыс,
получавших пренатально вальпроат. Влияние многократного дозирования
карипразина показано на Фиг. 5. Приведенные данные представляют собой среднее
количество полных разворотов \pm SEM для 8 крыс каждой группы (тестировали
10 только потомство мужского пола). Карипразин, вводимый перорально, уменьшал и
полностью изменял чрезмерное вращательное поведение, индуцированное
пренатальным лечением вальпроатом. Таким образом, карипразин позволял
уменьшать стереотипное поведение, вызванное пренатальным лечением
вальпроатом.

15

Пример 6

Проводили тестирование гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-
дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины
(карипразина) на поведение в соответствии с социальными предпочтениями в 3-
камерном анализе у крыс, получавших пренатально вальпроат. Влияние
20 многократного дозирования карипразина показано на Фиг. 6. Приведенные данные
представляют собой среднюю продолжительность социального исследования \pm
SEM для 8 крыс каждой группы (тестировали только потомство мужского пола).
Карипразин, вводимый перорально, улучшал и практически полностью изменял
социальный дефицит, вызванный пренатальным лечением вальпроатом. Таким
25 образом, карипразин позволял уменьшать социально-коммуникативный дефицит,
вызванный пренатальным лечением вальпроатом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевина и/или ее близкие аналоги и/или ее производные и/или ее метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли для применения при лечении расстройства аутистического спектра, где основными симптомами расстройства аутистического спектра являются социально-коммуникативные дефициты.

2. Транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевина и/или ее близкие аналоги и/или ее производные и/или ее метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли для применения при лечении расстройства аутистического спектра, где основными симптомами расстройства аутистического спектра являются ограниченное и повторяющееся поведение.

3. Транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевина и/или ее близкие аналоги и/или ее производные и/или ее метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли для применения при лечении раздражительности, связанной с расстройством аутистического спектра, где состояние, подлежащее лечению, представляет собой расстройство аутистического спектра, связанное с раздражительностью.

4. Транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевина и/или ее близкие аналоги и/или ее производные и/или ее метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли для применения при лечении расстройства аутистического спектра, где состояние, подлежащее лечению, представляет собой расстройство аутистического спектра, связанное с дефицитом внимания и гиперактивностью.

5. Применение транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины и/или ее близких аналогов и/или ее производных и/или ее метаболитов и/или их фармацевтически приемлемых солей при изготовлении лекарственного средства для лечения симптома расстройства аутистического спектра.

6. Применение по п. 5, где основными симптомами расстройства аутистического спектра являются социально-коммуникативные дефициты.

7. Применение по п. 5, где основными симптомами расстройства аутистического спектра являются ограниченное и повторяющееся поведение.

8. Применение по п. 5, где состояние, подлежащее лечению, представляет собой раздражительность, связанную с расстройством аутистического спектра.

9. Применение по п. 5, где состояние, подлежащее лечению, представляет собой дефицит внимания и гиперактивность, связанные с расстройством аутистического спектра.

10. Применение по любому из пунктов с 5 по 9, где транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевина имеет форму гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины.

11. Применение по любому из пунктов с 5 по 9, где применяют транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]морфолин-4-карбоксамид.

12. Применение по любому из пунктов с 5 по 9 и 11, где транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]морфолин-4-карбоксамид имеет форму гидрохлорида транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]морфолин-4-карбоксамид.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевину и/или ее близкие аналоги и/или ее производные и/или ее метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения при лечении одного или более основных симптомов расстройства аутистического спектра.

14. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, где основными симптомами расстройства аутистического спектра являются социально-коммуникативные дефициты.

15. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, где основными симптомами расстройства аутистического спектра являются ограниченное и повторяющееся поведение.

16. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, где состояние, подлежащее лечению, представляет собой раздражительность, связанную с расстройством аутистического спектра.

17. Фармацевтическая композиция для применения по п. 13, где состояние, подлежащее лечению, представляет собой дефицит внимания и гиперактивность, связанные с расстройством аутистического спектра.

