

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202193211** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/47* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.06.09

(54) ЛЕЧЕНИЕ СИНУКЛЕОПАТИЙ

(31) **201921023164**

(32) **2019.06.11**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2020/055425**

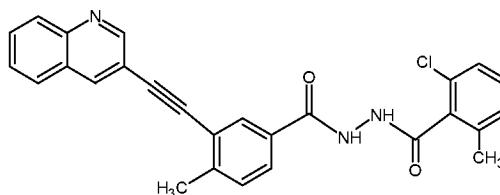
(87) **WO 2020/250133 2020.12.17**

(71) Заявитель:
**САН ФАРМА ЭДВАНСТ РИСЕРЧ
КОМПАНИ ЛТД. (IN)**

(72) Изобретатель:
**Дамле Нитин Кришнаджи (IN),
Голдфайн Эндрю Майкл (US),
Мандхане Санджайкумар Нандлал
(IN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Способ лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы 1



или его фармацевтически приемлемой соли.

202193211

A1

A1

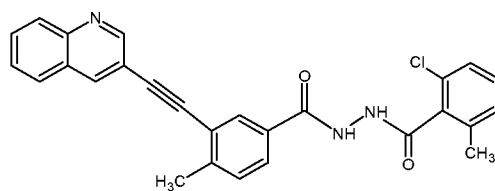
202193211

ЛЕЧЕНИЕ СИНУКЛЕОПАТИЙ

В нижеследующем описании конкретно описано настоящее изобретение и способ его осуществления.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека, включающему введение соединения формулы 1,



формула 1,

или его фармацевтически приемлемой соли.

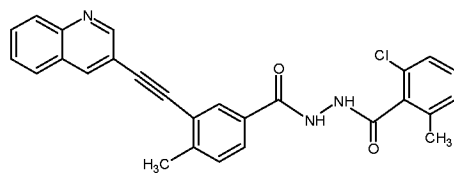
ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ряд нейродегенеративных заболеваний характеризуется накоплением отчетливых включений неправильно свернутых белков. Развитие таких включений часто запускает серию биохимических явлений, которые в конечном итоге приводят к запрограммированной смерти пораженных нейронов. Один такой белок представляет собой альфа-синуклеин (αSYN). Альфа-синуклеин (αSYN) является членом семейства растворимых белков, которое включает альфа-, бета- и гамма-синуклеины. Все синуклеины имеют общий высококонсервативный липид-связывающий домен, посредством которого они связываются с различными фосфолипидными везикулами. Значительный акцент был сделан на мутации в альфа-синуклеине, поскольку эти мутантные альфа-синуклеины могут вызывать аутосомную, доминантную, семейную болезнь Паркинсона (PD) с ранним началом.

В дополнение к PD существует по меньшей мере два других различных нейродегенеративных состояния, в которых альфа-синуклеин участвует в качестве возбудителя заболевания, и все они вместе называются синуклеопатиями. Синуклеопатии представляют собой нейродегенеративные заболевания, отличающиеся патологическим накоплением агрегатов белка альфа-синуклеина в нейронах, нервных волокнах, астроцитах или глиальных клетках. Существует три

основных типа синуклеопатий центральной нервной системы: Болезнь Паркинсона (PD), деменция с тельцами Леви (DLB), также известная как болезнь диффузных телец Леви (LBD) и множественная системная атрофия (MSA). В дополнение к этим трем основным синуклеопатиям, есть свидетельство того, что у многих пациентов с расстройством поведения в фазе быстрого сна в дальнейшем развивается синуклеопатия (McCann H et al., *Parkinsonism & Related Disorders*. 20 Suppl 1: S62–7, 2014). Также встречаются редкие нарушения, такие как различные нейроаксональные дистрофии и первичная вегетативная недостаточность, характеризующиеся центральными или периферическими патологиями на основе α -синуклеина. (Kahle PJ et al., *Acta Neuropathol*. 115(1):87-95, 2008; Goedert M et al., *J Parkinsons Dis*. 7 (s1): S53–S71, 2017; Lindholm D et al., *Front. Aging Neurosci*. 26; 8:254. 2016.).

