

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292803** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.01.23

(22) Дата подачи заявки
2021.05.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/495* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ЧАСТИЧНЫХ АГОНИСТОВ ДОФАМИНА D3 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

(31) **20305429.1**

(32) **2020.05.04**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/061689**

(87) **WO 2021/224235 2021.11.11**

(71) Заявитель:
БИОПРОЖЕ ФАРМА (FR)

(72) Изобретатель:

**Лёкомт Жанн-Мари, Шварц Жан
Шарль, Берреби-Бертран Исабель,
Криф Стефан, Линьо Ксавье, Лёкомт
Изабель (FR)**

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает применение частичных агонистов D3 для лечения или ингибирования синдрома беспокойных ног (RLS), переедания, эссенциального тремора и нейродегенеративных заболеваний, в особенности, частичных агонистов D3/антагонистов D2.

202292803
A1

202292803

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ЧАСТИЧНЫХ АГОНИСТОВ ДОФАМИНА D3 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Синдром беспокойных ног (RLS, или болезнь Уиллиса-Экбома, WED) представляет собой двигательное расстройство, связанное со сном, с распространенностью в популяции от 9,4% до 15%. Он возникает, в основном, когда пациент лежит, и проявляется в желании двигать ногами. Это связано с аномальными ощущениями в конечностях, которые уменьшаются во время двигательной активности, и с циркадным ритмом, который достигает максимума ночью.

Это инвалидизирующее расстройство центральной нервной системы (CNS), и есть данные, подтверждающие применение агонистов дофамина. Интересно, что дофамин в гипоталамусе имеет циркадный ритм с самыми низкими концентрациями, наблюдаемыми ночью, когда возникает RLS (Carlsson et al., *Psychopathology of Faffive Diseases*, 75-85, 1980). Кроме того, первичное лечение RLS включает полные агонисты дофамина D2/D3. Первым свидетельством того, что стимуляция дофаминовых рецепторов полезна при RLS, было исследование с пятью пациентами, показавшее, что лечение с помощью L-допа плюс бенсеразид, не прямой полный агонист дофамина, который, как уже известно, компенсирует дефицит дофамина у пациентов с болезнью Паркинсона, полностью устранял симптомы RLS у этих пяти пациентов (Akpınar, S. *Arch. Neurol.*, 1982, 39(11), 739). Кроме того, аналогичный эффект имело лечение бромокриптином, прямым полным агонистом дофамина. Хенинг и др. (*Sleep* vol. 27, 3, 2004, 560-583) также сообщали о дофаминергическом лечении RLS агонистами рецептора D2.

С тех пор было разработано несколько других полных агонистов дофамина D2/D3, применяемых в качестве антипаркинсонических средств: прамипексол, ропинирол и ротиготин (Clemens et al., *Advances in Pharmacology*, 2019, 84, 79). Все дофаминергические средства, применяемые в настоящее время для лечения RLS, представляет собой полные агонисты как рецепторов D3, так и рецепторов D2.

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Гентингтона, имеют общий клеточный и молекулярный патогенетический механизм, включающий агрегацию и отложение аберрантных неправильно свернутых белков или пептидов.

Болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона и болезнь Альцгеймера представляет собой дегенеративные заболевания, возникающие в результате накопления в нейронах центральной нервной системы (CNS) токсичных белков, таких как паркин, гентингтин или

бета-амилоид. Эти белки могут быть выведены с помощью различных клеточных процессов, среди которых аутофагия представляет собой очень эффективный процесс (Wang et al International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19, 1422-0067).

Аутофагия представляет собой основной путь деградации агрегированных клеточных белков и дисфункциональных органелл. Недавние исследования показали, что активация аутофагии может привести к снижению уровня этих токсичных белков и полезна в контексте старения и различных моделей нейродегенеративных заболеваний. Понимание сигнальных путей, участвующих в регуляции аутофагии, имеет решающее значение для разработки новых методов лечения.

Аутофагия может быть недостаточно эффективной при указанных выше заболеваниях, и ее фармакологическая стимуляция имеет очевидное преимущество. В этом контексте несколько авторов сообщили, что активация дофаминовых рецепторов D2 и D3 прамипексолом и квинпиролом может способствовать активации аутофагии в нескольких клеточных линиях, включая первичные нейроны (Luis-Ravelo et al. Experimental Neurology, 2018, 299, 137-147; Wang et al. Autophagy, 2015, 11, 2057-2073).

Было показано, в особенности, что аутофагия может усиливаться прамипексолом, полным агонистом D3/D2, и его действие блокируется чистым антагонистом D3-рецепторов. Хотя это указывает на то, что полная стимуляция рецептора D3 стимулирует аутофагию и тем самым предотвращает дегенерацию нейронов, эффект частичного агониста рецептора D3 не был раскрыт (Wang et al. 2018 (as above); Barroso-Chinea et al. Autophagy, 2019, 1-17).

Требуется длительное лечение этих заболеваний. Сообщали о нескольких проблемах в долгосрочном лечении заболевания, включая потерю эффективности с течением времени и нескольких побочных эффектах, связанных с полными агонистами D2 и/или D3.

Тошнота и рвота представляют собой частые побочные эффекты при стимуляции D2-рецепторов агонистами D2, а применяемые в настоящее время полные агонисты дофамина D2/D3 способствуют потере контроля над поведением, что приводит к таким расстройствам, как тяга к азартным играм или гиперсексуальность. Кроме того, усиление, то есть обострение симптомов после длительного применения вышеуказанных агентов, предположительно из-за чрезмерной стимуляции рецепторов D2 или D3, представляет собой серьезный недостаток применяемых в настоящее время полных агонистов дофамина D2/D3.

