

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293385 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.20

(22) Дата подачи заявки
2021.05.20

(51) Int. Cl. C07B 59/00 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

(54) ГАБОКСАДОЛ С ДЕЙТЕРИРОВАННЫМ КОЛЬЦОМ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

(31) 63/027,923; 63/027,953; 63/028,457;
63/028,472

(32) 2020.05.20; 2020.05.20; 2020.05.21;
2020.05.21

(33) US

(86) PCT/US2021/033315

(87) WO 2021/236876 2021.11.25

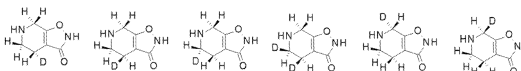
(88) 2022.01.06

(71) Заявитель:
СЕРТЕГО ТЕРАПЬЮТИКС ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Остен Павел, Болдуин Кристин,
Девита Роберт (US), Дежарден
Сэмюэл, Алберт Джеффри (CA)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлен кольцевой дейтерированный габоксадол. Кольцевой дейтерированный габоксадол является пригодным при лечении психических расстройств и более эффективным для такого лечения, чем недейтерированный габоксадол. Дейтерированный габоксадол является пригодным в комбинациях с другими соединениями для предоставления аддитивных и синергических эффектов при лечении пациентов. В конкретном варианте осуществления дейтерированный габоксадол представляет собой d6-габоксадол.



202293385

A1

A1

202293385

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576481EA/032

ГАБОКСАДОЛ С ДЕЙТЕРИРОВАННЫМ КОЛЬЦОМ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/027923, поданной 20 мая 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/027953, поданной 20 мая 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/028457, поданной 21 мая 2020 г., предварительной заявки на патент США № 63/028472, поданной 21 мая 2020 г., каждая из которых полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к способам и композициям для лечения психических расстройств с использованием эффективной дозы дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, такими как кетамин и/или литий, для объектов, нуждающихся в таком лечении, и относится к дейтерированному габоксадолу, синтезу дейтерированного габоксадола и композиций, содержащих дейтерированный габоксадол, для изготовления лекарственных препаратов, пригодных в терапии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] По данным Всемирной организации здравоохранения депрессия является основной причиной нарушения трудоспособности и ухудшения состояния здоровья в мире, затрагивая более 300 миллионов человек во всем мире и ежегодно обходясь глобальной экономике по оценкам в 1 триллион долларов в виде потери производительности. По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), только в США 20-25% всех взрослых в возрасте 18 лет и старше и 10,9% молодых людей в возрасте 18-25 лет переживают, по меньшей мере, один эпизод большого депрессивного расстройства каждый год. Без лечения психические заболевания, такие как большое депрессивное расстройство, являются основной причиной суицида в США, который ежегодно уносит жизни более 47000 американцев, или один человек умирает в результате суицида каждые 11 минут (Shepard et al., Suicide Life Threat Behav. (2016) 46(3):352-62.). По оценкам, на каждые 25 попыток суицида приходится один суицид, что означает, что каждый год по оценкам четверть миллиона человек переживают суицид. Следовательно, существует острая неудовлетворенная потребность в лекарственных препаратах для лечения психических расстройств, таких как суицидальная идеация и терапевтически резистентная депрессия (ТРД).

[0004] Психические расстройства распространены во всем мире и в Соединенных Штатах: по оценкам, почти каждый пятый взрослый американец страдает психическим заболеванием (более 50 миллионов в 2019 г.), при этом самая высокая распространенность психических заболеваний наблюдается среди женщин и молодых людей в возрасте 18-25

лет, включая (в алфавитном порядке) агорафобию, нервную анорексию, любое тревожное расстройство, синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), расстройство аутистического спектра (РАС), компульсивное переедание, биполярное расстройство, пограничное расстройство личности, нервную булимию, деменцию, расстройства пищевого поведения, генерализованное тревожное расстройство, большое депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), паническое расстройство, стойкое депрессивное расстройство (дистимическое расстройство), расстройства личности, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), послеродовую депрессию, шизофрению, социальное тревожное расстройство, социальные и другие специфические фобии и терапевтически резистентную депрессию (ТРД). Широко наблюдается, что психофармакологические средства, используемые для лечения психических расстройств, обладают только незначительной эффективностью и значительными побочными эффектами. Следовательно, существует острая неудовлетворенная потребность в лекарственных препаратах для лечения психических расстройств.

[0005] Габоксадол, также называемый как габоксадол или THIP (4,5,6,7-тетрагидроизооксазол(5,4-с)пиридин-3-ол; $C_6H_8N_2O_2$; Cas номер: 64603-91-4; PubChem CID: 3448) представляет собой селективный агонист ГАМК_A-рецепторов с предпочтением содержащих δ -субъединицу ГАМК_A-рецепторов. В начале 1980-х годов габоксадол был предметом серии пилотных исследований, в которых проверялась его эффективность в качестве анальгетика и анксиолитика, также как лечение поздней дискинезии, болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера (Mohr, Bruno et al. Clin Neuropharmacol. 1986; 9(3):257-63) и мышечной спастичности. В 1990-х годах габоксадол перешел на позднюю стадию разработки для лечения бессонницы. Разработка была прекращена после того, как соединение не показало значительного влияния на засыпание и поддержание сна в трехмесячном исследовании эффективности (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00209963). Способы лечения депрессии с помощью габоксадола раскрыты в WO 2004112786, которая включена в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

[0006] Было проведено клиническое исследование для изучения эффективности габоксадола при лечении симптомов синдрома Ангельмана (нарушение развития) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02996305) (Cogram, Deacon et al. 2019). Патентные заявки по родственным объектам включают патент США № 9744159, опубликованную заявку на патент США № 2017/348232 и международную патентную заявку ВОИС WO2017015049, содержание которых включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

[0007] В клиническом исследовании, проведенном Лундбеком, опубликованном на ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00807248, лечению подвергались 490 пациентов ежедневными пероральными дозами эсциталопрама (20 мг) и габоксадола (5 мг или 10 мг). Исследование показало, что пероральный прием габоксадола в таком количестве не дает дополнительных преимуществ по сравнению с эсциталопрамом отдельно при

лечении пациентов с тяжелым большим депрессивным расстройством. Отчет об этом исследовании можно найти в Kasper et al (2012) *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012 Jul;15(6):715-25. В исследовании не проверялось влияние габоксадола отдельно.

[0008] Габоксадол (4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[5,4-с]пиридин-3-ол) (THIP)) также описан в патентах EP № 0000338, EP 0840601, EP1641456, патентах США № 4278676, 4362731, 4353910 и WO 2005/094820, содержание которых включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

[0009] Эффекты дейтерирования описаны в (Harbeson and Tung, 2014; Perrin and Dong, 2007; Perrin et al., 2005; Turowski et al., 2003). Изотопные эффекты связывания могут вносить положительный или отрицательный вклад в измеряемый кинетический изотопный эффект дейтерия (КИЭ) (Schramm, 2007; Schwartz and Schramm, 2009). Эти изменения КИЭ в первую очередь связаны с увеличением энергии, необходимой для разрыва ковалентной связи углерод-дейтерий (C-D), по сравнению с энергией, необходимой для разрыва связи углерод-водород (C-H). Первичный КИЭ может быть выражен как kH/kD , соотношение скорости расщепления связи C-H и C-D (Harbeson and Tung, 2014). Такой эффект КИЭ можно ожидать, например, при метаболизме лекарственных средств цитохромом P450s (CYPs) (Meunier et al., 2004). Габоксадол не метаболизируется CYPs, и большая часть (84-93%) лекарственного средства выводится с мочой в виде неизмененного, неметаболизированного лекарственного средства и конъюгата глюкуроновой кислоты (Schultz et al., 1981).

[0010] Цитирование ссылки, включая публикации, патенты и патентные заявки, в настоящем описании не должно толковаться как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники настоящего изобретения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Для лечения психических расстройств путем введения соединений пациентам, нуждающимся в терапии, требуются соединения, которые являются пригодными для получения благоприятных ответов у пациентов. Использование дейтерированного габоксадола удовлетворяет эту потребность, обеспечивая соединение, которое вызывает более быстродействующий ответ в головном мозге пациентов по сравнению с недейтерированным габоксадолом. Дейтерированный габоксадол можно вводить пациентам вместе с дополнительными соединениями для обеспечения аддитивных или синергических ответов у пациентов.

[0012] Настоящее изобретение предоставляет габоксадол, который имеет дейтерий, присутствующий в положениях углерода кольца тетрагидропиридинового кольца молекулы. Дейтерированный в углеродном кольце d2-габоксадол 7,7 и d6-габоксадол, как показано в настоящем описании, вызывают более высокие уровни активации головного мозга в определенных областях мозга, представляющих интерес, чем эквивалентные дозы недейтерированного габоксадола, как измерено в исследованиях активации всего головного мозга у мышей, таким образом указывая в первый раз, что дейтерированный в углеродном кольце габоксадол может быть превосходным средством для лечения

психических расстройств.

[0013] Настоящее раскрытие, как показано в Примерах, описывает, что введение дейтерированного габоксадола является более фармакологически эффективным лечением, чем эквивалентная доза габоксадола, и вызывает широкий паттерн активации головного мозга, который очень похож на кетамин, в более низких дозах, чем габоксадол, с некоторыми ключевыми различиями, которые, как предполагается, связаны с лучшим профилем безопасности габоксадола.

[0014] Кроме того, как показано в нижеприведенных Примерах, визуализация головного мозга у мышей также показывает аддитивные и синергические эффекты между габоксадолом и кетамином, предполагая, что, хотя лекарственные средства действуют на очень различные молекулярные мишени, их последующий эффект приводит к общему механизму, основанному на цепи головного мозга.

[0015] В целях описания настоящей заявки термины «габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце» и «дейтерированный габоксадол» и «дейтерированное соединение габоксадола» используются взаимозаменяемо для обозначения форм габоксадола, обогащенных дейтерием, превышающих встречающееся в природе содержание дейтерия (т. е. дейтерий встречается вместо водорода во всех молекулах в природе приблизительно в количестве 0,0156%, естественном содержании дейтерия) и имеет атомы дейтерия в одном или более положениях углерода в кольце тетрагидропиридинового кольца габоксадола (т. е. положений 4, 5 и 7). Ниже описаны отдельные формы дейтерированного габоксадола, включая формы, содержащие от 1 до 6 атомов дейтерия. В конкретном варианте осуществления габоксадолы с дейтерированными углеродами в кольце настоящего изобретения синтезируют так, чтобы включить дейтерий в одном или более из 6 водородных положений, связанных с атомами углерода кольца тетрагидропиридинового кольца габоксадола, например, любым из способов, предоставленным в настоящем описании, или с использованием методов, известных в данной области техники.

[0016] В одном аспекте изобретение предоставляет способы лечения психического расстройства путем введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли, в конкретном варианте осуществления введение от приблизительно 1 мг до приблизительно 300 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0017] Варианты осуществления терапевтических аспектов данного изобретения включают способ лечения, включающий введение дейтерированного габоксадола. Используемые в настоящем описании «лечение» и «терапия» могут быть взаимозаменяемыми. Курс терапии может включать первое введение дейтерированного габоксадола и дополнительное введение или множество дополнительных введений дейтерированного габоксадола. В этом типе курса терапии, используемом в настоящем описании, первоначальное введение может называться предшествующим введением и

дополнительное введение(я) может называться последующим введением(ями). Используемые в настоящем описании «первое введение», или «первоначальное введение», или «предшествующее введение» могут использоваться взаимозаменяемо и также могут упоминаться как «предшествующее введение», когда предполагается последующее введение. В настоящем описании «дополнительное введение» или «последующее введение» могут использоваться взаимозаменяемо.

[0018] Конкретный вариант осуществления изобретения предоставляет способы лечения психического расстройства (в конкретном варианте осуществления снижение риска суицида и/или лечение депрессии, например, достижение быстрого облегчения депрессии или одного или более симптомов депрессии), включающие введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли, достаточного для лечения психического расстройства, для снижения риска суицида и/или для лечения депрессии (например, путем достижения облегчения одного или более симптомов депрессии). Дейтерированный габоксадол настоящего изобретения можно вводить отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами.

[0019] Конкретный вариант осуществления изобретения представляет собой способ лечения психического расстройства (в конкретном варианте осуществления снижение риска суицида и/или лечение депрессии, например, достижение быстрого облегчения депрессии или одного или более симптомов депрессии), включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, однократной дозы лечения от приблизительно 1 мг до приблизительно 300 мг, и предпочтительно от 1 мг до приблизительно 200 мг, и более предпочтительно от 50 мг до 100 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли, в котором лечение предоставляет улучшение состояния пациента в пределах 1 дня.

[0020] В конкретном варианте осуществления способ лечения заключается в достижении быстрого облегчения или быстрого наступления эффекта лечения психического расстройства, например, одного или более симптомов психического расстройства, в котором быстрое облегчение, быстрое улучшение или быстрое начало эффекта лечения представляет собой облегчение или начало эффекта лечения в течение 24 часов, или 12 часов, или 6 часов, или 2 часов после введения пациенту дейтерированного габоксадола.

[0021] В конкретном варианте осуществления способ лечения включает проведение первоначального введения дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно дополнительное введение(я) дейтерированного габоксадола, в котором дополнительное последующее введение осуществляют в течение приблизительно 12 часов непосредственно после предшествующего, первоначального введения, предпочтительно в течение приблизительно 6 часов и наиболее предпочтительно в течение приблизительно 180 минут после первоначального введения. Необязательное второе введение, иногда называемое

последующим введением, может быть осуществлено, если клинический тест пациента демонстрирует недостаточный ответ через 160 минут непосредственно после первого введения. В одном варианте осуществления недостаточный ответ представляет собой увеличение плотности мощности ЭЭГ менее чем на 30% в момент времени приблизительно через 160 минут после первого введения. Плотность мощности ЭЭГ предпочтительно рассчитывается в диапазоне 4,75-8,0 Гц. В качестве альтернативы недостаточным ответом может быть увеличение плоскостного градиентометра МЭГ всей головы менее +3 в комбинированной дельта-, тета- и альфа-активности в момент времени приблизительно через 160 минут после первого введения. Дополнительное введение включает дейтерированный габоксадол до остатка от максимальной общей первой дозы 200-300 мг. Недостаточный ответ может также означать невозможность достижения определенного уровня габоксадола в крови.

[0022] В определенных вариантах осуществления способ лечения включает проведение первоначального введения дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно проведение дополнительного введения(й) недейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли в течение приблизительно 12 часов непосредственно после первоначального введения дейтерированного габоксадола, предпочтительно в течение приблизительно 6 часов и наиболее предпочтительно в течение приблизительно 180 минут после первоначального введения, если отмечен недостаточный ответ.