Одним из ключевых явлений, ассоциированных с различными нейродегенеративными состояниями, включая синуклеопатии, является повышенная экспрессия и активация нерецепторного белка тирозинкиназы, c-Abl. После активации c-Abl фосфорилирует разнообразную группу белков (субстратов c-Abl), часто изменяя их нормальные физиологические функции. Альфа-синуклеин является одним из таких субстратов, который фосфорилируется посредством c-Abl по тирозину 39. После фосфорилирования альфа-синуклеин имеет тенденцию образовывать агрегаты, приводящие в результате к образованию усиков и фибрилл, которые в конечном итоге продолжают формировать тельца Леви, которые часто наблюдаются во вскрытом мозге пациентов с синуклеопатиями, такими как PD и LBD. Данные генетических моделей синуклеопатий в ЦНС дают возможность предположить, что предварительно сформированные фибриллы альфа-синуклеина не могут вызывать нейродегенерацию в отсутствие функционального c-Abl (Ko HS, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*. 21; 107(38):16691-6, 2010). Учитывая зависимость нейродегенеративных процессов, инициированных альфа-синуклеином, от функционального c-Abl, фармакологическое ингибирование с использованием низкомолекулярного ингибитора c-Abl может обеспечить терапевтически значимые и полезные нейропротективные эффекты. В публикации РСТ № WO2012098416A1 («публикация '416») раскрыто много конкретных соединений, которые обладают свойствами ингибирования тирозинкиназы. Одно из соединений, раскрытых в публикации '416, представляет собой:



формула 1.

В публикации WIPO № WO2017208267A1 раскрыто применение соединения формулы I для лечения болезни Паркинсона (PD).

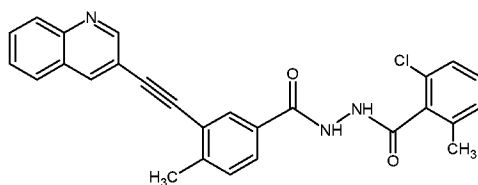
В следующих ссылках описаны способы лечения нейродегенеративных заболеваний с использованием ингибиторов тирозинкиназы:

заявки на патенты США №№ US20150087653A1, US20170216287, US20140045826, US20060128720, US20050043264; патенты США №№ US9474753, US7910586, US8618063B2 и публикация WIPO № WO2012139027A1.

Несмотря на то, что усилия по разработке эффективного лечения PD и синуклеопатий увеличились за последние несколько лет, все еще необходимы эффективные альтернативы для модифицирования заболевания и более эффективного лечения симптомов. Варианты лечения или терапии, разработанные для PD, могут быть эффективными или неэффективными для лечения синуклеопатий, таких как DLB и MSA. Специалисту, имеющему среднюю квалификацию в данной области, необходимо будет провести специальные тесты и эксперименты для демонстрации эффективности терапии этих заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы 1,



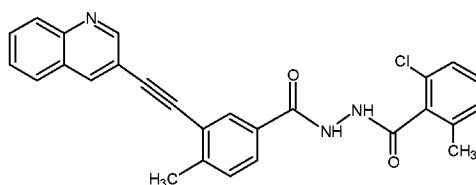
формула 1,

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение

соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, находящейся в диапазоне от 0,1 мг до 1000 мг в сутки.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения синуклеопатий ЦНС, отличных от болезни Паркинсона, у субъекта-человека, включающий введение соединения формулы 1



формула 1,

или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, находящейся в диапазоне от 0,1 мг до 1000 мг в сутки.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

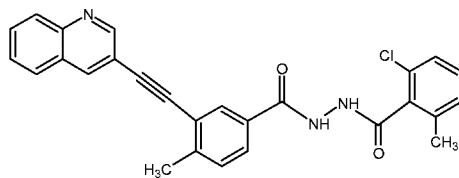
Фигура 1. Количество нигральных клеток TH⁺ve (оперированная сторона).

Фигура 2. Стриарный TH OD (оперированная сторона по сравнению с неоперированной стороной).

Фигура 3. Уровни стриарного дофамина: абсолютные значения, оперированная сторона по сравнению с неоперированной стороной.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

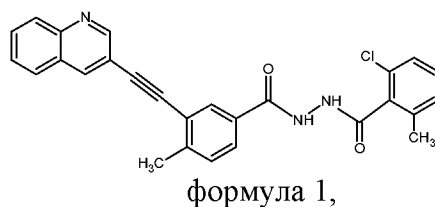
В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы 1,



формула 1,

или его фармацевтически приемлемой соли.