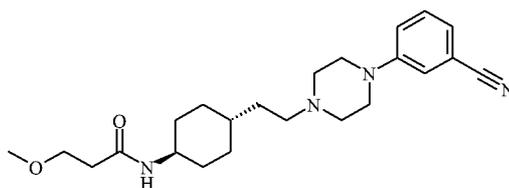
Поэтому по-прежнему существует потребность в обеспечении эффективного лечения нарушений центральной нервной системы (CNS), лишенного вышеупомянутых

побочных эффектов.

В WO 2007/148208 описаны лиганды рецептора D3, которые могут быть антагонистами, обратными агонистами, частичными агонистами или полными агонистами. Ди Чиано и др. (Neuropsychopharmacology 44, 1284–1290, 2019) раскрыли, что одно из раскрытых в этой работе соединений (BP1.4979) представляет собой частичный агонист D3, обладающий также свойством антагониста D2.

В настоящее время было неожиданно обнаружено, что это соединение с активностью частичного агониста D3 и активностью антагониста D2 полностью активно при заболеваниях центральной нервной системы (CNS), хотя оно представляет собой частичный агонист D3. На самом деле никогда не предполагали, что частичный агонист рецептора D3 может быть столь же эффективен, как и полный агонист D3 при лечении этих заболеваний.

Согласно первому объекту настоящее изобретение относится к соединению BP1.4979 формулы:



N-(4-{2-[4-(3-цианофенил)пиперазин-1-ил]этил}циклогексил)-3-метоксипропанамиду

или его фармацевтически приемлемой соли, или его гидратам, или гидратированным солям, или их полиморфным кристаллическим структурам

для применения в профилактике или лечении расстройств центральной нервной систем (CNS).

В соответствии с воплощением указанное расстройство выбрано из синдрома беспокойных ног (RLS), эссенциального тремора, компульсивного переедания и нейродегенеративных заболеваний.

В соответствии с воплощением указанное расстройство представляет собой синдром беспокойных ног (RLS).

В соответствии с воплощением указанное расстройство представляет собой эссенциальный тремор.

В соответствии с воплощением указанное расстройство представляет собой компульсивное переедание.

В соответствии с воплощением указанное расстройство представляет собой

нейродегенеративное заболевание.

В соответствии с воплощением нейродегенеративное заболевание выбирают из болезни Паркинсона (PD), болезни Альцгеймера (AD) и болезни Гентингтона (HD).

BP1.4979 представляет собой частичный агонист D3 и антагонист D2. Структура и способ получения BP 1.4979 раскрыты в WO 2007/148208.

Было обнаружено, что он представляет собой сильнодействующий, селективный, но частичный агонист D3-рецептора: он активен в отношении клонированного человеческого дофаминового рецептора D3 с константой диссоциации 1,2 нМ и внутренней активностью 30% при оценке в функциональном тесте (а именно, в митогенезе). Для сравнения, он демонстрирует только значение K_i 661 нМ на человеческом рецепторе D2, в отношении которого он ведет себя как чистый антагонист. Кроме того, он неактивен в отношении 160 других рецепторов, каналов или ферментов.

Тем не менее, несмотря на его профиль частичного агониста D3, он неожиданно оказался таким же мощным, как сам дофамин или полные агонисты дофамина D3.

Таким образом, активность частичного агониста D3, особенно в той же степени, что и у полного агониста D3, оказалась неожиданной.

Кроме того, частичные агонисты D3 вызывают меньшие побочные эффекты, по сравнению с вызываемыми полными агонистами D3 (в особенности, усиление).

Кроме того, антагонисты D2 представляют собой противорвотные средства и, таким образом, лишены побочных эффектов, таких как тошнота и рвота, о которых сообщалось для агонистов D2 и которые до сих пор применяли при лечении RLS.

Кроме того, селективность рецепторов D3 по отношению к рецепторам D2 оказалась весьма неожиданной, поскольку рецепторы D2 и D3 представляют собой высоко гомологичные белки с 78% идентичностью последовательностей в трансмембранной области. Следовательно, получить D3-селективные соединения по сравнению с рецептором D2, как известно, сложно (Chien et al., Science, 330, 1091 (2010)).

В отношении RLS BP1.4979 оказался таким же мощным агентом, как сам дофамин или полные агонисты дофамина при RLS.

Активность частичного агониста D3/антагониста D2 была весьма неожиданной, поскольку активность при RLS до сих пор предположительно достигалась только за счет стимуляции преимущественно рецептора D3:

- наблюдается высокое преобладание ингибирующих D3-рецепторов в зонах сенсорной обработки спинного мозга (задних рогах), которые представляют собой ворота сенсорной обработки, участвующей в произвольных движениях конечностей, происходящих во время сна при RLS;

- неселективные агонисты дофамина действуют как агонисты D3-рецепторов в более низких концентрациях, чем на D2-рецепторы, а также эффективны при RLS в относительно низких дозах по сравнению с дозами для лечения болезни Паркинсона (в последнем указании предположительно через стимуляцию D2-рецептора);

- животные с нокаутом D3-рецептора демонстрируют некоторые симптомы RLS.