18. Фармацевтическая комбинация, содержащая транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевину и/или ее близкие аналоги и/или ее производные и/или ее метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, для применения при лечении расстройства аутистического спектра.

19. Фармацевтическая комбинация по п. 18, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из психостимулирующих средств/ноотропных средств, антипсихотических препаратов, антидепрессантов, анксиолитических средств, гипотензивных средств, противосудорожных средств, наркотических средств и спазмолитических средств.

20. Фармацевтическая комбинация по п. 19, где психостимулирующие средства/ноотропные средства выбраны из перечня, включающего амфетамин, метилфенидат, модафинил, атомоксетин, винпоцетин, донепезил и мемантин.

21. Фармацевтическая комбинация по п. 19, где антипсихотические препараты выбраны из перечня, включающего галоперидол, пимозид, клозапин, оланзапин, кветиапин, сертиндол, зипрасидон, луразидон, рисперидон, арипипразол, брекспипразол, илоперидон, палиперидон и литий.

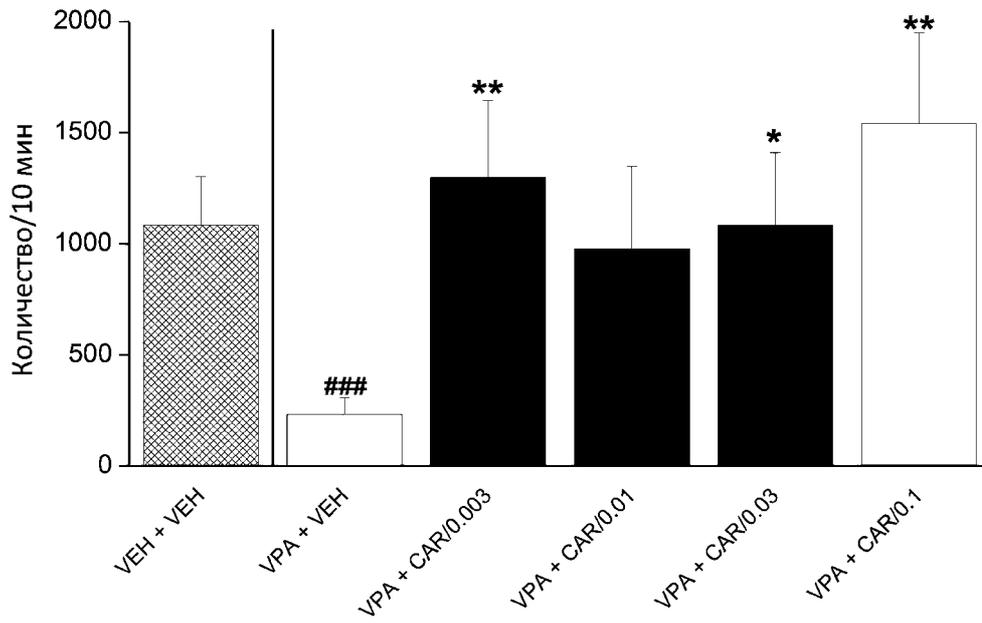
22. Фармацевтическая комбинация по п. 19, где антидепрессанты выбраны из перечня, включающего дезипрамин, имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, нортриптилин, вилазодон, вортиоксетин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам моклобемид, миансерин, тразодон, нефазодон, мirtазапин, тианептин, венлафаксин, милнаципран, ребоксетин, дулоксетин, агомелатин, бупропион и гепирон.

23. Фармацевтическая комбинация по п. 19, где анксиолитические средства выбраны из перечня, включающего диазепам, хлордиазепоксид, оксазепам, лоразепам, алпразолам и буспирон.