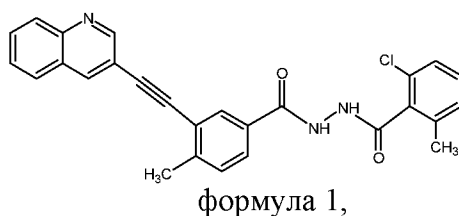
В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение соединения формулы 1,



или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, находящейся в диапазоне от 0,1 мг до 1000 мг в сутки.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, находящейся в диапазоне от 10 до 500 мг в сутки. В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, находящейся в диапазоне от 100 до 600 мг в сутки, предпочтительно доза составляет от 200 мг до 500 мг в сутки и более предпочтительно доза находится в диапазоне от 300 мг до 400 мг. В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, выбранной из 10 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг или 800 мг в сутки.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения синуклеопатий, отличных от болезни Паркинсона, у субъекта-человека, включающий введение соединения формулы 1,



или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, находящейся в диапазоне от 5 мг до 500 мг в сутки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека,

включающий введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где синуклеопатия представляет собой деменцию с тельцами Леви.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где синуклеопатия представляет собой множественную системную атрофию.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где синуклеопатия ассоциирована с расстройством поведения в фазе быстрого сна (REM).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, где синуклеопатия ассоциирована с нейровегетативными дистрофиями и первичной вегетативной недостаточностью.

Подходящими фармацевтически приемлемыми солями соединения по настоящему изобретению могут быть соли неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, ортофосфорная кислота и т. п., или органических кислот, таких как, например, уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, адипиновая кислота, пимелиновая кислота, субериновая кислота, азелаиновая кислота, яблочная кислота, винная кислота, или аминокислот, таких как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота и т. п. Один или более атомов водорода соединения формулы I могут быть дейтерированными, т. е. замещенными атомом дейтерия.

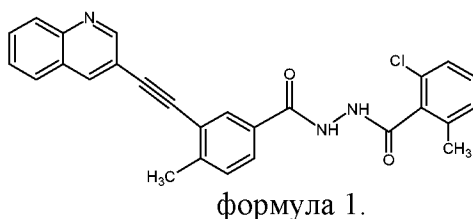
В публикации WIPO № WO2012098416 раскрыта группа Маркуша из соединений, активных в качестве ингибиторов c-Abl-киназы, и их применимость для лечения форм рака, таких как хронический миелоидный лейкоз (CML). Соединения

формулы I по настоящему изобретению можно получать с помощью способов, описанных в публикации WIPO № WO2012098416.

Соединение формулы I можно вводить перорально в виде подходящей лекарственной формы. Подходящая лекарственная форма может включать таблетку, пеллеты, капсулу, саше, пеллеты в саше, пеллеты в капсуле, порошок, гранулы и т. п. Соединение формулы I может быть составлено в лекарственную форму для перорального введения, которая может содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, обычно хорошо известные специалисту в данной области. В «Remington's Pharmaceutical Sciences», шестнадцатое издание, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания, США, 1980 г.) раскрыты фармацевтически приемлемые носители, которые можно применять для получения подходящей лекарственной формы,

В публикации WIPO № WO2017208267A1 раскрыты способы применения соединения формулы I для лечения болезни Паркинсона. Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I для лечения заболеваний, отличных от PD, которые вызваны накоплением альфа-синуклеина (αSYN), таких как деменция с тельцами Леви, истинная вегетативная недостаточность, расстройство поведения в REM-фазе сна, эпизодическая болезнь телец Леви, наследственная болезнь телец Леви, дисфагия телец Леви и множественная системная атрофия.

Выражение «соединение формулы I» используется взаимозаменяемо с выражением «соединение I» в настоящем описании, и при этом оба выражения относятся к соединению, имеющему следующую структуру:



Следующие примеры служат для иллюстрирования настоящего изобретения без ограничения настоящего изобретения в его объеме.

Биологические исследования

Нейропротекторный потенциал соединения I в крысиной модели синуклеопатии

Соединение I оценивали в крысиной модели AAV1/2 альфа-синуклеина аденоассоциированного вируса (AAV) на основании AAV1/2-опосредованной доставки и сверхэкспрессии человеческого альфа-синуклеина A53T (hA53T-aSYN) в стриатонигральной области среднего мозга самок крыс Sprague Dawley (SD) (Koprach et al, PLoS One. 7;6(3):e17698, 2011). Исследование было разработано для оценки способности соединения I защищать дофаминергические нейроны от опосредованной вирусным вектором сверхэкспрессии aSYN, ведущей к нейродегенерации в крысиной модели. Эта модель обычно используется в качестве модели паркинсонизма, вызванного aSYN, однако в целом может служить как модель утраты нейронов, вызванной aSYN. Вводили стереотактически и унилатерально hA53T-aSYN AAV1/2 (вирусный вектор, обеспечивающий способность экспрессировать мутантный aSYN A53T человека) или контрольный пустой вектор AAV1/2 в стриарную область среднего мозга. Крыс обрабатывали перорально соединением I (суспензия для экструзии из расплава) один раз в сутки с получением эквивалентных доз соединения I при 15, 30 и 45 мг/кг.