Поэтому, основываясь на этих наблюдениях, можно было только ожидать, что активность при RLS зависит от сродства к рецептору D3, и что полный агонист D3 будет обладать более высокой активностью, чем частичный агонист D3. Более того, частичные агонисты также могут действовать как антагонисты и, следовательно, наносить ущерб их активности в отношении RLS.

Таким образом, активность BP1.4979 была весьма неожиданной.

Аналогично, PD, AD и HD представляют собой хронические заболевания, при которых желательна устойчивая активность рецептора D3.

Как сообщалось выше, полные агонисты рецептора D3 способствуют механизму аутофагии, приводящему к уменьшению агрегатов токсичных белков, таких как паркин, гентингин или бета-амилоид, эффект, который блокируется антагонистом рецептора D3. Поскольку частичный агонист D3 проявляет активность с максимальным эффектом намного ниже, чем у полного агониста, вряд ли можно было бы предсказать эффективность частичного агониста, такого как BP1.4979, аналогичную эффективности полных агонистов при этих патологиях.

Преимущественно, BP1.4979 в качестве частичного агониста менее склонен вызывать десенсибилизацию рецептора, чем полный агонист.

Эссенциальный тремор представляет собой заболевание, характеризующееся произвольными ритмическими сокращениями и расслаблениями. Это либо тремор действия (намерения) — он усиливается, когда человек пытается применить пораженные мышцы во время произвольных движений, таких как еда и письмо, — либо постуральный тремор, сопровождающийся устойчивым мышечным тонусом. Это означает, что он отличается от тремора покоя, например, вызванного болезнью Паркинсона, который не коррелирует с движением.

Компульсивное переедание (BED) было введено как новое расстройство в DSM-V (American Psychiatric Association. (2013). Feeding and eating disorders. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.)). BED характеризуется повторяющимися эпизодами переедания при отсутствии регулярного компенсаторного поведения, такого как рвота или злоупотребление слабительными средствами. Связанные с этим особенности включают в себя прием пищи до дискомфорта насыщения, прием пищи в

отсутствие физического голода, прием пищи в одиночестве и чувство депрессии или вины. BED ассоциируется с повышенной психопатологией, включая депрессию и расстройства личности.

Текущее лечение осуществляется с помощью лисдексамфетамина, который действует, высвобождая дофамин в центральной нервной системе. Таким образом, он ведет себя как полный дофаминергический агонист.

Как применено в настоящем документе:

«Антагонист» относится к лиганду, который может связываться с рецептором, но не может активировать физиологический ответ указанного рецептора.

«Агонист» определяет лиганд, который может связываться с рецептором и вызывать физиологический ответ указанного рецептора.

Термин «полный агонист» относится к агонисту, который связывается с рецептором и активирует его с максимальным ответом, который агонист может вызвать на рецепторе.

Термин «частичный агонист» обозначает агонист, который также связывается с данным рецептором и активирует его, но обладает лишь частичной эффективностью в отношении рецептора по сравнению с полным агонистом даже при максимальной занятости рецептора.

Эффективность агониста определяется количеством указанного агониста, вызывающим желаемый ответ: оно обратно пропорционально полумаксимальной эффективной концентрации (EC50), т.е. концентрации указанного агониста, которая вызывает ответ посередине между исходным уровнем и максимумом после определенного времени воздействия.

Как правило, полный агонист D3 проявляет 100% эффективность (или внутреннюю активность) по сравнению с эталонным полным агонистом в отношении указанного рецептора D3.

Как правило, частичный агонист согласно изобретению проявляет эффективность (или внутреннюю активность) менее 100% по сравнению с эталонным полным агонистом в отношении рецептора D3, обычно составляющую от 10 до 90%, в особенности, от 20 до 80%.

Эталонный полный агонист рецептора D3 обычно выбирают из эндогенных агонистов, таких как дофамин. Его также можно выбрать среди известных эталонных полных агонистов, таких как хинелоран или 7-OHDPAT.

Внутренняя активность соединения по отношению к рецептору может быть измерена с помощью тестов *in vitro*, таких как митогенез (Chio et al., Mol. Pharmacol, 45:

51–60, 1994), анализ по гену-репортёру (Fitzgerald et al., Anal. Biochem. 275: 54-61, 1999), или по кальциевому потоку (Moreland et al., Biochem. Pharmacol. 68:761–772, 2004).

«Лиганд» относится к способности соединения связываться с дофаминергическим рецептором(рецепторами) D2 и/или D3 с образованием комплекса с ним.

Термин «аффинность» иллюстрирует межмолекулярную движущую силу между лигандом (соединением) и рецептором. В особенности, связывание лиганда с высокой аффинностью подразумевает, что относительно низкая концентрация лиганда достаточна для максимального занятия сайта связывания лиганда рецептора(рецепторов) D2 и/или D3, тогда как связывание с низкой аффинностью подразумевает, что потребуется относительно высокая концентрация лиганда, прежде чем сайт связывания будет максимально занят.

Примененный в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропановая, янтарная, винная, лимонная, метансульфоновая, бензолсульфоновая, глюкуроновая, глутаминовая, бензойная, салициловая, толуолсульфоновая, щавелевая, фумаровая, малеиновая и т.п. Другие аддитивные соли включают соли аммония, такие как трометамин, меглумин, эполамин и т.д., соли металлов, такие как натрий, калий, кальций, цинк или магний. Предпочтительны гидрохлоридные и оксалатные соли.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную часть, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси. Как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в руководстве *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством отсылки.