[0023] В определенных вариантах осуществления способ лечения включает проведение первоначального введения габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли и необязательно проведение дополнительного введения(й) дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли в течение приблизительно 12 часов непосредственно после первоначального введения габоксадола, если отмечен недостаточный ответ.

[0024] В конкретном варианте осуществления предоставлен способ снижения неминуемого риска суицида у пациента, страдающего острым суицидальным поведением, включающий введение пациенту однократной дозы от 10 до 200 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в котором доза снижает частоту возникновения суицидальной идеации в течение приблизительно 24 часов после введения.

[0025] В конкретном варианте осуществления предоставлен способ лечения психического расстройства, например, снижения риска суицида или достижения быстрого облегчения депрессии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, первой фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемую соль, и второй фармацевтической композиции, содержащей кетамин, SAGE-217, тиагабин, клозапин и/или габоксадол и их фармацевтически приемлемые соли. Вторую фармацевтическую композицию можно вводить параллельно, одновременно или последовательно.

[0026] В определенных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол и кетамин каждый предоставлен в синергической дозе, и их можно вводить параллельно, одновременно или последовательно и в одинаковых или отдельных фармацевтических композициях.

[0027] Конкретный вариант осуществления изобретения представляет собой терапию для снижения риска суицида и/или лечения депрессии, например, для достижения быстрого облегчения депрессии или одного или более симптомов депрессии, включающую проведение первого введения дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в количестве, достаточном для снижения риска суицида и/или для лечения депрессии, например, для быстрого облегчения симптомов депрессии, и необязательно проведение дополнительного введения(й) дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли в течение менее приблизительно 6 часов непосредственно после первого введения, и если у пациента возникает рецидив риска суицида и/или депрессивных симптомов, проведение дополнительного введения(й).

[0028] В определенных вариантах осуществления первое введение включает введение габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительное введение(я) включает введение дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0029] В определенных вариантах осуществления первое введение включает введение дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительное введение(я) включает введение габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0030] В определенных вариантах осуществления одно или более дополнительных введений проводят через 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней после первого введения.

[0031] В определенных вариантах осуществления необязательное второе или дополнительное введение проводят, если неврологический тест пациента демонстрирует недостаточный ответ в течение приблизительно 180 минут непосредственно после первого введения.

[0032] В определенных вариантах осуществления недостаточный ответ представляет собой увеличение плотности мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем в течение приблизительно 180 минут после первого введения или увеличение плоскостного градиентометра магнитоэнцефалограммы (МЭГ) всей головы менее чем на +3 в комбинированной дельта-, тета- и альфа-активности в течение приблизительно через 180 минут после первого введения.

[0033] В определенных вариантах осуществления плотность мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) рассчитывается в диапазоне 0,25-8,0 Гц или в диапазоне 4,75-8,0 Гц.

[0034] В определенных вариантах осуществления плотность мощности

электроэнцефалограммы (ЭЭГ) рассчитывается в сигма (11,5-15,0 Гц), бета-1 (15,5-20,0 Гц), бета-2 (20,5-25,0 Гц) или бета-3 (25,5-32,0 Гц) диапазоне.

[0035] В определенных вариантах осуществления необязательное второе или дополнительное введение(я) дейтерированного габоксадола, габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли проводят, если неврологический тест пациента демонстрирует недостаточный ответ в течение приблизительно 30, приблизительно 60, приблизительно 90 или приблизительно 120 минут непосредственно после первого введения.

[0036] В определенных вариантах осуществления недостаточный ответ представляет собой увеличение плотности мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем в течение приблизительно 180 минут после первого введения или увеличение плоскостного градиентометра магнитоэнцефалограммы (МЭГ) всей головы менее чем на +3 в комбинированной дельта-, тета- и альфа-активности в течение через приблизительно 30, приблизительно 60, приблизительно 90 или приблизительно 120 минут после первого введения.

[0037] В определенных вариантах осуществления способ предоставляет улучшение, по меньшей мере, одного симптома риска суицида, в котором симптом может представлять собой, но не ограничиваясь ими, суицидальную идеацию, острое суицидальное поведение, повторяющиеся мысли о смерти, действие(я), направленное на суицид, попытку(и) суицида, риск самоповреждения и/или терапевтически резистентную депрессию.

[0038] В определенных вариантах осуществления пациент ранее не лечился, или в настоящее время не лечится, или не реагирует на антидепрессивное лечение.

[0039] В определенных вариантах осуществления первое и/или дополнительное введение включает от приблизительно 1 мг до приблизительно 300 мг, предпочтительно от приблизительно 1 мг до приблизительно 200 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0040] В определенных вариантах осуществления первое и/или дополнительное введение включает от приблизительно 1 мг до приблизительно 300 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0041] В определенных вариантах осуществления первое и/или дополнительное введение включает от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0042] В определенных вариантах осуществления первое и/или дополнительное введение включает от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0043] В определенных вариантах осуществления первое и/или дополнительное введение включает приблизительно 50 мг, 75 мг или 100 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0044] В определенных вариантах осуществления первое и/или дополнительное

введение представляет собой пероральную лекарственную форму. В определенных вариантах осуществления пероральная лекарственная форма представляет собой перорально распадающуюся форму.

[0045] В определенных вариантах осуществления первое и/или дополнительное введение осуществляют интраназально.

[0046] В определенных вариантах осуществления $T_{\max}$ дейтерированного габоксадола в плазме достигается в течение 45 минут после первого введения.

[0047] В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает дополнительное введение пациенту до, после или одновременно с первым введением любого одного из: лития, кетамина, AXS-05 (фиксированной комбинации декстрометорфана и бупропиона), SAGE-217, аллопрегнанолон, ганаксолон, альфадолон, альфаксолон, гидроксидон, минаксолон, прегнанолон, ренанолон, AV-101 (L-4-хлоркинуренин), рапастинел (GLYX-13), MGS0039, LY-341495, MK-801 (дизоцилпин), Ro 25-6981, рисленемдаза (CERC-301, MK-0657), апимостинел (NRX-1074), ланицемин (AZD6765), траксопродил (CP-101606), (2R,6R)-гидроксиноркетамин, декоглурант (INN) (RG1578, RO4995819), мемантин, тиагабин, клозапин и этилового эфира [2-амино-4-(2,4,6-триметилбензиламино)фенил]карбаминовой кислоты (AA29504) и фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных.

[0048] В определенных вариантах осуществления терапия включает введение в комбинации дозы дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли вместе с дозой второго фармацевтического агента, в которой доза дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 20 мг или менее и эффект комбинации является аддитивным или синергическим по отношению к введению агентов отдельно, а не в комбинации.

[0049] В определенных вариантах осуществления терапия включает одновременное введение синергической дозы дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли вместе с синергической дозой кетамина, в которой синергическая доза дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 20 мг или менее и синергическая доза кетамина составляет приблизительно 10 мг или менее.

[0050] В определенных вариантах осуществления синергическая доза дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 20 мг, приблизительно 19 мг, приблизительно 18 мг, приблизительно 17 мг, приблизительно 16 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 14 мг, приблизительно 13 мг, приблизительно 12 мг, приблизительно 11 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 1 мг или менее.

[0051] В определенных вариантах осуществления синергическая доза кетамина

составляет приблизительно 10 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 1 мг или менее приблизительно 1 мг.

[0052] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлено применение дейтерированного габоксадола отдельно для изготовления лекарственного препарата для лечения психического расстройства, включая, но не ограничиваясь ими, снижение риска суицида у пациента с риском суицида, терапевтически резистентную депрессию и/или быстрое облегчение симптомов депрессии.

[0053] Аспект данного изобретения включает способы и композиции, в которых дейтерированный габоксадол может действовать синергически с литием, усиливая действие лития на сигнальную активность головного мозга. В частности, считается, что комбинация нестандартного диапазона доз лития (например, <600 мг в день) с дейтерированным габоксадолом снижает количество лития, необходимое для лечения психических расстройств, таких как биполярное расстройство (как при острой мании, так и при длительной поддержке), депрессия, терапевтически резистентная депрессия и суицидальное поведение потенциально без вышеупомянутых побочных эффектов, особенно хронических побочных эффектов, таких как нефротоксичность и хроническая болезнь почек. Таким образом, совместное введение дейтерированного габоксадола и нестандартной дозы лития снижает риски побочных эффектов и, как ожидается, облегчает контроль биполярного расстройства и других психических расстройств, поддающихся лечению литием. Кроме того, также считается, что стандартный диапазон доз лития (например, от 600 мг до 1800 мг при максимальной суточной дозе 2400 мг) синергизирует или в определенных вариантах осуществления действует аддитивно в отношении дейтерированного габоксадола, что указывает на то, что добавление дейтерированного габоксадола к стандартной дозе лития может оказаться пригодным для усиления ответа на литий у резистентных к лечению пациентов, которые изначально не реагируют на стандартную монотерапию литием.

[0054] В аспекте данного изобретения синергическая комбинация включает дейтерированный габоксадол и литий или фармацевтически приемлемую соль одного или обоих их соединений.

[0055] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлена синергическая комбинация в фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный габоксадол, другое соединение, такое как литий, или фармацевтически приемлемую соль одного или обоих их соединений и фармацевтически приемлемый носитель.

[0056] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлена синергическая комбинация, которая представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую дейтерированный габоксадол или его фармацевтически

приемлемую соль, и вторую фармацевтическую композицию, содержащую литий или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[0057] В определенных вариантах осуществления, в которых дейтерированный габоксадол и литий вводят в комбинации, литий вводят в нестандартной дозе, которая при ежедневном введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, является неэффективной для лечения биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения.

[0058] В определенных вариантах осуществления, в которых дейтерированный габоксадол и литий вводят в комбинации, литий вводят в нестандартной дозе, которая при ежедневном введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, является ниже рекомендуемой с медицинской точки зрения дозы для лечения биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения.

[0059] В определенных вариантах осуществления, в которых дейтерированный габоксадол и литий вводят в комбинации, литий вводят в дозе, эквивалентной нестандартной дозе лития для животных, которая является неэффективной для активации передачи сигналов c-fos в головном мозге модели животного, как измерено с помощью фармакологического картирования.

[0060] В ходе доклинических исследований диапазон нестандартных доз лития для человека может быть установлен и дифференцирован от диапазона стандартных доз, например, путем картирования индуцированной литием активации головного мозга, представленной визуализацией индукции немедленного раннего гена (НРГ) c-fos, у животного, такого как мышь или крыса, или путем регистрации индуцированных литием изменений в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) животного.

[0061] В определенных вариантах осуществления этого аспекта нестандартная доза лития находится в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 600 мг карбоната лития в день.

[0062] В определенных вариантах осуществления этого аспекта дейтерированный габоксадол вводят в дозе для человека, которая при введении животному, такому как мышь или крыса, в дозе, эквивалентной для животного (AED), не вызывает или вызывает только низкую или умеренную индукцию активности c-fos в головном мозге, как измерено с помощью фармакологического картирования. В конкретном варианте осуществления на низкую индукцию активности c-fos в головном мозге указывает активация от одной до двух полей коры головного мозга, таких как передняя поясная кора (ППК) и ретроспленальная кора (РСК), и/или от одной до трех подкорковых областей, таких как ядро ложа терминальной полоски (BST), центральная миндалина (ЦМ) и голубое пятно (ГП). В конкретном варианте осуществления на умеренную индукцию активности c-fos в головном мозге указывает активация от трех до шести полей коры головного мозга, таких как ППК, РСК, вкусовая (GU), висцеральная (VISC), слуховая (AUD) и зрительная (VIS) кора и/или от четырех до шести подкорковых областей, таких как BST, ЦМ, ГП, ядро воссоединения (RE), ромбовидное ядро (RH) и центральное

медиальное ядро (СМ) таламуса.

[0063] В определенных вариантах осуществления этого аспекта вводимая доза дейтерированного габоксадола находится в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 15 до приблизительно 30 мг или от приблизительно 30 до приблизительно 300 мг дейтерированного габоксадола в день для взрослого человека.

[0064] В определенных вариантах осуществления этого аспекта литий вводят в стандартной дозе лития.

[0065] В определенных вариантах осуществления этого аспекта стандартный диапазон доз лития находится в диапазоне от приблизительно 600 до приблизительно 1800 мг, при максимальной суточной дозе 2400 мг карбоната лития в день для взрослого человека.

[0066] В определенных вариантах осуществления этого аспекта дейтерированный габоксадол вводят в виде дозы, которая при введении животному, такому как мышь или крыса, в дозе, эквивалентной для животного (AED), вызывает сильную индукцию активности c-fos в головном мозге. В конкретном варианте осуществления на сильную индукцию активности c-fos в головном мозге указывает активация более 6 полей коры головного мозга, таких как ППК, РСК, GU, VISC, AUD, VIS, моторная (МО), агранулярная инсулярная (AI), соматосенсорная (CC), прелимбическая (PL) и инфраламбическая (ILA), теменная (PTL), височная ассоциативная (TEa), екторинальная (ECT), энторинальная (ENT), периринальная (PERI) и пириформная (PIR) кора и клаустрем (CLA) и/или более 6 подкорковых областей, таких как BST, ЦМ, ГП, RE, RH, CM, область CA1 гиппокампа, кортикальная миндалина (KM), базолатеральная и базомедиальная миндалина (БЛМ и БММ), медиальная миндалина (ММ), вентральное постеромедиальное ядро таламуса (ВПМ), субпарафасцикулярное ядро (СПФ), медиальный коленчатый комплекс (МК), супраколенчатое ядро (СКЯ), паравентрикулярное ядро гипоталамуса (ПВЯ), дорсомедиальное ядро гипоталамуса (ДМЯ), туберомамиллярное ядро (ТМ), парасубталамическое ядро (ПСТЯ) и субталамическое ядро (СТЯ), парабрахияльное ядро и ядро солитарного тракта (ЯСТ).

[0067] В определенных вариантах осуществления этого аспекта количества лития и дейтерированного габоксадола, вводимые ежедневно объекту, нуждающемуся в таком лечении, являются синергически эффективными для индукции передачи сигналов НРГ c-fos, по меньшей мере, в одной области коры головного мозга объекта, выбранной из группы, состоящей из двигательной (МО), вкусовой (GU), висцеральной (VISC), агранулярной инсулярной (AI), соматосенсорной (CC), слуховой, зрительной (VIS), слуховой (AUD), прелимбической (PL) и инфраламбической (ILA), ретроспленальной (РСК), теменной (PTL), височной ассоциативной (TEa), екторинальной (ECT), энторинальной (ENT), периринальной (PERI), пириформной (PIR) и передней поясной (ППК) коры и клаустрема (CLA).