Вводили стереотактически и унилатерально hA53T-aSYN AAV1/2 или пустой вектор AAV1/2 в правую стриарную область в день 1. Начиная со дня 2 и продолжая ежедневно до дня 42, животных не кормили в течение 6 ч. перед пероральным введением соединения I или среды-носителя (плацебо). Пищу повторно вводили через 60 минут. Всего было задействовано 5 групп, по N=12 в каждой группе.

Группа	Инициация	Обработка	N
A	Пустой вектор AAV1/2	Среда-носитель	12
B	AAV1/2-hA53T-aSYN	Среда-носитель	12
C		Соединение I (15 мг/кг)	12
D		Соединение I (30 мг/кг)	12
E		Соединение I (45 мг/кг)	12

Животных умерщвляли для посмертной оценки в день 43, через по меньшей мере 18 ч. после последнего введения соединения I или среды-носителя. Мозг удаляли вместе с последним забором крови.

В результате локализованной синуклеопатии, вызванной AAV1/2-кодированным aSYN hA53T в месте инъекции или рядом с ним, дофаминергические нейроны, экспрессирующие тирозингидроксилазу (TH), в пораженном стриатонигральном участке, дегенерируют (Koprich et al., PLoS One., 7;6(3):e17698, 2011). Число положительных по тирозингидроксилазе (TH⁺) клеток в стриатонигральной области правой части мозга (сторона, подвергаемая введению) оценивали с использованием иммуногистохимии и стереологического подсчета клеток. Тирозингидроксилаза является критическим ферментом, участвующим в биосинтезе дофамина, и поэтому ее присутствие можно использовать в качестве маркера живых нейронов, способных продуцировать дофамин.

Как показано на фигуре 1, животным вводили AAV1/2, кодирующий aSYN hA53T, в правую сторону мозга, продемонстрировавшую значительную потерю ($p < 0,05$) нейронов TH⁺ в стриатонигральной области по сравнению с животными, которым вводили, также в правую сторону мозга, пустой вектор AAV1/2, неспособный экспрессировать aSYN, а также получали среду-носитель в течение периода лечения. Напротив, потеря нейронов TH⁺ вследствие синуклеопатии у животных, которым в правую часть мозга вводили AAV1/2, кодирующий aSYN hA53T, и которых обрабатывали различными суточными пероральными дозами соединения I, была пропорциональна дозе соединения I. Обработка более низкими дозами соединения I (15 и 30 мг/кг) продемонстрировала значительное снижение количества ($p < 0,05$) нейронов TH⁺ в стриатонигральной области по сравнению с контрольными животными, которые получали пустой AAV1/2, неспособный вызывать синуклеопатию. Напротив, животные, которым вводили AAV1/2, кодирующий aSYN hA53T, и которым вводили 45 мг/кг соединения I, не продемонстрировали значительного снижения количества ($p > 0,05$) нейронов TH⁺ в стриатонигральной области, что свидетельствует о нейропротекторном эффекте соединения I при этой дозе.

Значения оптической плотности стриатонигральных TH-экспрессирующих нейронов из оперированной стороны мозга животных, которые получали AAV1/2, кодирующий aSYN hA53T, сравнивали с таковыми на неоперированной стороне тех же животных, у которых синуклеинопатия не проявлялась. Следовательно, для любой обработки сравнение между оперированной стороной и неоперированной стороной

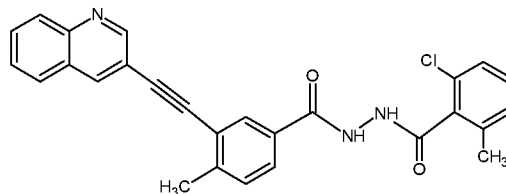
дает четкое представление об эффектах в отношении состояния заболевания. Как показано на фигуре 2, у животных, получавших AAV1/2 (пустой вектор), не было значительной разницы в значениях оптической плотности TH⁺ve для левой (неоперированной) и правой (оперированной) сторон мозга. Напротив, животные, получавшие вектор aSYN hA53T AAV1/2 в правой стороне мозга (оперированная сторона), продемонстрировали значительно более низкие ($p < 0,01$) значения оптической плотности TH⁺ve по сравнению с неоперированными частями их мозга. Соединение I при дозах 30 и 45 мг/кг, но не при 15 мг/кг, продемонстрировало значительный нейропротекторный эффект, отраженный в статистически незначимой разнице ($p > 0,05$) между значениями оптической плотности из левой (неоперированной) и правой (оперированной) сторон мозга.