Активность соединения при RLS можно предсказать по его эффективности в

соответствующих животных моделях. Модели животных, предсказывающие RLS, описаны в работах Ondo WG et al. (Movement Disorders, 2000, 15, 154-158) и Clemens S et al. (J. Neurosci. 2004, 24, 11337-11345).

В особенности, изобретение обеспечивает анализ *in vivo*, предсказывающий активность RLS, например, у грызунов. Описан способ прогнозирования активности тестируемых соединений при RLS, включающий применение указанного соединения в электрофизиологической модели моносинаптического рефлекса спинного мозга у крыс.

В особенности, оно раскрывает способ скрининга *in vivo* для выявления лекарственного средства-кандидата для лечения RLS, указанный способ включает проведение анализа *in vivo*, включающий:

- применение электрофизиологической модели моносинаптического рефлекса спинного мозга у грызунов с тестируемым соединением и эталонным соединением;
- сравнение измеренного ответа испытуемого соединения с измеренным ответом эталонного соединения в указанном тесте в данной концентрации;
- выбор указанного тестируемого соединения, если его активность будет выше активности тестируемого соединения.

В соответствии с воплощением эта модель включает:

- стимуляцию чувствительного корешка и регистрацию результирующего потенциала действия в двигательном корешке;
- нанесение в задний рог эталонного соединения или испытуемого соединения
- оценка ингибирования моносинаптического рефлекса эталонным соединением и тестируемым соединением.

В соответствии с воплощением измеряемый ответ представляет собой ингибирование синаптической передачи.

В особенности, ответ, измеренный в этом тесте, отражает ингибирующий модулирующий вход нисходящего гипоталамо-дорсоспинального дофаминергического нейронного пути, который выглядит дефектным при RLS, что приводит к усилению рефлекса при этом заболевании.

В соответствии с воплощением эталонное соединение представляет собой полный агонист дофаминовых рецепторов D2/D3, такой как дофамин или прамипексол (в настоящее время применяют при RLS), или 7-OHDPAT, полный агонист рецептора D3.

В соответствии с воплощением указанное тестируемое соединение представляет собой частичный агонист D3.

Было показано, что активность BP1.4979 (частичный агонист D3) в отношении RLS эквивалентна активности ротиготина (смешанного полного агониста D2 и D3) в двойном

слепом клиническом исследовании по сравнению с плацебо. Во время этого клинического исследования было отмечено отсутствие общих побочных эффектов (тошнота и рвота), связанных с текущими методами лечения.

В соответствии с дополнительной целью настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики RLS у нуждающегося в этом пациента, включающему введение указанному пациенту частичного агониста D3, как определено выше.

Активность ВР1.4979 (частичный агонист D3) против компульсивного переедания была показана с применением модели этого заболевания у грызунов, а именно с перееданием сахарозы у крыс.

Активность ВР1.4979 (частичный агонист D3) в отношении чрезмерного потребления пищи, связанного с компульсивным перееданием, была измерена в клинических испытаниях, связанных с отказом от курения. После прекращения курения курильщики-добровольцы, получавшие ВР1.4979, прибавляли в весе меньше, чем те, кто получал плацебо. Это было связано с дозой, показывая, что эффект связан с соединением.

В соответствии с дополнительной целью настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики компульсивного переедания у нуждающегося в этом пациента, включающему введение указанному пациенту частичного агониста D3, как определено выше.

В соответствии с дополнительной целью настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики расстройств центральной нервной системы (ЦНС), как определено выше, у нуждающегося в этом пациента, включающему введение частичного агониста D3, как определено выше, указанному пациенту.

Идентификация тех субъектов, которые нуждаются в лечении описанных в настоящем документе заболеваний и состояний, находится в пределах возможностей и знаний специалиста в данной области техники. Квалифицированный в данной области техники клиницист может легко определить, применяя клинические тесты, физическое обследование, генетические тесты и медицинский/семейный анамнез, тех субъектов, которые нуждаются в таком лечении.

Согласно варианту осуществления рекомендуемая доза ВР1.4979 может составлять от 10 до 100 мг, предпочтительно, от 10 до 15 мг два раза в день (*bis in die*). Однако альтернативное терапевтически эффективное количество ВР1.4979 может быть легко определено лечащим диагностом, как специалистом в данной области техники, с помощью обычных способов и путем наблюдения за результатами, полученными при аналогичных обстоятельствах. При определении терапевтически эффективного количества лечащий врач-

диагност учитывает ряд факторов, включая, но не ограничиваясь ими: вид субъекта; его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное заболевание; степень поражения или тяжесть заболевания; ответ отдельного субъекта; конкретное вводимое соединение; способ введения; характеристику биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующих препаратов; и другие соответствующие обстоятельства. Количество ВР1.4979, необходимое для достижения желаемого биологического эффекта, будут варьировать в зависимости от ряда факторов, включая дозу вводимого лекарства, химические характеристики (например, гидрофобность) применяемых соединений, активность соединения, тип заболевания, болезненное состояние пациента и путь введения.

«Фармацевтически» или «фармацевтически приемлемый» относится к молекулярным объектам и композициям, которые не вызывают побочных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животным или человеку, в зависимости от ситуации.

Примененный в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые разбавители, адъюванты, вспомогательные вещества или носители, такие как консерванты, наполнители, разрыхлители, смачивающие средства, эмульгаторы, суспендирующие средства, растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и т.п. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая обычная среда или средство несовместимы с активным ингредиентом, предполагается его применение в терапевтических композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты.