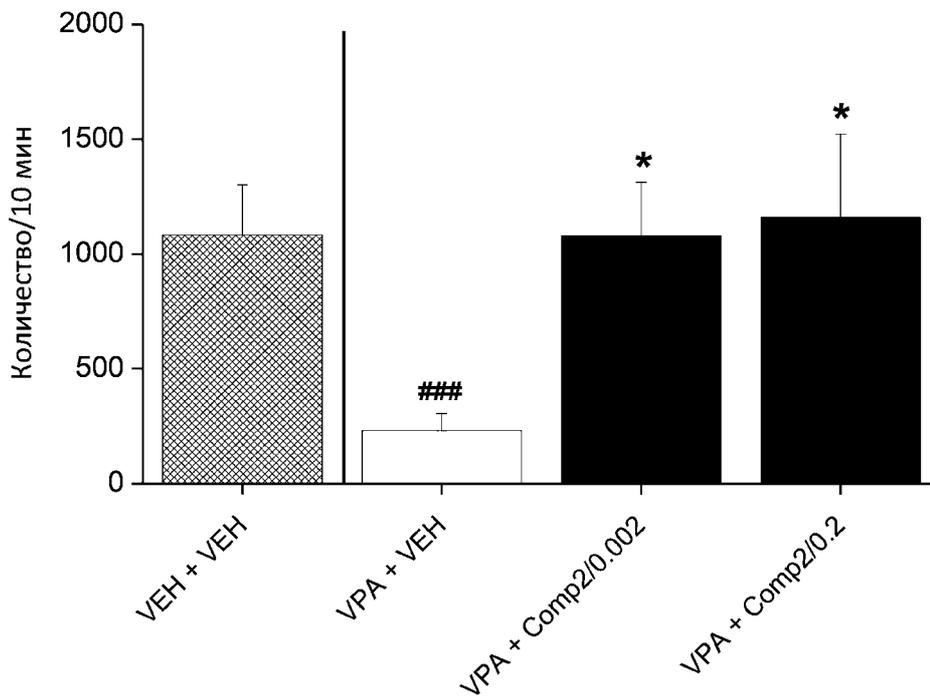
24. Фармацевтическая комбинация по п. 19, где гипотензивное средство выбрано из клонидина и гуанфацина.

25. Фармацевтическая комбинация по п. 19, где противоэпилептические средства выбраны из перечня, включающего фенобарбитал, фенитоин, этосуксимид, клоназепам, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроевую кислоту, вальпромид, вигабатрин, тиагабин, ламотриджин, топирамат, габапентин, леветирацетам, зонисамид и прегабалин.
26. Фармацевтическая комбинация по п. 19, где наркотические средства выбраны из перечня, включающего пентобарбитал, мидазолам, зопиклон, золпидем, мелатонин и рамелтеон.
27. Фармацевтическая комбинация по п. 19, где спазмолитические средства выбраны из перечня, включающего баклофен, арбаклофен, толперизон и папаверин.
28. Способ лечения заболевания или расстройства, выбранного из синдрома Аспергера, атипичного аутизма (также известного как pervasive disorder of development без дополнительных уточнений; PDD-NOS), синдрома Ретта, детского дезинтегративного расстройства, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и дисфункции сенсорной интеграции, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества транс-N-[4-[2-[4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин-1-ил]этил]циклогексил]-N',N'-диметилмочевины или ее фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, метаболита или пролекарства.
29. Способ по п. 28, где указанное заболевание или расстройство представляет собой синдром Аспергера.
30. Способ по п. 28, где указанное заболевание или расстройство представляет собой атипичный аутизм.
31. Способ по п. 28, где указанное заболевание или расстройство представляет собой синдром Ретта.
32. Способ по п. 28, где указанное заболевание или расстройство представляет собой детское дезинтегративное расстройство.
33. Способ по п. 28, где указанное заболевание или расстройство представляет собой синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).
34. Способ по п. 28, где указанное заболевание или расстройство представляет собой дисфункцию сенсорной интеграции.