[0068] В определенных вариантах осуществления этого аспекта количества лития и

дейтерированного габоксадола, вводимые ежедневно объекту, нуждающемуся в таком лечении, являются синергически эффективными для индукции передачи сигналов НРГ *s-fos*, по меньшей мере, в двух областях коры головного мозга объекта, выбранных из группы, состоящей из двигательной (МО), вкусовой (GU), висцеральной (VISC), агранулярной инсулярной (AI), соматосенсорной (CC), слуховой, зрительной (VIS), слуховой (AUD), прелимбической (PL) и инфралимбической (ILA), ретроспленальной (PCK), теменной (PTL), височной ассоциативной (TEa), екторинальной (ECT), энторинальной (ENT), периринальной (PERI), пириформной (PIR) и передней поясной (ППК) коры и клауструма (CLA).

[0069] В определенных вариантах осуществления этого аспекта количества лития и дейтерированного габоксадола, вводимые ежедневно объекту, нуждающемуся в таком лечении, являются синергически эффективными для индукции передачи сигналов НРГ *s-fos*, по меньшей мере, в трех областях коры головного мозга объекта, выбранных из группы, состоящей из двигательной (МО), вкусовой (GU), висцеральной (VISC), агранулярной инсулярной (AI), соматосенсорной (CC), слуховой, зрительной (VIS), слуховой (AUD), прелимбической (PL) и инфралимбической (ILA), ретроспленальной (PCK), теменной (PTL), височной ассоциативной (TEa), екторинальной (ECT), энторинальной (ENT), периринальной (PERI), пириформной (PIR) и передней поясной (ППК) коры и клауструма (CLA).

[0070] В определенных вариантах осуществления этого аспекта количества лития и дейтерированного габоксадола, вводимые ежедневно объекту, нуждающемуся в таком лечении, являются синергически эффективными для индукции передачи сигналов НРГ *s-fos*, по меньшей мере, в одной подкорковой области головного мозга объекта, выбранной из группы, состоящей из области CA1 гиппокампа, ядра ложа терминальной полоски (BST), центральной миндалины (ЦМ), кортикальной миндалины (КМ), базолатеральной и базомедиальной миндалины (БЛМ и БММ), медиальной миндалины (ММ), вентрального постеромедиального ядра таламуса (ВПМ), субпарафасцикулярного ядра (СПФ), медиального коленчатого комплекса (МК), супраколенчатого ядра (СКЯ), ядра воссоединения (RE), ромбовидного ядра (RH) и центрального медиального ядра (СМ) таламуса, паравентрикулярного гипоталамического ядра (ПВЯ), дорсомедиального ядра гипоталамуса (ДМЯ), туберомаммилярного ядра (ТМ), парасубталамического ядра (ПСТЯ) и субталамического ядра (СТЯ), парабрахияльного ядра, голубого пятна (ГП) и ядра солитарного тракта (ЯСТ).

[0071] В определенных вариантах осуществления этого аспекта количества лития и дейтерированного габоксадола, вводимые ежедневно объекту, нуждающемуся в таком лечении, являются синергически эффективными для индукции передачи сигналов НРГ *s-fos*, по меньшей мере, в двух подкорковых областях головного мозга объекта, выбранных из группы, состоящей из области CA1 гиппокампа, ядра ложа терминальной полоски (BST), центральной миндалины (ЦМ), кортикальной миндалины (КМ), базолатеральной и базомедиальной миндалины (БЛМ и БММ), медиальной миндалины (ММ), вентрального

постеромедиального ядра таламуса (ВПМ), субпарафасцикулярного ядра (СПФ), медиального коленчатого комплекса (МК), супраколенчатого ядра (СКЯ), ядра воссоединения (RE), ромбовидного ядра (RH) и центрального медиального ядра (СМ) таламуса, паравентрикулярного гипоталамического ядра (ПВЯ), дорсомедиального ядра гипоталамуса (ДМЯ), туберомаммилярного ядра (ТМ), парасубталамического ядра (ПСТЯ) и субталамического ядра (СТЯ), парабрахияльного ядра, голубого пятна (ГП) и ядра солитарного тракта (ЯСТ).

[0072] В определенных вариантах осуществления этого аспекта количества лития и дейтерированного габоксадола, вводимые ежедневно объекту, нуждающемуся в таком лечении, являются синергически эффективными для индукции передачи сигналов НРГ c-fos, по меньшей мере, в трех подкорковых областях головного мозга объекта, выбранных из группы, состоящей из области CA1 гиппокампа, ядра ложа терминальной полоски (BST), центральной миндалины (ЦМ), кортикальной миндалины (КМ), базолатеральной и базомедиальной миндалины (БЛМ и БММ), медиальной миндалины (ММ), вентрального постеромедиального ядра таламуса (ВПМ), субпарафасцикулярного ядра (СПФ), медиального коленчатого комплекса (МК), супраколенчатого ядра (СКЯ), ядра воссоединения (RE), ромбовидного ядра (RH) и центрального медиального ядра (СМ) таламуса, паравентрикулярного гипоталамического ядра (ПВЯ), дорсомедиального ядра гипоталамуса (ДМЯ), туберомаммилярного ядра (ТМ), парасубталамического ядра (ПСТЯ) и субталамического ядра (СТЯ), парабрахияльного ядра, голубого пятна (ГП) и ядра солитарного тракта (ЯСТ).

[0073] В определенных вариантах осуществления этого аспекта количество дейтерированного габоксадола и другого соединения, такого как литий, при ежедневном введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, является синергически эффективным для лечения психического расстройства объекта, выбранного из группы, состоящей из биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии и суицидального поведения.

[0074] В определенных вариантах осуществления этого аспекта лечение психического расстройства объекта является эффективным для улучшения оценки, по меньшей мере, по одной психиатрической оценочной шкале, характерной для биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения.

[0075] В определенных вариантах осуществления этого аспекта дейтерированный габоксадол и другое соединение, такое как литий, при введении объекту с диагнозом депрессия являются синергически эффективными в отношении повышения оценки объекта по Шкале Монтгомери - Асберга для оценки депрессии (MADRS).

[0076] В определенных вариантах осуществления этого аспекта дейтерированный габоксадол и другое соединение, такое как литий, при введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, являются синергически эффективными в отношении повышения оценки, по меньшей мере, по одной психиатрической оценочной шкале, характерной для

биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения.

[0077] В определенных вариантах осуществления этого аспекта дейтерированный габоксадол и другое соединение, такое как литий, при введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, являются синергически эффективными в отношении повышения оценки, по меньшей мере, по двум психиатрическим оценочным шкалам, характерным для биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения.

[0078] В определенных вариантах осуществления этого аспекта дейтерированный габоксадол и другое соединение, такое как литий, при введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, являются синергически эффективными в отношении повышения оценки, по меньшей мере, по трем психиатрическим оценочным шкалам, характерным для биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения.

[0079] В определенных вариантах осуществления этого аспекта литий при ежедневном введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, находится в количестве, достаточном для поддержания уровня лития в сыворотке в диапазоне от приблизительно 0,2 до приблизительно 1,2 ммоль/л.

[0080] В определенных вариантах осуществления этого аспекта литий при ежедневном введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, находится в количестве, достаточном для поддержания уровня лития в сыворотке объекта в диапазоне от приблизительно 0,4 до приблизительно 0,8 ммоль/л.

[0081] В другом аспекте данного изобретения раскрыта фармацевтическая композиция, которая содержит любой один из предшествующих вариантов осуществления синергической комбинации лития и дейтерированного габоксадола.

[0082] В определенных вариантах осуществления этого аспекта фармацевтическая композиция находится в форме одиночной таблетки для перорального приема.

[0083] В определенных вариантах осуществления этого аспекта фармацевтическая композиция находится в форме состава с контролируемым высвобождением.

[0084] В определенных вариантах осуществления этого аспекта фармацевтическая композиция находится в форме лекарственного состава для перорального приема.

[0085] В определенных вариантах осуществления этого аспекта фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или более инертных фармацевтически приемлемых эксципиентов.

[0086] В определенных вариантах осуществления этого аспекта фармацевтическая композиция находится в форме однократной единицы дозы, имеющей отдельные отсеки для лития и дейтерированного габоксадола или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений.

[0087] В другом аспекте раскрыт набор, который содержит любую одну из

предшествующих фармацевтических композиций.

[0088] В другом аспекте раскрыт способ лечения объекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение любого одного из предшествующих вариантов осуществления синергической комбинации лития и дейтерированного габоксадола.

[0089] В определенных вариантах осуществления этого аспекта у объекта диагностировано психическое расстройство.

[0090] В определенных вариантах осуществления этого аспекта психическое расстройство выбирают из биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения.

[0091] В определенных вариантах осуществления этого аспекта комбинация сокращает, по меньшей мере, один нежелательный побочный эффект, выбранный из группы, состоящей из нефротоксичности, нефрогенного несахарного диабета, хронического заболевания почек, диареи, тремора рук, повышенной жажды, учащенного мочеиспускания, рвоты, увеличения массы тела, нарушения памяти, плохой концентрации, сонливости, мышечной слабости, выпадения волос, акне и пониженной функции щитовидной железы.

[0092] В определенных вариантах осуществления этого аспекта комбинация сокращает, по меньшей мере, два нежелательных побочных эффекта, выбранных из группы, состоящей из нефротоксичности, нефрогенного несахарного диабета, хронического заболевания почек, диареи, тремора рук, повышенной жажды, учащенного мочеиспускания, рвоты, увеличения массы тела, нарушения памяти, плохой концентрации, сонливости, мышечной слабости, выпадения волос, акне и пониженной функции щитовидной железы.

[0093] В определенных вариантах осуществления этого аспекта комбинация сокращает, по меньшей мере, три нежелательных побочных эффекта, выбранных из группы, состоящей из нефротоксичности, нефрогенного несахарного диабета, хронического заболевания почек, диареи, тремора рук, повышенной жажды, учащенного мочеиспускания, рвоты, увеличения массы тела, нарушения памяти, плохой концентрации, сонливости, мышечной слабости, выпадения волос, акне и пониженной функции щитовидной железы.

[0094] В другом аспекте раскрыт способ лечения человека, у которого диагностировано биполярное расстройство, депрессия, терапевтически резистентная депрессия или острое суицидальное поведение, который включает введение синергической комбинации дейтерированного габоксадола в дозе в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг/день одновременно с литием в дозе от приблизительно 50 мг до приблизительно 1800 мг карбоната лития с максимальной суточной дозой 2400 мг [для человека массой 60 кг]; или от приблизительно 0,8 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг с максимальной дозой 40 мг/кг карбоната лития; или в количестве, достаточном для достижения концентрации лития в сыворотке от приблизительно 0,2 до 1,2 ммоль/л; в котором комбинацию вводят, по меньшей мере,

один раз в день.

[0095] В другом аспекте способ лечения человека, у которого диагностирована острая форма биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения, включающий введение синергической комбинации дейтерированного габоксадола в дозе в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 150 мг/день одновременно с литием в дозе от приблизительно 300 мг до приблизительно 1800 мг карбоната лития/день [для человека массой 60 кг]; или в количестве, достаточном для достижения концентрации лития в сыворотке от 0,4 до 1,2 ммоль/л, в котором комбинацию вводят, по меньшей мере, один раз в день.

[0096] В другом аспекте способ лечения пациента, у которого диагностирована острая форма биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения, включающий введение синергической комбинации дейтерированного габоксадола в дозе в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 150 мг/день одновременно с литием в дозе от приблизительно 50 мг до приблизительно 900 мг карбоната лития [например, для человека массой 60 кг]; или в количестве, достаточном для достижения концентрации лития в сыворотке от приблизительно 0,2 до 1,0 ммоль/л; в котором комбинированную дозу вводят, по меньшей мере, один раз в день.

[0097] В другом аспекте способ лечения пациента, у которого диагностирована острая форма биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения, включающий введение аддитивной комбинации дейтерированного габоксадола в дозе в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 150 мг/день одновременно с литием в дозе от приблизительно 50 мг до приблизительно 900 мг карбоната лития [например, для человека массой 60 кг]; или в количестве, достаточном для достижения концентрации лития в сыворотке от приблизительно 0,2 до 1,0 ммоль/л, в котором комбинированную дозу вводят, по меньшей мере, один раз в день.

[0098] В другом аспекте раскрыто применение дейтерированного габоксадола и лития при получении комбинированного лекарственного препарата с фиксированной дозой, в котором литий присутствует в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 300 мг [необязательно в форме карбоната лития от 50 мг до приблизительно 1800 мг] и в котором дейтерированный габоксадол присутствует в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 150 мг для лечения пациента, у которого диагностировано биполярное расстройство, депрессия или острое суицидальное поведение.

[0099] В другом аспекте раскрыто применение комбинации с фиксированной дозой, содержащей литий и дейтерированный габоксадол в стандартной лекарственной форме, в которой литий присутствует в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 360 мг [необязательно в форме карбоната лития от 50 мг до приблизительно 1800 мг] и в которой дейтерированный габоксадол присутствует в

диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 150 мг для лечения пациента, у которого диагностировано биполярное расстройство, депрессия или острое суицидальное поведение.

[0100] В другом аспекте раскрыто применение комбинации с фиксированной дозой, содержащей литий и дейтерированный габоксадол в стандартной лекарственной форме для введения один раз в день, в которой дейтерированный габоксадол присутствует от приблизительно 1 мг до приблизительно 150 мг и литий в течение первой недели присутствует в диапазоне от приблизительно 40 мг до приблизительно 360 мг [необязательно в форме карбоната лития от 200 мг до приблизительно 1800 мг] и после первой недели литий присутствует в диапазоне от приблизительно 10 мг до приблизительно 180 мг [необязательно в форме карбоната лития от 50 мг до приблизительно 900 мг] для лечения пациента, у которого диагностировано биполярное расстройство, депрессия или острое суицидальное поведение.

[0101] В другом аспекте раскрыто применение синергической комбинации дейтерированного габоксадола и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений для сокращения одного или более симптомов биполярного расстройства, депрессии или суицидального поведения.

[0102] В другом аспекте раскрыто применение синергической комбинации дейтерированного габоксадола и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений при изготовлении лекарственного препарата для сокращения одного или более симптомов биполярного расстройства, депрессии или суицидального поведения.

[0103] Аспектом данного изобретения является дейтерированный габоксадол, содержащий, по меньшей мере, один дейтерий, присутствующий на углеродном кольце тетрагидропиридинового кольца габоксадола.

[0104] Аспектом данного изобретения является габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце с дейтерием во всех 6 водородных положениях углеродного кольца тетрагидропиридинового кольца габоксадола.

[0105] Аспектом данного изобретения является дейтерированный габоксадол с дейтерием в 5 из 6 водородных положений углеродного кольца тетрагидропиридинового кольца габоксадола.

[0106] Аспектом данного изобретения является дейтерированный габоксадол с дейтерием в 3 из 6 водородных положений углеродного кольца тетрагидропиридинового кольца габоксадола.