В контексте изобретения термин «лечить» или «лечение», примененный в настоящем документе, означает обращение, облегчение, ингибирование прогрессирования или предотвращение расстройства или состояния, к которому применяют такой термин, или одного или нескольких симптомов такого расстройства или состояния.

«Терапевтически эффективное количество» означает количество соединения/лекарственного средства по настоящему изобретению, эффективное для получения желаемого терапевтического эффекта.

В соответствии с изобретением термин «пациент» или «пациент, нуждающийся в этом» предназначен для человека или млекопитающего, отличного от человека, страдающего или, вероятно, страдающего нейропсихологическим расстройством. Предпочтительно, пациент представляет собой человека.

В общих чертах, соединения по данному изобретению могут быть предоставлены в виде водного физиологического буферного раствора, содержащего от 0,1 до 10% масс./объем соединения для парентерального введения. Типичные диапазоны доз составляют от 1 г/кг до 0,1 г/кг массы тела в день; предпочтительный диапазон доз составляет от 0,01 мг/кг до 10 мг/кг массы тела в сутки. Предпочтительная суточная доза для взрослых людей включает 5, 50, 100 и 200 мг и эквивалентную дозу для ребенка. Предпочтительная доза вводимого лекарственного средства, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения и композиции сложного вспомогательного вещества и способа его введения.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде стандартных дозированных форм, где термин «стандартная доза» означает разовую дозу, которую можно вводить пациенту, с которой можно легко обращаться и которая может быть легко упакована, оставаясь при этом в виде физически и химически стабильной стандартной дозы, содержащей либо само активное соединение, либо фармацевтически приемлемую композицию, как описано ниже. Таким образом, типичные диапазоны суточной дозы составляют от 0,01 до 10 мг/кг массы тела. В качестве общего руководства стандартные дозы для человека составляют от 1 до 100 мг в день. Предпочтительно диапазон стандартных доз составляет от 1 до 500 мг, вводимых от одного до четырех раз в день, и еще более предпочтительно от 10 до 300 мг два раза в день. Соединения, представленные в настоящем документе, могут быть включены в состав фармацевтических композиций путем смешивания с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Такие композиции могут быть получены для применения при пероральном введении, особенно в форме таблеток или капсул; или парентеральном введении, особенно в виде жидких растворов, суспензий или эмульсий; или интраназально, особенно в виде порошков, назальных капель или аэрозолей; или дермально, например, местно или с помощью чрескожных пластырей.

Композиции могут быть удобно введены в стандартной дозированной форме, и их можно приготовить любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики, например, как описано в руководстве *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Фармацевтически совместимые связующие средства и/или адъювантные материалы могут быть включены как часть композиции. Пероральные композиции обычно включают инертный носитель-разбавитель или пищевой носитель.

Таблетки, пилюли, порошки, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать один или несколько из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее,

такое как микрокристаллическая целлюлоза или трагакантовая камедь; разбавитель, такой как крахмал или лактоза; разрыхлитель, такой как производные крахмала и целлюлозы; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная или метилсалицилат. Капсулы могут быть в форме твердой капсулы или мягкой капсулы, которые обычно изготавливают из желатиновых смесей, необязательно смешанных с пластификаторами, а также крахмальной капсулы. Кроме того, стандартные дозированные формы могут содержать различные другие материалы, которые изменяют физическую форму дозированной формы, например, покрытия из сахара, шеллака или энтеросолюбильных агентов. Другие пероральные лекарственные формы, такие как сироп или эликсир, могут содержать подсластители, консерванты, красители, красители и ароматизаторы. Кроме того, активные соединения могут быть включены в препараты и композиции с быстрым растворением, модифицированным или замедленным высвобождением, причем такие композиции с замедленным высвобождением предпочтительно представляют собой бимодальные композиции.

Предпочтительные составы включают фармацевтические композиции, в которых соединение по настоящему изобретению приготовлено для перорального или парентерального введения, или, более предпочтительно, такие, в которых соединение по настоящему изобретению приготовлено в виде таблетки. Предпочтительные таблетки содержат лактозу, кукурузный крахмал, силикат магния, кроскармеллозу натрия, повидон, стеарат магния или тальк в любой комбинации. То, что соединение по настоящему изобретению может быть включено в пищевой продукт или жидкость также представляет собой аспект настоящего изобретения.

Жидкие композиции для введения включают стерильные водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Жидкие композиции могут также включать связующие вещества, буферы, консерванты, хелатирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и красители и т.п. Неводные растворители включают спирты, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Водные носители включают смеси спиртов и воды, буферные среды и физиологический раствор. В особенности, биосовместимый, биоразлагаемый полимер лактида, сополимер лактида/гликолида или сополимеры полиоксиэтилена-полиоксипропилена могут быть полезными вспомогательными веществами для контроля высвобождения активных соединений. Внутривенные носители могут включать средства для восполнения жидкости и питательных веществ, средства для восполнения электролитов, такие как средства на основе декстрозы Рингера, и т.п. Другие потенциально полезные

системы парентеральной доставки этих активных соединений включают частицы сополимера этилена и винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы.