На примере изученной в данном документе синуклеопатии, индуцированной AAV1/2 aSYN hA53T, было показано, что стриатонигральные нейроны TH⁺ve, способные синтезировать дофамин, дегенерированы. Далее исследовали то, приводит ли в результате нейрозащита дофаминергических нейронов TH⁺ve, обеспечиваемая соединением I, к увеличению выработки дофамина. Следовательно, были количественно определены общие уровни дофамина в оперированном правом и неоперированном левом полушариях головного мозга исследуемых животных. Как показано на фигуре 3, уровни дофамина в оперированном пораженном правом полушарии мозга были всегда ниже вследствие нейродегенерации, ассоциированной с синуклеопатией, чем в их соответствующих неоперированных противоположных частях на левой стороне. Соединение I при дозах 15 и 30 мг/кг не способно восстанавливать биосинтетическую способность дофамина в оперированной, подверженной заболеванию правой стороне головного мозга. Напротив, у животных, которым вводили дозу соединения I в дозе 45 мг/кг, в то время как уровни дофамина, продуцируемые в правом, подверженном заболеванию полушарии мозга, были все еще ниже, чем в его левой половине, по-видимому, наблюдалось постепенное увеличение способности подверженной заболеванию части мозга вырабатывать дофамин, пропорциональное дозе соединения I, что отражало его способность не только защищать нейроны от дегенерации, но также помогать восстанавливать их функциональность. Введение соединения I при дозах более чем 45 мг/кг может уменьшать эту разницу еще больше.

В заключение, эти исследования в совокупности предполагают, что соединение I обеспечивает значительную защиту от нейродегенерации, вызванной синуклеопатией, и помогает восстановить их функциональность. Данная нейропротекторная активность соединения I поддерживает терапевтическое применение соединения I при различных симптомах заболевания, приписываемых синуклеопатии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

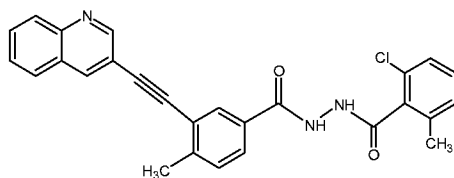
1. Способ лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы 1,



формула 1,

или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ лечения или предупреждения синуклеопатий у субъекта-человека, включающий введение соединения формулы 1,



формула 1,

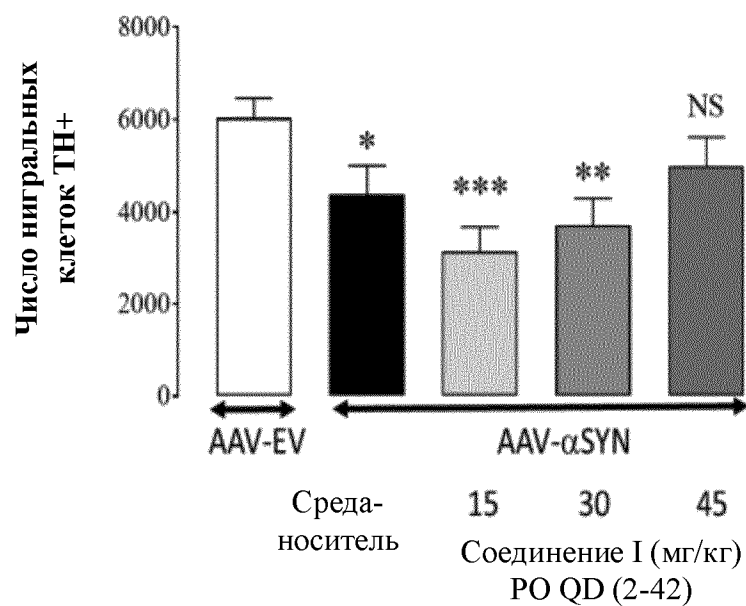
или его фармацевтически приемлемой соли в дозе, находящейся в диапазоне от 0,1 мг до 1000 мг в сутки.