[0107] Аспектом данного изобретения является дейтерированный габоксадол с дейтерием в водородных положениях 5, 5, 7, 7 углеродного кольца тетрагидропиридинового кольца габоксадола.

[0108] Аспектом данного изобретения является дейтерированный габоксадол, полученный по одной из схем синтеза, раскрытых в настоящей заявке.

[0109] Аспектом данного изобретения является применение дейтерированного

габоксадола для изготовления лекарственного препарата для лечения психических расстройств, включая, но не ограничиваясь ими, снижение риска суицида у пациента с риском суицида, терапевтически резистентной депрессии и/или достижение быстрого облегчения симптомов депрессии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0110] На **Фигуре 1А** показано, что форма d1-габоксадола имеет 6 потенциальных видов.

[0111] На **Фигуре 1В** показано, что форма d2-габоксадола имеет 15 потенциальных видов.

[0112] На **Фигуре 1С** показано, что форма d3-габоксадола имеет 20 потенциальных видов.

[0113] На **Фигуре 1D** показано, что форма d4-габоксадола имеет 15 потенциальных видов.

[0114] На **Фигуре 1Е** показано, что форма d5-габоксадола имеет 6 потенциальных видов.

[0115] На **Фигуре 1F** показано, что d6-габоксадол имеет только один вид.

[0116] На **Фигуре 2** показаны формы дейтерированного габоксадола и система нумерации колец.

[0117] На **Фигуре 3** показана схема синтеза 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-7,7-d2-3-ола (d2-габоксадола 7,7).

[0118] На **Фигуре 4** показано распределение форм дейтерированного габоксадола в композиции Примера 1В. 91% дейтерированного габоксадола в композиции находилось в форме d2-габоксадола-7,7 в соответствии с расчетом по необработанным данным пиковой интенсивности и содержания.

[0119] На **Фигуре 5** показаны иллюстративные пути синтеза дейтерированного d2-габоксадола 4,4 и d2-габоксадола 5,5.

[0120] На **Фигуре 6** показаны иллюстративные пути синтеза дейтерированного d4-габоксадола 4,4,7,7, d4-габоксадола 5,5,7,7 и d4-габоксадола 4,4,5,5.

[0121] На **Фигуре 7** показаны иллюстративные пути синтеза дейтерированного d6-габоксадола.

[0122] На **Фигуре 8** показан иллюстративный синтез d2-габоксадола 7,7.

[0123] На **Фигуре 9** показан иллюстративный синтез d4-габоксадола 4,4,5,5.

[0124] На **Фигуре 10** показан иллюстративный синтез d6-габоксадола.

[0125] На **Фигуре 11** показан иллюстративный синтез d6-габоксадола.

[0126] На **Фигуре 12** показаны иллюстративные фармакологические карты всего головного мозга, представляющие активацию головного мозга, вызванную лекарственным средством, у мышей. (А) Мышей обрабатывают лекарственным средством или раствором наполнителя для контрольной группы, используя или внутрибрюшинное (в/б), пероральное (п/о), подкожное (п/к), внутримышечное (в/м) или внутривенное (в/в) введение. (В) Это приводит к индукции немедленного раннего гена c-fos в

активированных нейронах, пики которой обычно достигаются через от 1,5 до 3 часов в зависимости от фармакокинетики лекарственного средства. **(C)** После этого периода мышей убивают, индукцию *c-fos* визуализируют с помощью иммуноокрашивания всего головного мозга, мозг химически очищают и, наконец, визуализируют с помощью световой флуоресцентной микроскопии (LSFM). **(D)** Сканирование всего мозга представлено в виде серийных наборов данных срезов, как правило, с разрешением XYZ $4 \times 4 \times 5$ микрон. **(E)** Клетки *c-fos*⁺ обнаруживаются в этих наборах данных с использованием специально обученных алгоритмов машинного обучения. **(F)** Распределение обнаруженных клеток *c-fos*⁺ по всему мозгу представлено в 3D в виде пространственной карты центроидных точек в 3D-пространстве головного мозга мыши. **(G)** Это распределение 3D-карты зарегистрировано в эталонном головном мозге мыши и пространственно вокселизировано с использованием перекрывающихся вокселей 150-микронной сферы. **(H)** Наконец, фармакологическая карта, вызванная лекарственным средством, создается путем статистического сравнения распределения клеток *c-fos*⁺ у мышей, получавших лекарственное средство, и мышей, получавших контрольный наполнитель, обычно с использованием 6 животных в группе.

[0127] На **Фигуре 13** показано основанное на фармакологической карте сравнение d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и габоксадола в дозах 6, 10 и 20 мг/кг. Белым цветом показаны пространственные области значимой вызванной лекарственным средством активации для А) d2-габоксадола в дозе 6 мг/кг, В) габоксадола в дозе 6 мг/кг, С) габоксадола в дозе 10 мг/кг и D) габоксадола в дозе 20 мг/кг. Области со значимой активацией головного мозга значительно более сильные при приеме d2-габоксадола в дозе 6 мг/кг по сравнению с фармакологической картой габоксадола в дозе 6 мг/кг выделены белыми пунктирными линиями и включают: медиальную орбитальную кору (ORBm), инфраламбическую кору (ILA), дорсальную и вентральную переднюю поясную кору (ППКд и ППКв), ассоциативные области коры, такие как агранулярная инсुлярная кора (AI), вкусовая кора (GU), висцеральная кора (VISC), дополнительное обонятельное ядро (AON) и клауструм (CLA), ростральная часть латеральной перегородки и передняя часть ядер ложа терминальной полоски (BSTa) и подобласти прилежащего ядра (ACB). В этих областях величина активации головного мозга, вызванная d2-габоксадолом, была фактически сравнима с недейтерированным габоксадолом при более высоких дозах 10 или даже 20 мг/кг (панели С и D). Это сравнение дополнительно количественно определено на **Фигуре 15**.

[0128] На **Фигуре 14** показано основанное на фармакологической карте сравнение d2-габоксадола 7,7 в дозах от 6 до 30 мг/кг и габоксадола в дозах от 6 до 50 мг/кг. Белым цветом обозначены пространственные области значимой активации, вызванной лекарственным средством: в верхнем ряду: габоксадол в дозах 6, 10, 20, 30, 40 и 50 мг/кг; нижний ряд: d2-габоксадол в дозах 6, 10, 20 и 30 мг/кг. Сильная активация медиальной орбитальной коры (ORBm) и дополнительного обонятельного ядра (AON) наблюдается при приеме габоксадола в дозах 10 и 20 мг/кг, также как при приеме d2-габоксадола в дозе

6 мг/кг, но этот ответ сильно снижается при приеме габоксадола в дозе 30 мг/кг и выше, также как при приеме d2-габоксадола в дозе 10 мг/кг и выше. Это сравнение дополнительно количественно определено на **Фигуре 19**.

[0129] На **Фигуре 15** показана количественная оценка основанного на фармакологической карте сравнения d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и габоксадола в дозе от 6 до 20 мг/кг в выбранных областях головного мозга, показанных на **Фигуре 13**. Увеличение количества клеток c-fos+ у мышей, получавших лекарственное средство, выражено в процентах от контрольных мышей, получавших физиологический раствор, для каждой группы: d2-габоксадол в дозе 6 мг/кг, габоксадол в дозе 6 мг/кг, габоксадол в дозе 10 мг/кг и габоксадол в дозе 20 мг/кг. Статистически значимое различие между d2-габоксадолом в дозе 6 мг/кг и габоксадолом в дозе 6 мг/кг или 10 мг/кг отмечено звездочками над соответствующими гистограммами. Аббревиатуры названий анализируемых областей головного мозга приведены выше (см. легенду к **Фигуре 13**).

[0130] На **Фигуре 16** показано основанное на фармакологической карте сравнение d2-габоксадола 7,7 в дозах от 6 до 30 мг/кг и габоксадола в дозах от 6 до 50 мг/кг. Белым цветом отмечены пространственные области значимой вызванной лекарственным средством активации в верхнем ряду для габоксадола в дозах 6, 10, 20, 30, 40 и 50 мг/кг и в нижнем ряду для d2-габоксадола в дозах 6, 10, 20 и 30 мг/кг. Как описано в тексте, сильная активация дорсальной и вентральной передней поясной коры (ППКд и ППКв) наблюдается при приеме габоксадола в дозе 10 и 20 мг/кг, также как d2-габоксадола в дозе 6 мг/кг, но этот ответ сильно снижается при приеме габоксадола в дозе 30 мг/кг и выше, также как при приеме d2-габоксадола в дозе 10 мг/кг и выше. Это сравнение дополнительно количественно определено на **Фигурах 18 и 19**.

[0131] На **Фигуре 17** показано основанное на фармакологической карте сравнение d2-габоксадола 7,7 в дозах от 6 до 30 мг/кг и габоксадола в дозах от 6 до 50 мг/кг. Белым цветом отмечены пространственные области значимой вызванной лекарственным средством активации в верхнем ряду для габоксадола в дозах 6, 10, 20, 30, 40 и 50 мг/кг и в нижнем ряду для d2-габоксадола в дозах 6, 10, 20 и 30 мг/кг. Как описано в тексте, сильная активация каудопутамена (CP) наблюдается при приеме габоксадола только в более высоких дозах 30, 40 и 50 мг/кг, а при приеме d2-габоксадола уже при дозе 10 мг/кг, также как при дозах 20 и 30 мг/кг. Это сравнение дополнительно количественно определено на **Фигуре 19**.

[0132] На **Фигуре 18** показана количественная оценка основанного на фармакологической карте сравнения d2-габоксадола 7,7 в дозах от 6 до 30 мг/кг и габоксадола в дозах от 6 до 50 мг/кг в выбранных областях головного мозга, показанных на **Фигурах 16-17**. Увеличение количества клеток c-fos+ у мышей, получавших лекарственное средство, выражено в процентах от контрольных мышей, получавших физиологический раствор, для выбранных областей головного мозга: А) инфраламбическая (ILA), В) орбитальная медиальная (ORBm), С) дорсальная часть передней поясной коры (ППКд). На левых панелях концентрация d2-габоксадола

представлена под графиком и выровнена для d2-габоксадола и габоксадола. На правой панели концентрация d2-габоксадола представлена над каждым графиком, и концентрация габоксадола представлена под каждым графиком, и кривые дозы сдвинуты, чтобы приблизительно соответствовать ответам, при этом d2-габоксадол в дозе 6 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 10 мг/кг, d2-габоксадол в дозе 10 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 20 мг/кг, d2-габоксадол в дозе 20 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 30 мг/кг и, наконец, d2-габоксадол в дозе 30 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 40 мг/кг.

[0133] На **Фигуре 19** показана количественная оценка основанного на фармакологической карте сравнения d2-габоксадола 7,7 в дозах от 6 до 30 мг/кг и габоксадола в дозах от 6 до 50 мг/кг в выбранных областях головного мозга, показанных на **Фигурах 16-17**. Увеличение количества клеток c-fos⁺ у мышей, получавших лекарственное средство, выражено в процентах от контрольных мышей, получавших физиологический раствор, для выбранных областей головного мозга: А) вентральная часть передней поясной коры (ППКв), В) клауструм (CLA) и С) каудопутамен (CP). На левых панелях концентрация d2-габоксадола представлена под графиком и выровнена для d2-габоксадола и габоксадола. На правой панели концентрация d2-габоксадола представлена над каждым графиком, и концентрация габоксадола представлена под каждым графиком, и кривые дозы сдвинуты, чтобы приблизительно соответствовать ответам, при этом d2-габоксадол в дозе 6 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 10 мг/кг, d2-габоксадол в дозе 10 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 20 мг/кг, d2-габоксадол в дозе 20 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 30 мг/кг и, наконец, d2-габоксадол в дозе 30 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 40 мг/кг.

[0134] На **Фигуре 20** показано основанное на фармакологической карте сравнение d6-габоксадола в дозах 6, 10 и 20 мг/кг и габоксадола в дозах 6, 10 и 20 мг/кг. Вверху: Белым цветом отмечены пространственные области значимой активации, вызванной лекарственным средством. Левые две панели: Показанные области со значимой активацией головного мозга значительно более сильной при приеме d6-габоксадола в дозе 6 мг/кг по сравнению с фармакологической картой габоксадола в дозе 6 мг/кг включают периринальную кору (PERI) и центральную миндалину (ЦМ). Две средние панели: Показанные области со значимой активацией головного мозга значительно более сильной при приеме d6-габоксадола в дозе 10 мг/кг по сравнению с фармакологической картой габоксадола в дозе 10 мг/кг включают пириформную кору (PIRI) и ядро ложа терминальной полоски (BST). Две правые панели: Показанные области со значимой активацией головного мозга значительно более сильной при приеме d6-габоксадола в дозе 20 мг/кг по сравнению с фармакологической картой габоксадола в дозе 20 мг/кг включают BST и каудопутамен (CP). Внизу: Количественная оценка основанного на фармакологической карте сравнения d6-габоксадола и габоксадола в дозах 6 мг/кг (две левые гистограммы), 10 мг/кг (две средние гистограммы) и 20 мг/кг (две правые гистограммы). Увеличение количества клеток c-fos⁺ у мышей, получавших лекарственное

средство, выражено в процентах от контрольных мышей, получавших физиологический раствор, для каждой группы: данные по d6-габоксадолу показаны черными столбцами и данные по габоксадолу показаны светло-серыми столбцами. Статистически значимое различие между d2-габоксадолом в дозе 6 мг/кг и габоксадолом в дозах 6 мг/кг или 10 мг/кг отмечено звездочками над соответствующими гистограммами, при этом значения q с поправкой на FDR $<0,05$, $<0,01$ и $<0,001$ отмечены звездочками*,* и* соответственно.

[0135] На **Фигуре 21** показана дополнительная количественная оценка основанного на фармакологической карте сравнения d6-габоксадола и габоксадола в дозе 6 мг/кг по областям головного мозга с наибольшими различиями в дозах данного лекарственного средства: ассоциативная кора, включая вкусовую (GU), висцеральную (VISC), агранулярную инсулярную (AI), как дорсальную (AId), так и заднюю (AIp), височную ассоциативную (TEa) область и клауструм (CLA), в дополнение к передней части ядра ложа терминальной полосы (BSTa), включая BST ромбовидное ядро (BSTrh) и голубое пятно (ГП). Увеличение количества клеток c-fos⁺ у мышей, получавших лекарственное средство, выражено в процентах от контрольных мышей, получавших физиологический раствор, при этом данные по габоксадолу показаны черными столбцами и данные по d6-габоксадолу показаны светло-серыми столбцами. Статистически значимое различие между d2-габоксадолом в дозе 6 мг/кг и габоксадолом в дозах 6 мг/кг или 10 мг/кг отмечено звездочками над соответствующими гистограммами, при этом значения q с поправкой на ANOVA и FDR $<0,05$ и $<0,01$ отмечены* и* соответственно.