Альтернативные способы введения включают составы для ингаляции, которые включают такие средства, как сухой порошок, аэрозоль или капли. Это могут быть водные растворы, содержащие, например, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, гликохолат и дезоксихолат, или масляные растворы для введения в виде назальных капель или геля для интраназального применения. Композиции для трансбуккального введения включают, например, леденцы или пастилки и могут также включать ароматизированную основу, такую как сахароза или аравийская камедь, и другие вспомогательные вещества, такие как гликохолат. Композиции, подходящие для ректального введения, предпочтительно представлены в виде суппозитория с разовой дозой, с носителем на твердой основе, таким как масло какао, и могут включать салицилат. Составы для местного нанесения на кожу предпочтительно имеют форму мази, крема, лосьона, пасты, геля, спрея, аэрозоля или масла. Носители, которые можно применять, включают вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, спирты или их комбинации. Препараты, подходящие для чрескожного введения, могут быть представлены в виде отдельных пластырей и могут представлять собой липофильные эмульсии или забуференные водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или клее.

Фигуры:

Фигура 1 иллюстрирует влияние ВР1.4979 (30 нМ) на амплитуду ответа вентрального корешка, вызванного сверхлиминарной стимуляцией (40 В, 50 мкс) дорсального корешка, в среднем по 15 записям каждый, в контроле и в условиях перфузии ВР1.4979.

Фигура 2 иллюстрирует влияние ВР1.4979 (30 нМ) на амплитуду ответа вентрального корешка, вызванного сверхлиминарной стимуляцией (40 В, 50 мкс) дорсального корешка, показывая амплитуду пикового ответа во времени.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами:

Примеры

Эффективность ВР1.4979 и трех применяемых в настоящее время агонистов дофамина в отношении дофаминовых рецепторов D2 и D3 человека оценивали в следующих системах.

Анализ митогенеза активации D3-рецептора

Клетки яичника китайского хомячка (СНО), стабильно экспрессирующие человеческий дофаминовый рецептор D3, высевали на ночь в 96-луночные планшеты. Затем клетки промывали бессывороточной средой и инкубировали 20 часов с лигандами в различных концентрациях. Добавляли тритированный тимидин для 4-часового импульса. Затем клетки отделяли с помощью трипсина/ЭДТА, переносили в мультискринные микропланшеты GF/C «Multiscreen», промывали ледяной PBS и этанолом и сушили. Включение [³H]-тимидина измеряли с помощью жидкостной сцинтилляции в счетчике «MicroBeta».

Результаты выражали в процентах от максимального включения [³H]-тимидина, полученного с полным агонистом хинелораном.

В этом тесте BP1.4979 вел себя как частичный агонист (внутренняя активность 30%, EC₅₀ 0,7 нМ), тогда как прамипексол и ропинирол были полными агонистами с EC₅₀ 0,6 и 0,7 нМ соответственно.

Анализ связывания GTPγ³⁵S с дофаминовым рецептором D3

Размороженные мембраны из клеток СНО, стабильно экспрессирующих человеческий рецептор D3, разводили до конечной концентрации 5 мкг/180 мкл на лунку в связывающем буфере, содержащем 50 мМ HEPES, 3 мМ MgCl₂, 140 мМ NaCl, 4 мкМ GDP, pH=7,4, и распределяли в 96-луночном полистироловом микропланшете. Добавляли лиганд, меченый GTPγ[³⁵S] (0,2-0,3 нМ), в течение дополнительных 30 минут при комнатной температуре. После переноса в микропланшет Millipore GF/C HTS® реакцию останавливали фильтрованием реакционной смеси с последующей трехкратной промывкой по 250 мкл. Связанную с фильтром радиоактивность измеряли в жидкостном сцинтилляционном счетчике «Microbeta» с 70 мкл сцинтилляционной жидкости.

В этом тесте BP1.4979 демонстрирует слишком слабую частичную активность (<5%), чтобы ее можно было измерить. Это показывает, что BP1.4979 явно не представляет собой полный агонист. Полный агонист прамипексол был так же эффективен, как дофамин, полный эталон агониста, в анализе GTPγ[³⁵S].

Кроме того, сравнивали эффективность соединений в отношении активации дофаминового рецептора D2 человека.

Анализ переноса кальция при активации/ингибировании D2-рецептора

Клетки HEK293, экспрессирующие короткую изоформу допамина D2 человека, применяли для оценки потенциальных агонистических свойств испытуемых соединений. Клетки загружали раствором Fluo-4-AM с добавлением сульфинпиразона, затем помещали в 96-луночный планшет и помещали в считывающее устройство для микропланшетов «FLEX station» для измерения флуоресценции после переноса кальция.

Ответы рассчитывали как максимальное минус минимальное количество флуоресценции ($F_{\max} - F_{\min}$). Результаты представлены в виде процента от максимального ответа, вызванного эталонным полным агонистом хинелораном.

В этом тесте прамипексол, ротиготин и ропинирол вели себя как полные агонисты со значениями EC_{50} 5,4, 0,3 и 20 нМ соответственно. Напротив, BP1.4979 не активировал рецептор в концентрациях до 1000 нМ и даже был способен полностью блокировать действие дофамина или агонистов.

Таким образом, BP 1.4979 явно отличается от трех дофаминовых лигандов, применяемых в настоящее время для лечения RLS: они представляют собой мощные полные агонисты D3R и D2R, тогда как BP 1.4979 оказался частичным агонистом D3R и неактивен в качестве агониста D2R.