3. Способ лечения или предупреждения синуклеопатий по п. 1 или п. 2, где синуклеопатия представляет собой деменцию с тельцами Леви (DLB) или множественную системную атрофию (MSA) или ассоциирована с расстройством поведения в REM-фазе сна.

4. Способ лечения или предупреждения синуклеопатий по п. 3, где соединение формулы I вводят в дозе от 100 мг до 600 мг в сутки.

5. Способ лечения или предупреждения синуклеопатий по п. 4, где соединение формулы I вводят в дозе от 300 мг до 500 мг в сутки.

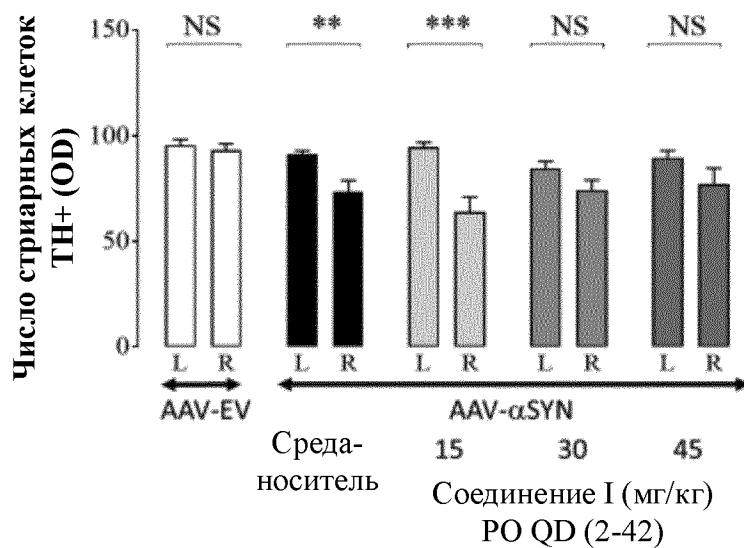
Фигура 1. Количество нигральных клеток TH⁺ (оперированная сторона).



1-сторонний дисперсионный анализ с повторными измерениями RM-ANOVA с критерием наименьшей значимой разности Фишера

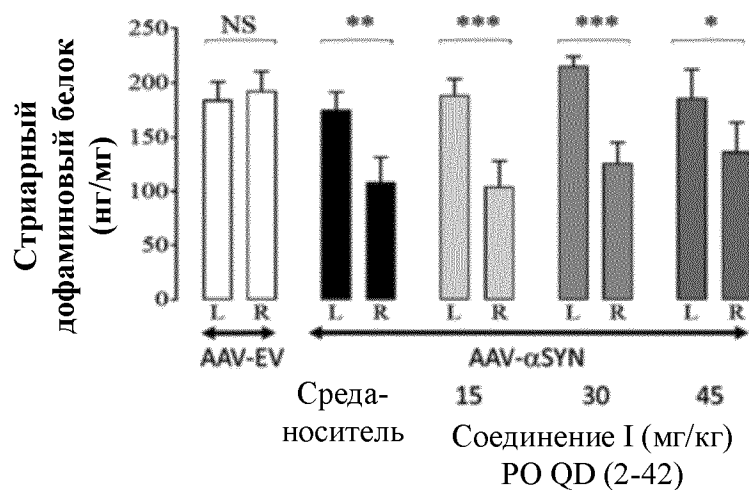
NS / * / ** / *** означает $P > 0,05$, $P < 0,05$, $P < 0,01$ или $P < 0,001$ в сравнении с EV

Фигура 2. Стриарный TH OD (оперированная сторона по сравнению с неоперированной стороной)



L – левая сторона (неоперированная); R – правая сторона (оперированная); 2-сторонний дисперсионный анализ с повторными измерениями RM-ANOVA с тестом Хольма-Сидака; NS / ** / *** означает $P > 0,05$, $P < 0,01$ или $P < 0,001$ в сравнении с неоперированным полосатым телом

Фигура 3. Уровни стриарного дофамина: абсолютные значения, оперированная сторона по сравнению с неоперированной стороной



L – левая сторона (неоперированная); R – правая сторона (оперированная); 2-сторонний дисперсионный анализ с повторными измерениями RM-ANOVA с тестом Хольма-Сидака; NS / * / ** / *** означает $P > 0,05$, $P < 0,05$, $P < 0,01$ или $P < 0,001$ в сравнении с неоперированным полосатым телом