[0136] На **Фигуре 22** показана дополнительная количественная оценка основанного на фармакологической карте сравнения d6-габоксадола и габоксадола в дозе 10 мг/кг по областям головного мозга с наибольшими различиями в дозах данного лекарственного средства: передняя поясная кора (ППК), включая дорсальную (ППКд) и вентральную (ППКв) часть, инфраламбическая кора (ILA), ассоциативные области коры, включая вкусовую (GU), висцеральную (VISC), агранулярную инсулярную (AI), как дорсальную (AId), так и заднюю (AIp), височная ассоциативная (TEa) область и клауструм (CLA), в дополнение к передней части ядра ложа терминальной полосы (BSTa), включая ромбовидное ядро BST (BSTrh). Увеличение количества клеток c-fos⁺ у мышей, получавших лекарственное средство, выражено в процентах от контрольных мышей, получавших физиологический раствор, при этом данные по габоксадолу показаны черными столбцами и данные по d6-габоксадолу показаны светло-серыми столбцами. Статистически значимое различие между d2-габоксадолом 7,7 в дозе 6 мг/кг и габоксадолом в дозах 6 мг/кг или 10 мг/кг отмечено звездочками над соответствующими гистограммами, при этом значения q с поправкой на ANOVA и FDR $<0,01$ и $<0,001$ отмечены* и* соответственно.

[0137] На **Фигуре 23** показана дополнительная количественная оценка основанного на фармакологической карте сравнения d6-габоксадола и габоксадола в дозе 20 мг/кг по областям головного мозга с наибольшими различиями в дозах данного лекарственного средства: передняя часть ядра ложа терминальной полосы (BSTa), включая ромбовидное

ядро BST (BSTrh), овальное ядро BST (BSTov), задняя часть ядра ложа терминальной полоски (BSTpr), включая главное ядро BST (BSTpr), межпучковое ядро BST (BSTif) и поперечное ядро BST (BSTtr), голубое пятно (ГП), каудопутамен (CP) и вентральный стриатум (STRv), включая прилежащее ядро (ACB) и обонятельный бугорок (OT). Увеличение количества клеток c-fos+ у мышей, получавших лекарственное средство, выражено в процентах от контрольных мышей, получавших физиологический раствор, при этом данные по габоксадолу показаны черными столбцами и данные по d6-габоксадолу показаны светло-серыми столбцами. Статистически значимое различие между d2-габоксадолом 7,7 в дозе 6 мг/кг и габоксадолом в дозах 6 мг/кг или 10 мг/кг отмечено звездочками над соответствующими гистограммами, при этом значения p с поправкой на ANOVA и FDR <0,05, <0,01 и <0,001 отмечены*,** и *соответственно.

[0138] На **Фигуре 24** показана зависимость от времени начала седативного эффекта у мышей, индуцированных d6-габоксадолом (короткая пунктирная линия), d2-габоксадолом 7,7 (длинная пунктирная линия) и габоксадолом (короткая-длинная пунктирная линия) по сравнению с контрольными мышами, которым вводили только физиологический раствор (наполнитель) (сплошная линия). Движение мышей (в метрах в минуту) количественно оценивается по оси y , тогда как время (в минутах) показано по оси x . Данные показывают, что начало седативного эффекта, вызванного d6-габоксадолом, через 11 минут (отражаемое началом неподвижности) было более быстрым, чем у d2-габоксадола через от 13 до 14 минут, тогда как начало седативного эффекта, вызванного как d6-габоксадолом, так и d2-габоксадолом было быстрее, чем у габоксадола через 15 мин. Статистическая значимость отмечена звездочками, при этом p -значения ANOVA <0,05, <0,01 и <0,001 отмечены*,** и *соответственно.

[0139] На **Фигуре 25** показаны примерные фармакологические карты кривой зависимости дозы кетамина. Белым цветом отмечены пространственные области значимой активации, вызванной лекарственным средством. Очень широкий паттерн активации, вызванной кетамином в дозе 10 мг/кг, включал следующие анатомические структуры: Кора: передняя поясная кора (ППК), прелимбическая (PL) и инфраламбическая (ILA) кора, пириформная кора (PIR), ассоциативная висцеральная (VISC), вкусовая (GU), агранулярная инсулярная (AIp) области коры, ретроспленальная (PCK), моторная (MO), соматосенсорная (CC), слуховая (AUD), зрительная (VIS), височная ассоциативная (Tea), периринальная (PERI), и энторинальная (ENT), и экторинальная (ECT) области коры; Базальные ганглии: прилежащее ядро (ACB), латеральная перегородка (LS), передняя часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa), корковая миндалина и центральная миндалина (ЦМ); Срединная часть таламуса: паравентрикулярное ядро (ПВЯ), интермедиодорсальное ядро (IMB), центральное медиальное ядро (CM) и ромбовидное ядро (RH); Средний мозг: коленчатый комплекс (MG) и периакведуктальное серое вещество (PAG); Ствол головного мозга: голубое пятно (ГП).

[0140] На **Фигуре 26** показано примерное параллельное сравнение

фармакологической карты габоксадола и кетамина. Белым цветом отмечены пространственные области значимой активации, вызванной лекарственным средством (зеленый цвет указывает на ингибирование, которое в данном случае только очень редкое и не имеет четкого анатомического значения). Габоксадол в дозе 10 мг/кг (левые панели) вызывает обширную активацию головного мозга, которая очень похожа на активацию кетамином в дозе 10 мг/кг (правые панели). В данное определение входит: Кора: передняя поясная кора (ППК), прелимбическая (PL) и инфраламбическая (ILA) кора, пириформная кора (PIR), ассоциативная висцеральная (VISC), вкусовая (GU), агранулярная инсулярная (AIp) области коры, ретроспленальная (PCK), моторная (MO), соматосенсорная (CC), слуховая (AUD), зрительная (VIS), височная ассоциативная (Tea), периринальная (PERI), и энторинальная (ENT), и экторинальная (ECT) области коры; Базальные ганглии: прилежащее ядро (ACB), передняя часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa), корковая миндалина и центральная миндалина (ЦМ); Срединная часть таламуса: паравентрикулярное ядро (ПВЯ), интермедиодорсальное ядро (IMB), центральное медиальное ядро (CM) и ромбовидное ядро (RH); Средний мозг: коленчатый комплекс (MG) и периакведуктальное серое вещество (PAG); Ствол головного мозга: голубое пятно (ГП).

[0141] На **Фигурах 27А-27В** показан пример синергического эффекта, полученного при совместном введении габоксадола и кетамина. Белым цветом отмечены пространственные области значимой активации, вызванной лекарственным средством (зеленый цвет указывает на ингибирование, которое в данном случае только очень редкое и не имеет четкого анатомического значения). Габоксадол в дозе 3 мг/кг (левая панель); Кетамин в дозе 6 мг/кг (средняя панель); Габоксадол в дозе 3 мг/кг и кетамин в дозе 6 мг/кг (правая панель). В данное определение входит: Кора: передняя поясная кора (ППК), прелимбическая (PL) и инфраламбическая (ILA) кора, пириформная кора (PIR), ассоциативная висцеральная (VISC), вкусовая (GU), агранулярная инсулярная (AIp) области коры, ретроспленальная (PCK), моторная (MO), соматосенсорная (CC), слуховая (AUD), зрительная (VIS), височная ассоциативная (Tea), периринальная (PERI), и энторинальная (ENT), и экторинальная (ECT) области коры; Базальные ганглии: прилежащее ядро (ACB), передняя часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa), корковая миндалина и центральная миндалина (ЦМ); Срединная часть таламуса: паравентрикулярное ядро (ПВЯ), интермедиодорсальное ядро (IMB), центральное медиальное ядро (CM) и ромбовидное ядро (RH); Средний мозг: коленчатый комплекс (MG) и периакведуктальное серое вещество (PAG); Ствол головного мозга: голубое пятно (ГП).

[0142] На **Фигуре 28** показаны примерные результаты теста принудительного плавания. Как кетамин (круглые символы), так и габоксадол (треугольные символы) значительно сокращали время, проведенное в плавании (неподвижность) во время 6-минутного принудительного плавания по сравнению с контрольной группой, получавшей наполнитель.

[0143] На **Фигуре 29** показаны примерные фармакологические карты кривой зависимости дозы лития. Белым цветом отмечены пространственные области, имеющие значительную вызванную литием индукцию активности c-fos в головном мозге мыши. Широкий паттерн активации, индуцированной литием при увеличении дозы, был локализован, например, в следующих анатомических структурах: Кора: прелимбическая (PL) и инфраламбическая (ILA) кора, пириформная кора (PIR), ассоциативная висцеральная (VISC), вкусовая (GU), агранулярная инсулярная (AIp) области коры, ретросплениальная (PCK), моторная (MO), соматосенсорная (CC), слуховая (AUD), зрительная (VIS), височная ассоциативная (Tea), периринальная (PERI), и энторинальная (ENT), и экторинальная (ECT) области коры; Базальные ганглии: прилежащее ядро (ACB), передняя часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa), корковая миндалина и центральная миндалина (ЦМ); Срединная часть таламуса: паравентрикулярное ядро (ПВЯ), интермедиодорсальное ядро (IMB), центральное медиальное ядро (CM) и ромбовидное ядро (RH); Средний мозг: коленчатый комплекс (MG); Ствол головного мозга: голубое пятно (ГП).

[0144] На **Фигуре 30** показана примерная активация головного мозга, индуцированная литием, сходная с активацией габоксаолом. Белым цветом отмечены пространственные области значительной вызванной литием индукции активности c-fos в головном мозге мыши. Широкий паттерн активации, индуцированной литием в дозе 300 мг/кг (верхний ряд; эквивалентная доза для человека приблизительно 1500 мг), похож на эффект габоксадола в дозе 20 мг/кг (нижний ряд; эквивалентная доза для человека приблизительно 100 мг), включая следующие анатомические структуры: Кора: инфраламбическая (ILA) кора, пириформная кора (PIR), ассоциативная висцеральная (VISC), вкусовая (GU), агранулярная инсулярная (AIp) области коры, ретросплениальная (PCK), моторная (MO), соматосенсорная (CC), слуховая (AUD), зрительная (VIS), височная ассоциативная (Tea), периринальная (PERI), и энторинальная (ENT), и экторинальная (ECT) области коры; Базальные ганглии: прилежащее ядро (ACB), передняя часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa), корковая миндалина и центральная миндалина (ЦМ); Срединная часть таламуса: паравентрикулярное ядро (ПВЯ), интермедиодорсальное ядро (IMB), центральное медиальное ядро (CM) и ромбовидное ядро (RH); Средний мозг: коленчатый комплекс (MG); Ствол головного мозга: голубое пятно (ГП).

[0145] На **Фигуре 31** показан примерный синергический эффект от совместного введения габоксадола и нестандартной дозы лития. Белым цветом отмечены пространственные области значительной вызванной литием индукции активности c-fos в головном мозге мыши. Хотя ни литий в дозе 85 мг/кг (верхний ряд; эквивалентная доза для человека приблизительно 425 мг), ни габоксадол в дозе 3 мг/кг (средний ряд; эквивалентная доза для человека приблизительно 15 мг) сами по себе не вызывали какой-либо активации головного мозга, комбинация этих доз вызывала заметную и широкую активацию (нижний ряд), указывающую на синергию между двумя соединениями в

различных анатомических структурах головного мозга, включая: Кору: инфраламбическую (ILA) кору, пириформную кору (PIR), ассоциативную висцеральную (VISC), вкусовую (GU), агранулярную инсулярную (AIp) области коры, ретроспленальную (PCK), моторную (MO), соматосенсорную (CC), слуховую (AUD), зрительную (VIS), височную ассоциативную (Tea), периринальную (PERI), и энторинальную (ENT), и екторинальную (ЭКТ) области коры; Базальные ганглии: прилежащее ядро (ACB), переднюю часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa), корковую миндалину и центральную миндалину (ЦМ); Срединную часть таламуса: паравентрикулярное ядро (ПВЯ), интермедиодорсальное ядро (IMB), центральное медиальное ядро (CM) и ромбовидное ядро (RH); Средний мозг: коленчатый комплекс (MG); Ствол головного мозга: голубое пятно (ГП). Слабый паттерн ингибирования (зеленый цвет), наблюдаемый в каудопутаме (CP) и гиппокампе (HIP), предполагает умеренный седативный эффект, вызванный двумя соединениями.

[0146] На **Фигуре 32А** показан примерный синергический и аддитивный эффект активации головного мозга при совместном введении габоксадола и стандартной дозы лития. Белым цветом отмечены пространственные области значительной вызванной литием индукции активности c-fos в головном мозге мыши. Тогда как литий в дозе 150 мг/кг (верхний ряд; эквивалентная доза для человека приблизительно 750 мг) и габоксадол в дозе 6 мг/кг (средний ряд; эквивалентная доза для человека приблизительно 30 мг) сами по себе вызывали умеренную активацию головного мозга, включая инфраламбическую (ILA) кору, переднюю часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa), голубоватое пятно (ГП) и некоторые дополнительные области коры, комбинация этих двух доз вызывала значительно более заметную активацию (нижний ряд), дополнительно демонстрируя синергию и аддитивное действие между двумя соединениями, включая следующие анатомические структуры: Кора: инфраламбическая (ILA) кора, пириформная кора (PIR), ассоциативная висцеральная (VISC), вкусовая (GU), агранулярная инсулярная (AIp) области коры, ретроспленальная (PCK), моторная (MO), соматосенсорная (CC), слуховая (AUD), зрительная (VIS), височная ассоциативная (Tea), периринальная (PERI), и энторинальная (ENT), и екторинальная (ЭКТ) области коры; Базальные ганглии: прилежащее ядро (ACB), передняя часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa), корковая миндалина и центральная миндалина (ЦМ); Срединная часть таламуса: паравентрикулярное ядро (ПВЯ), интермедиодорсальное ядро (IMB), центральное медиальное ядро (CM) и ромбовидное ядро (RH); Средний мозг: коленчатый комплекс (MG); Ствол головного мозга: голубое пятно (ГП). Слабый паттерн ингибирования (зеленый цвет), наблюдаемый в каудопутаме (CP) и гиппокампе (HIP), предполагает умеренный седативный эффект, вызванный двумя соединениями.