Эффекты BP1.4979 в крысиной модели RLS

Считается, что RLS отражает ненормальную чувствительность рефлексов растяжения позвоночника. Эти рефлексy модулируются ингибирующим образом дофамином, высвобождаемым в задних рогах из нисходящей дофаминергической проекции, возникающей из дофаминовых клеток A11 в гипоталамусе.

Поэтому было интересно исследовать эффекты BP1.4979 на моносинаптический ответ в изолированном спинном мозге, электрофизиологическую модель рефлекса растяжения, которая могла бы объяснить некоторые аспекты механизмов, подразумеваемых в RLS. Анализировали электрофизиологические ответы, т.е. потенциалы двигательного действия, зарегистрированные на вентральном корешке изолированного спинного мозга крысят после стимуляции дорсального корешка.

Применяя пороговую интенсивность стимуляции (40 В, 50 мкс), BP1.4979 тестировали при 3 концентрациях (30, 100 и 300 нМ) и регистрировали ответ.

Результаты представлены на рисунках 1 и 2. В концентрации 30 нМ BP1.4979 полностью ингибировал синаптическую передачу для этих волокон, то есть в той же степени, что и дофамин или полный агонист дофаминовых рецепторов D2/D3, такой как прамипексол и 7-ОНДРАТ.

Дофамин, прамипексол и 7-ОНДРАТ приводили к полному или почти полному подавлению моносинаптического рефлекса. Удивительно, но применение BP1.4979 в наномолярных концентрациях вместо дофамина или полных агонистов дофамина вызывает ингибирование такой же амплитуды, что и последние.

В другой серии экспериментов BP1.4979 дозозависимо ингибировал амплитуду постсинаптического ответа, измеренную на вентральном корешке спинного мозга после супралиминарной стимуляции дорсального корешка, и этот эффект предотвращался в

присутствии антагониста допамина D3. ВР 1.4096 (пример 107 WO 2007/148208), который сам по себе не производил никакого эффекта.

Таким образом, неожиданно оказалось, что ВР1.4979 полностью активен на модели этого заболевания, хотя он представляет собой частичный агонист D3-рецептора и антагонист D2-рецептора, что отличает его от средств, обычно применяемых при RLS.

Клинические исследования: эффективность ВР1.4979 при синдроме беспокойных ног (рандомизированное, двойное слепое, с параллельными группами, последовательное, плацебо-контролируемое, клиническое исследование)

Двойное слепое исследование было проведено на 29 пациентах. ВР1.4979 вводили в дозе 15 мг два раза в день в течение двух недель, и его эффект сравнивался с эффектом плацебо.

ВР1.4979 продемонстрировал значительную эффективность у пациентов с RLS по сравнению с плацебо, применяя индекс PLMS (периодические движения конечностей за час сна).

Индекс периодических движений конечностей значительно снизился после терапии ВР1.4979.

Это сравнивали с ротиготином, существующим эталонным соединением, применяемым при лечении RLS (Bogan et al Clinical Therapeutics/Volume 36, Number 3, 2014).

В работе Wu et al (2018), PLoS ONE 13(4): e0195473 сообщали об индексе PLMS при применении ротиготина.

Результаты показывают, что значение (снижение индекса PLMS), полученное с ВР1.4979 аналогично значению, указанному Wu et al. в группе ротиготина.

Это очень неожиданно, поскольку показывает, что ВР1.4979 оказывается столь же эффективным, как и полный агонист D3R и D2R при патологии RLS.

Кроме того, ни один пациент не сообщил о каких-либо симптомах, связанных с тошнотой, и эпизоды рвоты не имели места. Отсутствие этих побочных эффектов, обычно наблюдаемых при применении прамипексола, ропинирола и ротиготина, значительно улучшило соотношение польза/риск при лечении RLS с помощью ВР1.4979.

В заключение, клиническое исследование подтверждает интерес к частичному агонисту D3R при RLS.

Активность ВР1.4979 в модели компульсивного переедания у грызунов

Самкам крыс линии Sprague-Dawley (225–250 г) ежедневно в течение трех или более недель давали 12-часовой доступ к водному 10%-ному раствору сахарозы и лабораторному корму с последующей 12-часовой депривацией (т.е. ежедневный

периодический прием сахарозы и корма). Контрольные животные имели неограниченный доступ к раствору сахарозы и лабораторному корму. После такого режима у этих крыс с прерывистой диетой развивается переизбыток, и они вступают в состояние, напоминающее лекарственную зависимость по нескольким параметрам: увеличение суточного потребления сахарозы, поведение отмены, тяга и перекрестная сенсibilизация (N. M. Avena, P. Rada, and B. G. Hoebel, "Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake.," *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(1):20-39). В день эксперимента крысам вводили 0,3 и 1 мг/кг внутривентрикулярно ВР1.4979 или растворитель (n=8 на группу) за 30 мин до повторного введения сахарозы и корма, потребление которого впоследствии измеряли.

Отсутствие увеличения веса при отказе от курения у добровольцев, получавших ВР1.4979

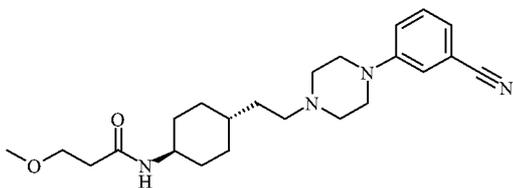
В двойном слепом клиническом исследовании здоровые курильщики должны были бросить курить, получая плацебо (n=55) или ВР1.4979 3 мг (n=52), 10 мг (n=53) или 15 мг (n=58) один раз в день.