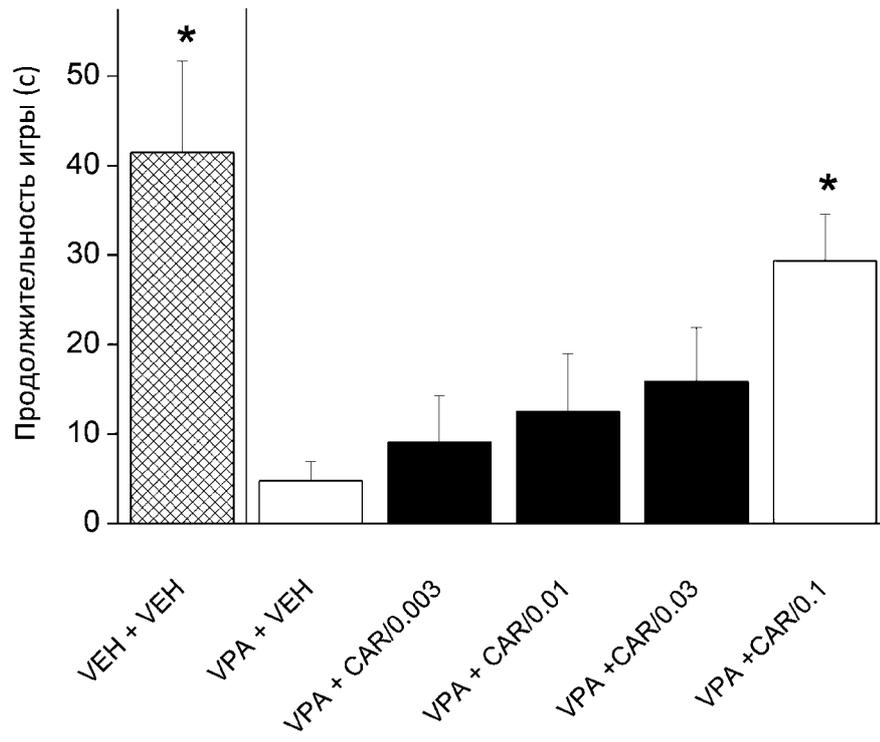
1



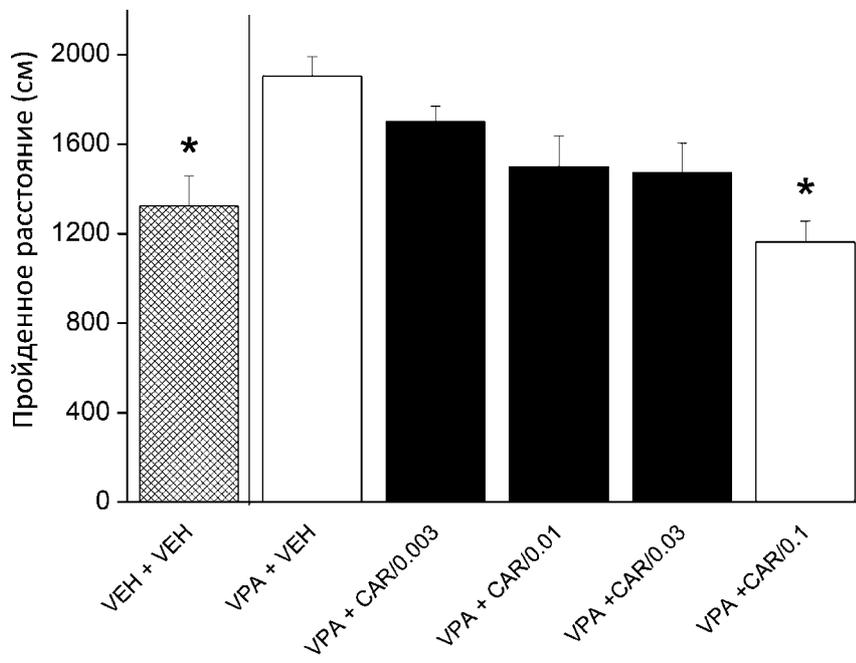
Фиг. 1



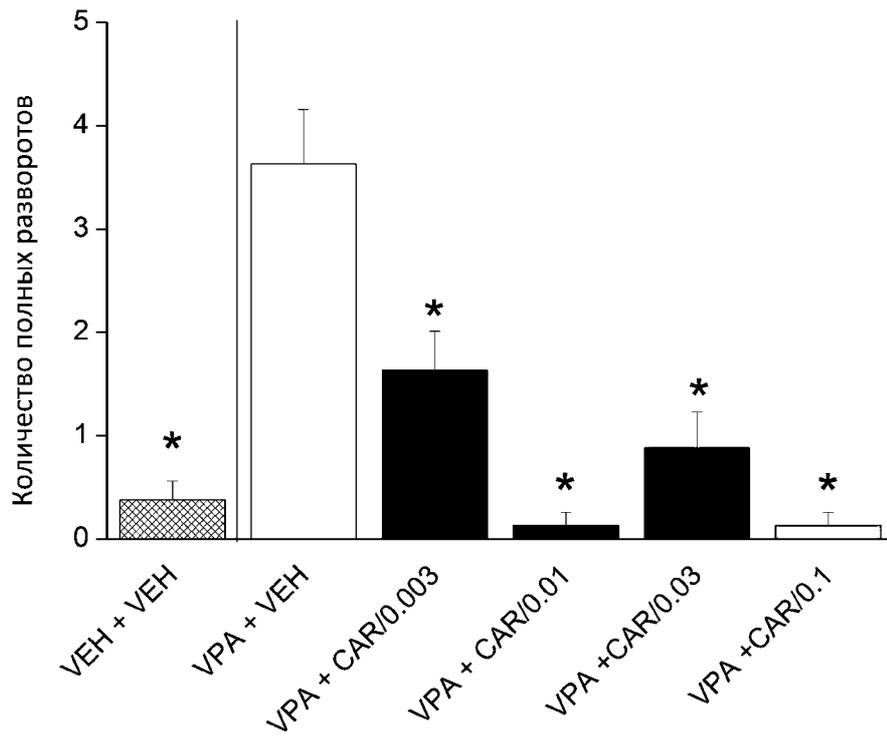