[0147] На **Фигуре 32В** показан примерный синергический и аддитивный эффект активации головного мозга при совместном введении габоксадола и стандартной дозы лития. Белым цветом отмечены пространственные области значительной вызванной литием активации в головном мозге мыши. Тогда как литий в дозе 200 мг/кг (верхний ряд;

эквивалентная доза для человека приблизительно 1000 мг) и габоксадол в дозе 6 мг/кг (средний ряд; эквивалентная доза для человека приблизительно 30 мг) сами по себе вызывали умеренную активацию головного мозга, включая инфраламбическую (ILA) кору, переднюю часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa) исходных 20 минут, обработка d-амфетамином вызывала резкое увеличение двигательной активности у животных, получавших наполнитель (верхняя темно-синяя линия), которое не сдерживалось литием в дозе 14,1 мг/кг отдельно (вторая сверху оранжевая линия) и лишь незначительно (p -значение Anova=0,007, критерий PLSD Фишера $p=0,6$) габоксаделом в дозе 3 мг/кг отдельно (вторая снизу желтая линия), тогда как комбинация лития в дозе 14,1 мг/кг и габоксадола в дозе 3 мг/кг (нижняя голубая линия) продемонстрировала выраженное замедление двигательной активности (p -значение Anova=0,007, критерий PLSD Фишера $p<0,01$), демонстрируя синергизм между двумя молекулами.

[0148] На **Фигуре 33** показаны результаты эксперимента по влиянию лития, габоксадола и их комбинации на индуцированную амфетамином гиперлокомоцию.

[0149] На **Фигуре 34** показано основанное на фармакологической карте сравнение d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг, лития в дозе 150 мг/кг и комбинации d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг в прилежащем ядре (ACB).

[0150] На **Фигуре 35** показано основанное на фармакологической карте сравнение d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг, лития в дозе 150 мг/кг и комбинации d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг в передней части ядра ложа терминальной полоски (BSTa).

[0151] На **Фигуре 36** показано основанное на фармакологической карте сравнение d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг, лития в дозе 150 мг/кг и комбинации d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг в вентральной области покрышки (ВОП).

[0152] На **Фигуре 37** показано основанное на фармакологической карте сравнение d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг, лития в дозе 150 мг/кг и комбинации d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг в голубом пятне (ГП).

[0153] На **Фигуре 38** показана количественная оценка основанного на фармакологической карте сравнения d2-габоксадола 7,7 и габоксадола в дозе 6 мг/кг, лития в дозе 150 мг/кг и комбинации d2-габоксадола 7,7, габоксадола и лития в идентифицированных областях головного мозга: прилежащем ядре (ACB), передней части ядра ложа терминальной полоски (BSTa), вентральной области покрышки (ВОП) и голубом пятне (ГП).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0154] Теперь будет сделана подробная ссылка на каждый вариант осуществления настоящего изобретения. Такие варианты осуществления предоставлены для пояснения настоящего изобретения, которое не предназначено для его ограничения. Фактически, специалисты в данной области техники после прочтения настоящего описания и просмотра настоящих чертежей могут понять, что в них могут быть внесены различные модификации и вариации.

Определения и определенные конкретные варианты осуществления

[0155] Если не указано иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в данной области техники, к которой относится раскрытие в настоящем описании.

[0156] Используемые в настоящем описании формы единственного числа предназначены также для включения форм множественного числа, если в контексте явно не указано иначе.

[0157] В определенных вариантах осуществления используемый в настоящем описании термин «примерно» или «приблизительно» означает в пределах допустимого диапазона погрешности для конкретного значения, как определено специалистом в данной области техники, что будет частично зависеть от того, как значение измеряется или определяется, т. е. ограничений системы измерения.

[0158] В определенных вариантах осуществления термин «примерно» или «приблизительно» при использовании для модификации числового значения означает плюс или минус 20%, 10%, 5%, 1% или 0,1% от значения. В определенных вариантах осуществления термин «приблизительно» означает плюс или минус 10% от указанного значения. В определенных вариантах осуществления термин «приблизительно» означает плюс или минус 5% от указанного значения. В определенных вариантах осуществления термин «приблизительно» означает плюс или минус 1% от указанного значения. В определенных вариантах осуществления термин «приблизительно» означает плюс или минус 0,1% от указанного значения.

[0159] В определенном варианте осуществления способа лечения психического расстройства, как предоставлено в настоящем описании, когда дейтерированный габоксадол вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством (отличным от дейтерированного габоксадола) для лечения психического расстройства, дейтерированный габоксадол и второе терапевтическое средство могут быть введены параллельно, последовательно или одновременно и могут быть в одной или различных композициях. В определенных вариантах осуществления введение дейтерированного габоксадола и другого соединения, такого как литий, является «одновременным».

[0160] В определенных вариантах осуществления введение дейтерированного габоксадола и другого соединения является «одновременным», если дейтерированный габоксадол вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в течение приблизительно 5 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 1 часа, приблизительно 2 часов, приблизительно 3 часов, приблизительно 4 часов, приблизительно 5 часов, приблизительно 6 часов, приблизительно 7 часов, приблизительно 8 часов, приблизительно 9 часов, приблизительно 10 часов, приблизительно 11 часов или приблизительно 12 часов после введения другого соединения. В определенных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол вводят пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в течение приблизительно 2 часов после введения другого соединения.

[0161] В определенных вариантах осуществления введение дейтерированного

габоксадола и другого соединения осуществляется «одновременно». Термин «одновременно» используется в его обычном значении одновременно.

[0162] В определенных вариантах осуществления введение дейтерированного габоксадола и другого соединения является «последовательным», также называемое как вводимый «последовательно», «последовательное» введение и подобная формулировка. Термины «последовательный» и «последовательно» используются в их обычном значении один за другим. Последовательный курс введения также может быть одновременным.

[0163] В определенных вариантах осуществления одновременное введение другого соединения и дейтерированного габоксадола может включать другое соединение, вводимое одновременно с дейтерированным габоксадолом, или в виде одиночных доз отдельных фармацевтических композиций, или в виде комбинированной дозы одной фармацевтической композиции.

[0164] В конкретном варианте осуществления объект в способах лечения, предоставленных в настоящем описании, представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как мартышка, шимпанзе или бабуин. Термины «объект» и «пациент» используются взаимозаменяемо. В определенных вариантах осуществления объект представляет собой человека, страдающего психическим расстройством, таким как депрессия или биполярное расстройство. В определенных вариантах осуществления объект представляет собой человека. В определенных вариантах осуществления человек представляет собой педиатрического пациента. В определенных вариантах осуществления объект представляет собой взрослого человека.

[0165] В целях описания настоящей заявки термины «габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце», и «дейтерированный габоксадол», и «дейтерированное соединение габоксадола» используются взаимозаменяемо для обозначения форм габоксадола, обогащенных дейтерием, превышающих встречающееся в природе содержание дейтерия (т. е. дейтерий встречается вместо водорода во всех молекулах в природе приблизительно в количестве 0,0156%, естественном содержании дейтерия) и имеющих атомы дейтерия в одном или более положениях углерода в кольце тетрагидропиридинового кольца габоксадола (т. е. положениях 4, 5 и 7). Таким образом, дейтерированный габоксадол может иметь от 1 до 6 атомов дейтерия, и предпочтительно 2, 4 или 6 атомов дейтерия, сопряженных с указанными атомами углерода в кольце, и включая 1, 3 или 5 атомов дейтерия, сопряженных с указанными атомами углерода в кольце. Термин «d1-габоксадол» относится к дейтерированному габоксадолу с одним атомом дейтерия, связанным с атомами углерода тетрагидропиридинового кольца. Термин «d2-габоксадол» относится к дейтерированному габоксадолу с двумя атомами дейтерия, связанными с атомами углерода тетрагидропиридинового кольца. Термин «d3-габоксадол» относится к дейтерированному габоксадолу с тремя атомами дейтерия, связанными с атомами углерода тетрагидропиридинового кольца. Термин «d4-габоксадол» относится к дейтерированному габоксадолу с 4 атомами дейтерия,

связанными с атомами углерода тетрагидропиридинового кольца. Термин «d5-габоксадол» относится к дейтерированному габоксадолу с пятью атомами дейтерия, связанными с атомами углерода тетрагидропиридинового кольца. Термин «d6-габоксадол» относится к дейтерированному габоксадолу с 6 атомами дейтерия, связанными с атомами углерода тетрагидропиридинового кольца. Используемые в настоящем описании термины «габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце» и «дейтерированный габоксадол» могут рассматриваться как родовые понятия (также «род»), охватывающие эти различные дейтерированные формы габоксадола.

[0166] Используемый в настоящем описании термин «формы» дейтерированного габоксадола можно отличить от «видов» дейтерированного габоксадола следующим образом: «формы» относятся к количеству атомов дейтерия, сопряженных с атомами углерода в кольце, в молекуле габоксадола, то есть от одного до шести атомов дейтерия. Таким образом, d1-габоксадол представляет собой форму габоксадола. Эта форма габоксадола может содержать до 6 различных дейтерированных видов, как показано на **Фигуре 1А**. В целях настоящего изобретения и описаний настоящей заявки каждый из энантиомеров габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце считается отдельным видом. Масс-спектрометрия обычно позволяет различать формы d1-, d2- и т. д. по массе. Однако следует понимать, что форма дейтерированного габоксадола может включать различные виды, которые не различаются по массе.

[0167] Термин «габоксадол» отдельно без каких-либо уточнений указывает на то, что габоксадол представляет собой недейтерированный габоксадол.

[0168] Композиция дейтерированного габоксадола может быть описана процентным содержанием конкретной дейтерированной формы габоксадола в композиции. Например, композиция, которая на 50% состоит из d6-габоксадола, указывает на то, что половина молекул габоксадола в композиции представляет собой d6-габоксадол и половина молекул представляет собой другую форму дейтерированного габоксадола или недейтерированного габоксадола. В другом примере композиция дейтерированного габоксадола может включать приблизительно 80% d6-габоксадола, приблизительно 18% d5-габоксадола и приблизительно 2% других форм дейтерированного габоксадола или недейтерированного габоксадола.

[0169] В конкретных вариантах осуществления способ лечения, предоставленный в настоящем описании, предназначен для достижения, и терапевтически эффективное количество является достаточным для достижения терапевтического результата, например, для облегчения до некоторой степени одного или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению. В определенных случаях результатом является сокращение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой дозу, которая обычно является эффективной для облегчения, сокращения, заметного сокращения или устранения симптомов, связанных с биполярным расстройством или манией. В

определенных случаях «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей агент, как указано в настоящем описании, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения заболевания. В конкретном варианте осуществления «эффективное» количество в любом отдельном случае определяют с использованием любой подходящей методики, такой как исследование с повышением дозы.

[0170] В определенных вариантах осуществления «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» дейтерированного габоксадола представляет собой количество однократной дозы дейтерированного габоксадола, достаточное для лечения психического расстройства.

[0171] В определенных вариантах осуществления «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» габоксадола или дейтерированного габоксадола представляет собой количество двух доз габоксадола, дейтерированного габоксадола или комбинацию доз из двух, достаточную для лечения психического расстройства.

[0172] В конкретном варианте осуществления способ лечения заключается в достижении улучшения, которое представляет собой сокращение одного или более симптомов или лежащей в основе патологии психического расстройства.

[0173] В конкретном варианте осуществления способ лечения заключается в достижении улучшения, которое представляет собой улучшение жизнедеятельности на следующий день, например, улучшение, при котором благоприятный эффект, по меньшей мере, на один симптом сохраняется в течение, по меньшей мере, периода времени, например, по меньшей мере, приблизительно 6 часов, по меньшей мере, приблизительно 12 часов, по меньшей мере, приблизительно 24 часа и т. д., чтобы быстро облегчить симптомы пациента.

[0174] В конкретных вариантах осуществления способа лечения, предоставленного в настоящем описании, введение осуществляется перорально или интраназально.

[0175] В конкретных вариантах осуществления «пациент, нуждающийся в таком лечении» или «объект, нуждающийся в таком лечении», представляет собой пациента или объекта, у которого диагностировано психическое расстройство, или который подвергается риску психического расстройства, или имеет симптомы психического расстройства.

[0176] Используемый в настоящем описании, если не указано иначе, термин «терапевтически резистентный» используется в том виде, в каком этот термин понимается специалистом в данной области техники. В конкретном варианте осуществления терапевтически резистентная депрессия представляет собой депрессию, демонстрирующую отсутствие терапевтического ответа после, по меньшей мере, одного периода лечения, в течение которого антидепрессант вводят в течение приблизительно шести недель.

[0177] В конкретных вариантах осуществления способы лечения включают

введение, которое является пероральным, интрадуоденальным, парентеральной инъекцией (включая внутривенное, подкожное, внутривнутрибрюшинное, внутримышечное, внутрисосудистое или инфузию), местным, ректальным или любым другим подходящим способом введения. Методы введения, которые необязательно применяются с агентами и способами, описанными в настоящей заявке, включают, например, как описано в Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa. В некоторых вариантах осуществления агенты и композиции, описанные в настоящей заявке, вводят перорально.

[0178] В конкретном варианте осуществления фармацевтически приемлемый носитель представляет собой молекулярный объект, одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата, например, списком GRAS по статье 204(s) и 409 Федеральным законом о пищевых продуктах, лекарственных средствах и косметике, который подлежит предварительному рассмотрению и утверждению FDA, или аналогичными списками, Фармакопеей США или другой общепризнанной фармакопеей для применения у животных и более конкретно у людей.

[0179] В конкретных вариантах осуществления «лечить», «лечение» или «лечащий» в соответствии с изобретением может означать обращение, облегчение, улучшение, ингибирование, замедление или остановку прогрессирования или степени тяжести психического расстройства. В конкретных вариантах осуществления «лечить», «лечение» или «лечащий» психического расстройства включает сокращение или облегчение, по меньшей мере, одного симптома психического расстройства, сокращение одного или более симптомов или клинических маркеров психического расстройства, сокращение или остановку прогрессирования психического расстройства, улучшение одного или более симптомов или маркеров психического расстройства, достижение прекращения или, по меньшей мере, замедления прогрессирования или ухудшения симптомов по сравнению с тем, что можно было бы ожидать при отсутствии лечения, облегчение одного или более симптомов, уменьшение распространенности заболевания, достижение стабилизации (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или временное облегчение болезненного состояния, ремиссию (частичную или полную), снижение смертности, паллиативное лечение, облегчающее течение клинических симптомов психического расстройства у объекта, страдающего психическим расстройством, останавливающие или уменьшающие развитие психического расстройства или, по меньшей мере, одного его клинического или субклинического симптома, и/или статистически значимое, и/или математически значимое сокращение симптома психического расстройства. Может иметь место постоянно радикальное лечение, но это не требуется для достижения «лечения» в настоящем описании. Лечение можно проводить путем введения лекарственного средства пациенту или объекту, нуждающемуся в таком лечении. Лечение может включать однократное введение лекарственного средства, многократное введение лекарственного

средства с течением времени, одновременное или последовательное введение множественных лекарственных средств с течением времени, введение различных доз лекарственного средства или соответствующую комбинацию вышеперечисленного.