Через двенадцать недель добровольцы, получавшие плацебо, набрали 1,0 кг, в то время как у тех, кто получал ВР1.4979, наблюдалось меньшее увеличение веса: 0,9 кг (соответственно, 0,5 кг) для группы, получавшей 3 мг (соответственно, 10 мг), или отсутствие увеличения веса (0,0 кг для группы, получавшей 15 мг).

Аналогичная тенденция наблюдалась еще через двенадцать недель после окончания лечения. По сравнению с весом до лечения добровольцы, получавшие плацебо, прибавили в весе 2,3 кг, в то время как у получавших ВР1.4979 наблюдали меньшее увеличение веса на 2,0 кг, 1,4 кг и 0,2 кг в группах, получавших 3 мг, 10 мг и 15 мг, соответственно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение ВР1.4979 формулы:



N-(4-{2-[4-(3-цианофенил)пиперазин-1-ил]этил}циклогексил)-3-метоксипропанамид

или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидраты, или гидратированные соли, или их полиморфные кристаллические структуры,

для применения в лечении или профилактике расстройств центральной нервной системы (CNS).

2. Соединение ВР1.4979 для применения по п. 1, в котором указанное расстройство выбрано из синдрома беспокойных ног (RLS), эссенциального тремора, компульсивного переедания и нейродегенеративных заболеваний.

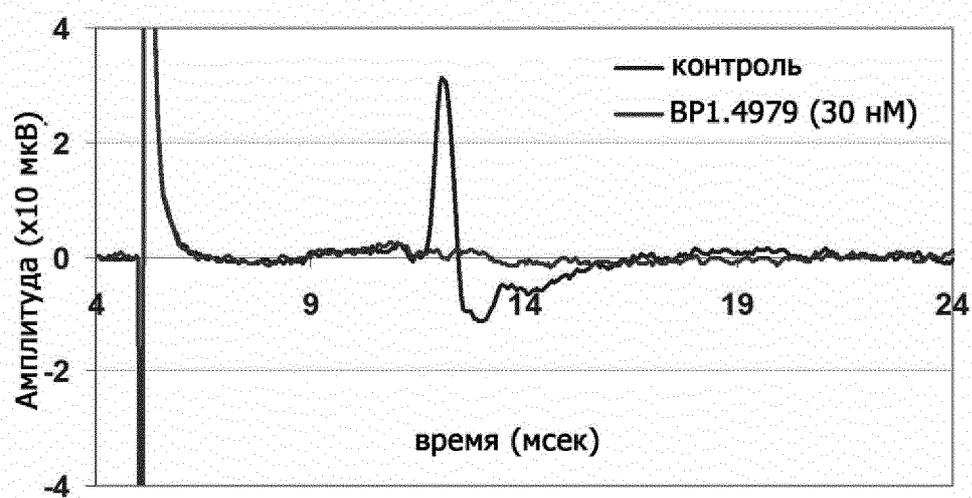
3. Соединение ВР1.4979 для применения по любому из предшествующих пунктов, в которых указанное расстройство представляет собой RLS.

4. Соединение ВР1.4979 для применения по любому из предшествующих пунктов, в которых указанное расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание.

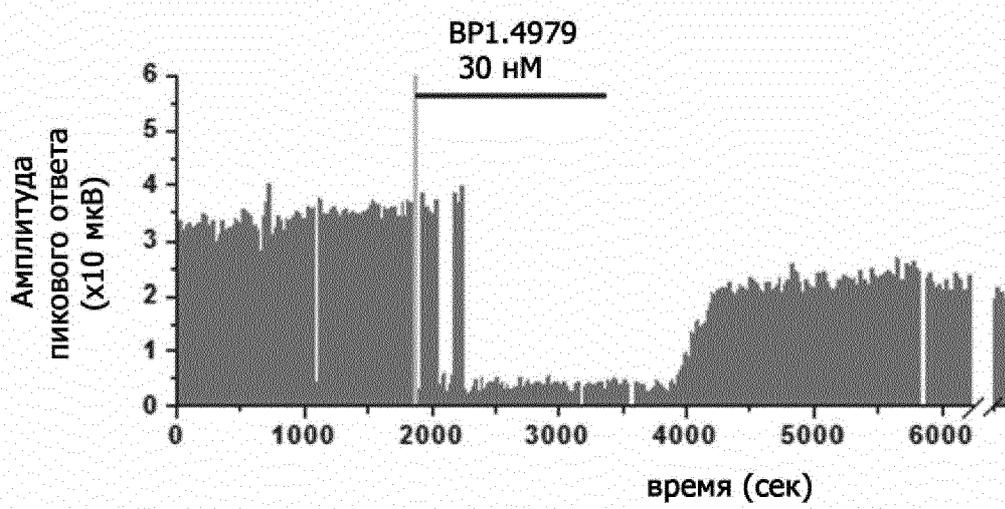
5. Соединение ВР1.4979 для применения по любому из п.п. 2-4, в которых указанное нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Паркинсона (PD), болезни Альцгеймера (AD) и болезни Гентингтона (HD).

6. Соединение ВР1.4979 для применения по любому из п.п. 1-2, в которых указанное расстройство представляет собой эссенциальный тремор.

7. Соединение ВР1.4979 для применения по любому из п.п. 1-2, в которых указанное расстройство представляет собой компульсивное переедание.



ФИГ. 1



Фиг. 2