Фиг. 2



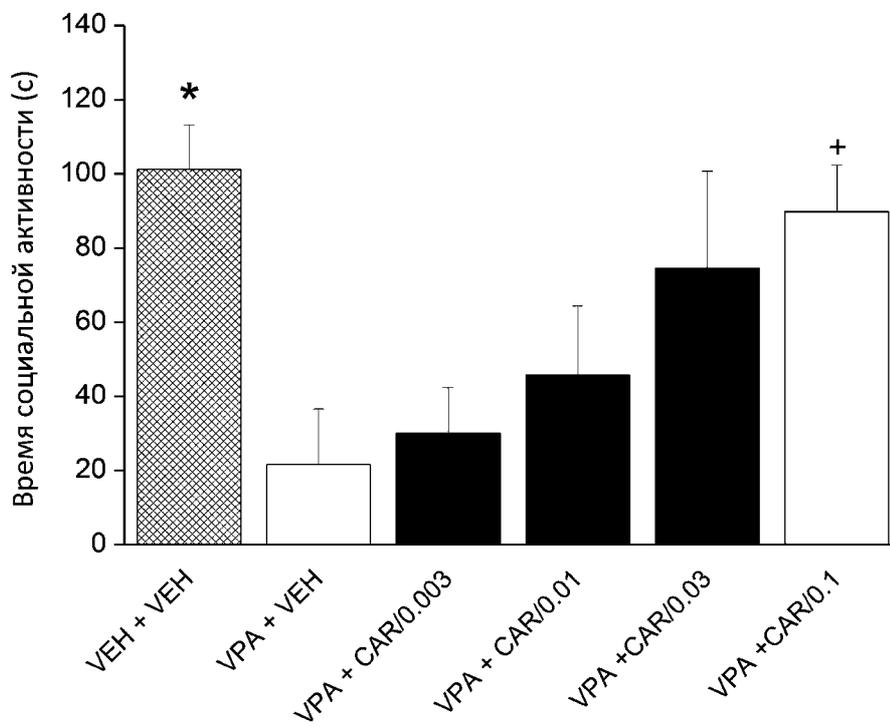
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6