[0180] В конкретном варианте осуществления предоставлен способ предотвращения психического расстройства у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества дейтерированного габоксадола. В конкретном варианте осуществления пациент подвергается риску развития психического расстройства, например, на что указывает тест для диагностики такого риска. В конкретных вариантах осуществления «контролировать», «контролирующий» и «контроль» психического расстройства включает предотвращение рецидива психического расстройства у пациента, который уже страдал этим расстройством, и/или увеличение времени, в течение которого пациент, который страдал этим расстройством, остается в стадии ремиссии, или модулирование порога, развития и/или продолжительности расстройства, или изменение способа, которым пациент реагирует на расстройство.

[0181] «Стандартная лекарственная форма» или «СЛФ» означает физически фиксированную стандартную дозу состава, которую удобно вводить в стандартной форме (например, не требует измерения или корректировки дозировки перед употреблением). Пациент может потреблять одну или более СЛФ одновременно.

[0182] «Быстродействующий антидепрессант», «антидепрессант быстрого действия», «быстро облегчающий», «быстрого облегчения» в конкретных вариантах осуществления относится к лекарственному препарату, способному предоставить эффективное лечение депрессии (например, доставить терапевтическое облегчение) (как можно наблюдать объективно или субъективно) в течение 24 часов после первого курса лечения лекарственным препаратом, предпочтительно в течение приблизительно 6 часов и наиболее предпочтительно в течение приблизительно 180 минут после первого курса лечения, также называемое в настоящем описании в конкретных вариантах осуществления как «быстрое ослабление» или «быстрое облегчение» симптомов депрессии. Предоставление эффективного лечения, обеспечивающего описанное выше облегчение, можно также назвать обеспечением улучшения функции на следующий день.

[0183] «Быстродействующее противосуицидальное средство», «противосуицидальное средство быстрого действия» в конкретных вариантах осуществления относится к лекарственному препарату, способному предоставить эффективное лечение суицидальной идеи (например, доставить терапевтическое облегчение) (как можно наблюдать объективно или субъективно) в течение 24 часов после первого курса лечения лекарственным препаратом, предпочтительно в течение приблизительно 6 часов и наиболее предпочтительно в течение приблизительно 180 минут после первого курса лечения, также называемое в настоящем описании в конкретных вариантах осуществления как «быстрое ослабление» или «быстрое облегчение» суицидального поведения. Предоставление эффективного лечения, обеспечивающего описанное выше облегчение, можно также назвать обеспечением улучшения функции на

следующий день.

[0184] Используемый в настоящем описании, если не указано иначе, термин «синергия», или «синергизм», или «синергически», или «синергический» в отношении терапевтического эффекта комбинации дейтерированного габоксадола и другого агента в соответствии с его значением, принятым в данной области техники, относится к терапевтическому эффекту при лечении комбинацией дейтерированного габоксадола и другого соединения, где терапевтический эффект соединений, вводимых в комбинации, превышает сумму их индивидуальных терапевтических эффектов при введении не в комбинации. Например, в определенных вариантах осуществления комбинация лития и дейтерированного габоксадола может проявлять синергический эффект при лечении, предотвращении и/или контроле психического расстройства. Специалисты в данной области техники признают несколько видов синергизма. Например, некоторые виды синергизма могут быть распознаны по формату $1+1=3$, в котором результирующий эффект комбинации является более чем аддитивным по сравнению с соединениями, вводимыми отдельно. В качестве другого примера, другой вид синергизма относится к типу $0+0=1$, в котором результирующий эффект комбинации является более чем аддитивным по сравнению с соединениями, вводимыми отдельно, и в котором два соединения, которые по отдельности не проявляют эффекта (при заданной исследуемой дозе) демонстрируют эффективность при совместном применении. Последний вид синергизма считается особенно примечательным, когда неизвестно, что исследуемые соединения действуют сходными или родственными путями.

[0185] В определенных вариантах осуществления аддитивная комбинация соединения и дейтерированного габоксадола является эффективной при лечении, предотвращении и/или контроле психического расстройства.

[0186] Используемые в настоящем описании термины «передача сигналов c-fos», «активность c-fos», «экспрессия c-fos», «активация c-fos», «экспрессия гена c-fos» используются взаимозаменяемо и относятся к активации в головном мозге экспрессии немедленного раннего гена (НРГ), который является c-fos, как измерено, например, с помощью иммуногистохимии, гибридизации *in situ* c-fos-специфических зондов, экспрессии GFP у мышей c-fos-GFP или путем фармакологического картирования, как раскрыто в настоящем описании (см. Примеры 6-19).

[0187] Используемый в настоящем описании и если не указано иначе, термин «нестандартная доза» для лития относится к дозам для человека в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 600 мг для взрослого человека, которые, как ожидается, не будут иметь терапевтической эффективности при монотерапии литием биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии и суицидального поведения.

[0188] Используемый в настоящем описании и если не указано иначе, термин «стандартная доза» для лития относится к дозам для человека в диапазоне от 600 до 1800 мг с максимальной суточной дозой 2400 мг (для взрослого человека) карбоната лития,

которые, как ожидается, являются терапевтически эффективными в качестве монотерапии литием биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии и суицидального поведения.

[0189] В конкретном варианте осуществления психическое расстройство представляет собой медицинскую проблему, включающую значительные изменения мышления, эмоций и/или поведения, и дистресс и/или проблемы с функционированием в социальной, рабочей или семейной деятельности. Психические расстройства включают, но не ограничиваются ими, биполярное расстройство, шизофрению, пограничное расстройство личности, депрессию, большое депрессивное расстройство, терапевтически резистентную депрессию, генерализованное тревожное расстройство, аддиктивные расстройства, включая злоупотребление наркотиками, злоупотребление алкоголем, поведенческие зависимости, суицидальную идеацию, острое суицидальное поведение, риск самоповреждения, агорафобию, нервную анорексию, тревожное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройство аутистического спектра (РАС), компульсивное переедание, биполярное расстройство, нервную булимию, деменцию, расстройства пищевого поведения, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), паническое расстройство, стойкое депрессивное расстройство (дистимическое расстройство), расстройства личности, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), послеродовую депрессию, шизофрению, социальное тревожное расстройство, социальную или другую специфическую фобию или состояние, связанное или проявляющееся одним или более симптомами, включая, но не ограничиваясь ими, обостренную печаль, чрезмерное беспокойство, резкие перепады настроения, трудность в умении отличать реальность от бреда, изоляцию и избегание друзей или общественной деятельности, внезапные изменения в привычном характере сна, пищевых привычках или половом влечении, злоупотребление алкоголем или наркотиками и суицидальные мысли.

[0190] «Суицидальная идеация», также описываемая как «суицидальность», «суицидальные мысли», «суицидальный импульс», «суицидальные навязчивые идеи», «суицидализм» и «суицидальное поведение», является признанным состоянием. В определенных вариантах осуществления этого состояния у пациента есть одно или более из следующего: субъективное желание умереть, пассивные и активные мысли о попытках суицида, значительная продолжительность и частота идеации, отсутствие контроля, отсутствие сдерживающих факторов, подготовительное поведение для попытки суицида и другие симптомы. Состояние можно оценить по шкале для суицидальной идеации (Beck et al. J Consult Clin Psychol 1979; 47:343-352). В конкретном варианте осуществления суицидальная идеация включает мысли или наличие необычной озабоченности суицидом. Диапазон степени тяжести суицидальной идеации сильно варьируется от мимолетных мыслей до обширных мыслей, до детального планирования, имитации действия (например, стояние на стуле с петлей) и незавершенных попыток. Суицидальная идеация отличается и возможно совпадает у пациента с состояниями, которые диагностируются (согласно DSM-V) как большое депрессивное расстройство, терапевтически резистентная

депрессия, деструктивное расстройство с нарушением регуляции настроения, большое депрессивное расстройство (включая большой депрессивный эпизод), устойчивое депрессивное расстройство (дистимия), предменструальное дисфорическое расстройство, вызванное веществами/лекарственными препаратами депрессивное расстройство, вызванное другим заболеванием депрессивное расстройство, другие уточненные депрессивные расстройства и неуточненное депрессивное расстройство.

[0191] В конкретном варианте осуществления пациент «с риском суицида» представляет собой человека, имеющего клинически или субъективно оцененный краткосрочный или среднесрочный риск принятия активных мер по причинению себе вреда с риском смерти. В конкретном варианте осуществления пациент с риском суицида представляет собой пациента, у которого в соответствии с DSM-V или другими критериями диагностированы испытанная суицидальная идеация, острое суицидальное поведение, повторяющиеся мысли о смерти и/или суицидальные попытки. Термин «риск суицида» не обязательно следует из диагноза депрессии, большого депрессивного расстройства, терапевтически резистентной депрессии, биполярного расстройства, мании и других нарушенных психосоциальных состояний, но отдельные подгруппы таких пациентов могут быть отдельно идентифицированы как находящиеся на грани суицида.

[0192] В определенных вариантах осуществления у человека с риском суицида не было диагностировано какое-либо психическое заболевание, включая большое депрессивное расстройство.

[0193] В определенных вариантах осуществления у человека с риском суицида отсутствует большое депрессивное расстройство.

[0194] В определенных вариантах осуществления у человека с риском суицида отсутствует болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или синдром Ангельмана.

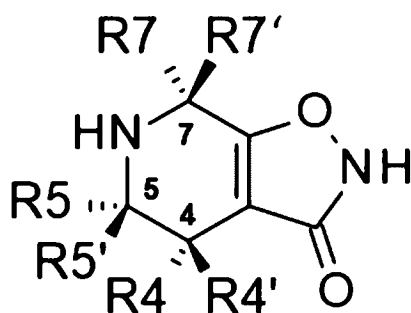
[0195] В определенных вариантах осуществления человек с риском суицида лечится антидепрессантами.

Дейтерированный габоксадол

[0196] Теперь было обнаружено, что габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце (габоксадол или ТНПР (4,5,6,7-тетрагидроизоксазол(5,4-с)пиридин-3-ол; $C_6H_8N_2O_2$; номер Cas: 64603-91-4; PubChem CID: 3448)) обладает преимущественными свойствами, включающими повышенную неврологическую активность, проявляющуюся реакцией активации головного мозга в определенных областях, которые, как считается, являются пригодными для лечения психических расстройств по сравнению с недейтерированным габоксадолом (см. Примеры 7 и 8 в настоящем описании ниже).

[0197] В одном аспекте данное изобретение относится к габоксадолу с дейтерированным углеродом в кольце, его фармацевтически приемлемым солям, его фармацевтическим композициям, способам получения таких соединений и их способам применения.

[0198] В одном аспекте изобретение предоставляет соединение Формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль,
в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D и
в которой, по меньшей мере, один из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляет собой
D.

[0199] Дейтерированный габоксадол иногда называют в настоящем описании dn-габоксадолом, в котором n означает количество D в местах, выбранных из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' в соединении. Если не указано дополнительно в контексте или значении, D может находиться в любом из мест, выбранных из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'. Конкретная форма дейтерированного габоксадола может быть обозначена в настоящем описании как dn-габоксадол, за которым следует положение углерода в кольце тетрагидропиридинового кольца габоксадола, в которое включен атом дейтерия. Например, когда дейтерий включен в R7 и R7', дейтерированный габоксадол может обозначаться в настоящем описании d2-габоксадол 7,7.

d1-габоксадол имеет 6 видов, как показано на Фигуре 1A.

d2-габоксадол имеет 15 видов, как показано на Фигуре 1B.

d3-габоксадол имеет 20 видов, как показано на Фигуре 1C.

d4-габоксадол имеет 15 видов, как показано на Фигуре 1D.

d5-габоксадол имеет 6 видов, как показано на Фигуре 1E.

d6-габоксадол имеет только один вид, как показано на Фигуре 1F.

[0200] В определенных вариантах осуществления, если ни один из R4, R4', R5 и R5' не представляет собой H, то R7 и R7' не представляют собой оба D.

[0201] В определенных вариантах осуществления, если все из R4, R4', R5 и R5' представляют собой D, то, по меньшей мере, один из R7 и R7' представляет собой D.

[0202] В определенных вариантах осуществления все из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D и, таким образом, дейтерированный габоксадол представляет собой d6-габоксадол. В предпочтительном варианте осуществления дейтерированный габоксадол представляет собой d6-габоксадол.

[0203] Следует признать, что в синтезированном соединении происходит некоторое изменение природного изотопного состава, обычно зависящее от происхождения химических материалов, используемых в синтезе. Таким образом, препарат Формулы I по своей природе будет содержать небольшие количества изотопологов у каждого атома молекулы. В частности, соединения изобретения могут содержать изотопы в местах, отмеченных как H, N, O, и при атомах углерода. Обычно такие изотопы присутствуют в

препарате в природном изотопном составе. Технически возможно обогащать или истощать такие изотопы по отношению к природным количествам. Изобретение включает такие изотопные вариации, обогащение или обеднение этих других атомов при условии, что дейтерирование по одному или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' Формулы I представляет собой, как описано в настоящей заявке.

[0204] Следует признать, что однократное дейтерирование в любом одном из положений 4, 5 или 7 будет генерировать хиральный центр в этом положении. Разнообразие стереохимических альтернативных вариантов увеличивает разнообразие видов дейтерированного габоксадола, раскрытых в настоящем описании.

[0205] В другом аспекте изобретение предоставляет композицию, содержащую одно или более соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемую соль.

[0206] Композиции изобретения могут содержать исключительно одну форму дейтерированного габоксадола, или она может содержать две или более форм дейтерированного габоксадола, каждая из которых выбрана из соединений, представленных на Фигурах 1A-1F. Относительные пропорции форм дейтерированного габоксадола будут зависеть от используемых способов синтеза и усилий по разделению и очистке форм. Примерные варианты осуществления таких композиций изложены в другом месте в данном раскрытии.

[0207] В другом аспекте изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, включающую композицию, содержащую одно или более соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемую соль, в фармацевтически приемлемом носителе.

[0208] Дейтерированный габоксадол, или габоксадол, обогащенный дейтерием, или композиция, содержащая вышеперечисленное, могут быть описаны процентом включения дейтерия вместо водорода в положениях R4, R4', R5, R5', R7 и R7' соединения Формулы I. Процентное включение дейтерия в габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце не включает дейтерий, связанный с гетероатомами в молекуле. Процентное включение дейтерия обычно относится к данному образцу соединения габоксадола, проценту молекул габоксадола, которые содержат дейтерий, включенный в одно или более положений R4, R4', R5, R5', R7 и R7', из общего количества молекул, включая дейтерированные и недейтерированные. Например, процентное включение дейтерия 1% означает, что 1% соединений Формулы I в данном образце содержат дейтерий в одном или более положениях R4, R4', R5, R5', R7 и R7'. Недейтерированный габоксадол можно отличить от габоксадола, обогащенного дейтерием, и можно определить процентное содержание дейтерированного габоксадола. Дейтерированный габоксадол или габоксадол, обогащенный дейтерием, означает, что соединение габоксадола обогащено дейтерием выше природного содержания дейтерия (т. е. дейтерий встречается вместо водорода во всех молекулах в природе приблизительно в количестве 0,0156%, природная распространенность дейтерия). В определенных вариантах осуществления процентное включение дейтерия составляет, по меньшей мере, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%,

35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%, или дейтерированный габоксадол содержит, по меньшей мере, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98% от общего количества молекул габоксадола (включая дейтерированные и недейтерированные формы) в композиции.

[0209] Кроме того, препарат дейтерированного габоксадола может быть описан процентным содержанием конкретной дейтерированной формы габоксадола в препарате. Например, препарат, который на 50% состоит из d6-габоксадола, указывает на то, что половина молекул габоксадола в препарате представляет собой d6-габоксадол и половина молекул представляет собой другую форму дейтерированного габоксадола или недейтерированного габоксадола.

[0210] В некоторых вариантах осуществления может быть дополнительно указано, каково процентное содержание конкретной формы дейтерированного габоксадола, такой как d6-, d5- или d4-габоксадол. Например, препарат дейтерированного габоксадола может содержать приблизительно 80% d6-габоксадола, приблизительно 18% d5-габоксадола и приблизительно 2% других форм дейтерированного габоксадола или габоксадола (см., например, Таблицу IV). В определенных вариантах осуществления препарат дейтерированного габоксадола содержит, по меньшей мере, приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98% d6-габоксадола. В определенных вариантах осуществления препарат дейтерированного габоксадола содержит приблизительно 0-60%, 60-70%, 70-80%, 80-90% или 90-100% d6-габоксадола. В определенных вариантах осуществления препарат дейтерированного габоксадола содержит приблизительно 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 100% d6-габоксадола. Замечено, что виды дейтерированного габоксадола в форме дейтерированного габоксадола нелегко различить с помощью анализа МС или ЯМР. Как показано на Фигуре 1Е, d5-габоксадол имеет 6 видов. Они имеют одинаковую массу, которую трудно различить с помощью МС. Для настоящего описания в конкретном варианте осуществления процентное содержание необязательно указывает, какие виды d5-габоксадола присутствуют в композиции, только общее количество всех видов, которые представлены в виде формы d5-габоксадола, представленной пиком.

[0211] В дополнительных вариантах осуществления синтез может генерировать известные конкретные виды габоксадола, такие как d2-габоксадол 4,5,6,7-тетрагидроизооксазоло(5,4-с)пиридин-3(2H)-он-7,7 в Примере 1В. В этом случае можно узнать конкретные виды d2-габоксадола в составе и, таким образом, процент этих конкретных видов, также как форму.

[0212] Используемая в данном описании композиция, в которой, по меньшей мере, 10% соединений имеют D в одном или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' означает, что дейтерий может находиться в одном или более из любых указанных положений, при условии, что, по меньшей мере, 10% соединений габоксадола (дейтерированных и недейтерированных соединений габоксадола) в композиции содержат, по меньшей мере,

один дейтерий. Композиция, в которой, по меньшей мере, 10% соединений имеют D в трех или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' означает, что, по меньшей мере, 10% соединений (дейтерированных и недейтерированных соединений габоксадола) представляют собой d3-габоксадол или выше. Такая композиция может также содержать d2-, d1- и недейтерированный габоксадол, но это не входит в указанное общее процентное содержание.

[0213] Для ясности, как используется в данном описании, процентное содержание дейтерированного габоксадола в композиции (или препарате) не означает общее количество дейтерия по отношению к общему количеству габоксадола. По такому показателю можно спутать композицию, содержащую 10% d6-габоксадола, с композицией, содержащей 60% d1-габоксадола, поскольку общее содержание дейтерия на единицу габоксадола является одинаковым. В настоящем описании процентное содержание может использоваться в отношении композиции для указания процентного содержания конкретной формы габоксадола в общем количестве габоксадола (дейтерированного плюс недейтерированного) в композиции. Как используется в настоящем описании, первый будет представлять собой композицию, содержащую 10% d6-габоксадола, тогда как последний будет представлять собой композицию, содержащую 60% d1-габоксадола.

[0214] Для терапевтического применения дейтерированный габоксадол предпочтительно является стабильным в условиях, которым он будет подвергаться при введении пациенту, например, в водной физиологической среде, включая кислую или щелочную среду в организме пациента. По этой причине любое предлагаемое использование дейтерирования через способный к обмену протон, такой как амин NH, через равновесный обмен протон-дейтерий маловероятно будет терапевтически отличаться от недейтерированного габоксадола, и не ожидается, что оно будет вести себя *in vivo* как габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце изобретения.

[0215] В отличие от атомов водорода аминного и гидроксильного фрагментов, которые могут участвовать в обменных реакциях, атомы водорода углеродного скелета являются устойчивыми к обмену даже в непротонных средах и при физиологических условиях. Таким образом, настоящее изобретение предполагает использование габоксадолов, дейтерированных по углеродному кольцу. Дейтерирование кольцевых углеродов предоставляет габоксадолы с 2, 4 или 6 атомами дейтериями на молекулу. Частичное дейтерирование каждого атома углерода в кольце предоставляет габоксадолы с 1, 3 или 5 атомами дейтерия на молекулу. Различные формы дейтерированного габоксадола, имеющего от одного до шести атомов дейтерия, связанных с кольцевым углеродом, на молекулу, показаны на Фигурах 1-2. Как обсуждалось выше в настоящем описании, это примеры «габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце» или просто «дейтерированного габоксадола».

[0216] В настоящем описании авторы изобретения описывают различные иллюстративные формы дейтерированного габоксадола со ссылкой на соглашение о

нумерации колец, показанное на Фигуре 2. Эти формы представляют собой 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-4,4-d₂; 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-5,5-d₂; 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-7,7-d₂; 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-4,4,7,7-d₄; 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-4,4,5,5-d₄; 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-5,5,7,7-d₄ и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-4,4,5,5,7,7-d₆.

[0217] Другие формы дейтерированного габоксадола могут иметь неспаренный дейтерий на углероде в кольце, так что углерод в кольце имеет один водород и один дейтерий. К ним относятся d1, d3 и d5 габоксадолы, например, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-4-d₁, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-5-d₁; 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-7-d₁; другие d1-габоксадолы; 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-4,4,5-d₃; 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-4,4,7-d₃; 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-5,5,7-d₃; другие d3-габоксадолы; 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-4,4,5,5,7-d₅; 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-4,5,5,7,7-d₅ и 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2Н)-он-4,4,5,7,7-d₅. Каждое из вышеназванных соединений может описывать две молекулы в зависимости от того, с какой стороны тетрагидропиридинового кольца в молекуле находится неспаренный дейтерий.

[0218] В настоящем описании авторы изобретения также обозначают формы габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце сокращенно как габоксадол d2, габоксадол d3, габоксадол d4, габоксадол d5 и габоксадол d6. В некоторых случаях буква d может быть написана с заглавной буквы как D. В некоторых случаях тире может использоваться или не использоваться. В каждом случае авторы изобретения имеют в виду дейтерированный габоксадол и целое число от 1 до 6 относится к числу атомов дейтерия в молекуле габоксадола. В некоторых случаях целое число может быть нижним или верхним индексом.

[0219] Габоксадолы с дейтерированным углеродом в кольце предпочтительно получают путем синтеза из дейтерированных предшественников. Типичные пути синтеза схематически представлены, например, на Фигурах 3 и 5-11, и синтез описан в другом месте настоящей заявки.

[0220] Синтезированные формы дейтерированного габоксадола могут содержать дейтерирование, по меньшей мере, 25% синтетически целевых мест вставки и более предпочтительно, по меньшей мере 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80% или 85% и наиболее предпочтительно, по меньшей мере, 90%, 95% или 100% дейтерирования в намеченных местах.

[0221] Как показано в других разделах настоящего описания, масс-спектрометрия (МС) может применяться для идентификации относительных количеств различных форм габоксадола (d1-d6) с дейтерированным углеродом в кольце и любого недейтерированного

габоксадола в композиции дейтерированного габоксадола, синтезированного, как описано в настоящей заявке, или посредством других методов синтеза. Определенные типы МС, такие как МС высокого разрешения (МСВР), обеспечат большую точность. Также подходят другие методы, такие как МС с ионизацией электрораспылением (ESI-МС). Специалисты в данной области техники поймут, как подготовить образец для МС-анализа. Химик-аналитик захочет рассмотреть определенные дополнительные стадии характеристики образца вследствие природы композиции дейтерированного габоксадола. Например, если существует вероятность того, что образец содержит дейтерированный в результате реакции обмена габоксадол, образец может быть предварительно обработан для удаления любого дейтерия, который связан с гетероатомами в молекуле. Такая предварительная обработка уменьшит неоднозначность результатов, что позволит более точно оценить формы габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце в образце.

[0222] Химик-аналитик также поймет, что пики, идентифицированные с помощью МС, не различают виды от d1 до d5, только общее количество каждой формы габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце. В конкретном варианте осуществления нет необходимости различать виды каждой формы, чтобы рассчитать относительное соотношение форм друг к другу или рассчитать процентное содержание каждой формы в композиции. В другом примере опытный химик-аналитик поймет, что d6-габоксадол и недейтерированный габоксадол имеют только по одной форме каждый. По данным МС эти формы обычно демонстрируют один преобладающий массовый пик, но также демонстрируют небольшое количество более тяжелой формы на один нейтрон вследствие включения изотопа углерода-13 (1,1% встречающегося в природе углерода) или изотопа азота-15 (0,4% встречающегося в природе азота). В конкретном варианте осуществления химик-аналитик использует минорный пик на один нейтрон тяжелее d6-габоксадола для оценки приблизительного соотношения изотопов углерода-13 или азота-15 в исходном материале для исследуемой композиции дейтерированного габоксадола.

[0223] Габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце может быть предоставлен в виде фармацевтически приемлемой соли, такой как, но не ограничиваясь ими, кислотно-аддитивная соль, гидрат цвиттер-иона, ангидрат цвиттер-иона, гидрохлоридная или гидробромидная соль или в форме моногидрата цвиттер-иона. Кислотно-аддитивные соли включают, но не ограничиваются ими, кислотно-аддитивные соли с малеиновой, фумаровой, бензойной, аскорбиновой, янтарной, щавелевой, бисметиленсалициловой, метансульфоновой, этандисульфоновой, уксусной, пропионовой, винной, салициловой, лимонной, глюконовой, молочной, яблочной, миндальной, коричной, цитраконовой, аспарагиновой, стеариновой, пальмитиновой, итаконовой, гликолевой, п-аминобензойной, глутаминовой, бензолсульфоновой или теофиллинуксусной кислотой, также как 8-галотеофиллины, например, 8-бромтеофиллин. В других подходящих вариантах осуществления можно использовать кислотно-аддитивные соли с неорганическими кислотами, включая, но не ограничиваясь ими, хлористоводородную, бромистоводородную, литиевую, серную, сульфаминовую,

фосфорную или азотную кислоту. В определенных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол предоставлен в виде моногидрата дейтерированного габоксадола.

[0224] В определенных вариантах осуществления получают форму основной соли габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце, в которой основание представляет собой неорганическое основание или органическое основание, выбранное из: оснований алюминия, аммония, кальция, меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, магния, марганцевых солей, марганца, калия, натрия, цинка и первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N, N-дибензил(этилен)диамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин.

[0225] Следует понимать, что ссылка в данном раскрытии на «дейтерированный габоксадол» также относится к фармацевтически приемлемым солям, например, фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям, гидратам или сольватам основания или соли, также как ангидратам и также аморфным или кристаллическим формам, если в контексте не указано иначе.

[0226] В определенных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемая соль являются кристаллическими, такими как кристаллическая соль хлористоводородной кислоты, кристаллическая соль бромистоводородной кислоты или кристаллический моногидрат цвиттер-иона. В определенных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол предоставлен в виде кристаллического моногидрата.

Применение дейтерированного габоксадола

[0227] Дейтерированный габоксадол является пригодным для лечения психических расстройств. Изобретение предоставляет способ лечения психического расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества дейтерированного соединения габоксадола (которое может представлять собой, например, d6-габоксадол). В конкретном варианте осуществления вводят фармацевтическую композицию, в которой фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество дейтерированного соединения габоксадола и фармацевтически приемлемый носитель. В конкретном варианте осуществления психическое расстройство представляет собой агорафобию, нервную анорексию, любое тревожное расстройство, синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), расстройство аутистического спектра (РАС), компульсивное переедание, биполярное расстройство, пограничное расстройство личности, нервную булимию, деменцию, расстройства пищевого поведения, генерализованное тревожное расстройство,

большое депрессивное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), паническое расстройство, стойкое депрессивное расстройство (дистимическое расстройство), расстройства личности, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), послеродовую депрессию, шизофрению, социальное тревожное расстройство, социальные и другие специфические фобии и терапевтически резистентную депрессию (ТРД). Дейтерированный габоксадол можно вводить пациентам отдельно или в комбинации с дополнительными соединениями для предоставления аддитивных или синергических ответов у пациентов.

[0228] Как показано в нижеприведенном Примере 7 в настоящем описании, дейтерированный габоксадол 4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[5,4-с]пиридин-3(2Н)-он-7,7-d₂ (d₂-габоксадол 7,7) в дозе 6 мг/кг неожиданно вызывал значительно более сильную активацию головного мозга, чем недейтерированный габоксадол в той же дозе в нескольких областях головного мозга, участвующих в когнитивной обработке и активности антидепрессантов, как было измерено в исследованиях активации всего головного мозга у мышей. Как показано в нижеприведенном Примере 8 в настоящем описании, d₆-габоксадол вызывал значительно более сильную активацию головного мозга, чем недейтерированный габоксадол, в той же дозе в ряде областей головного мозга, участвующих в когнитивной обработке, также как активности антидепрессантов у мышей, и индуцированное d₆-габоксадолом начало седации у мышей было быстрее, чем у d₂-габоксадола 7,7, в то время как начало седации, индуцированное как d₆-габоксадолом, так и d₂-габоксадолом 7,7, было быстрее, чем у недейтерированного габоксадола.

[0229] Предпочтительно соединение габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце является более активным в одной или более областях головного мозга, чем недейтерированный габоксадол, предпочтительно приблизительно на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 325%, 350%, 375%, 400%, 425%, 450%, 475% и 500% или выше, более активным в одной или более областях головного мозга, чем недейтерированный габоксадол, вводимый в эквивалентных дозах по массе. В качестве альтернативы, эффективная доза габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце значительно ниже, чем доза недейтерированного габоксадола, необходимая для достижения того же эффекта. Это иногда называют дозозависимым ответом со сдвигом влево, как описано в Примерах ниже. Как хорошо известно в данной области техники, применение более низкой дозы терапевтического средства является весьма предпочтительным, когда это возможно, и иногда необходимо с медицинской точки зрения.

[0230] Различные формы дейтерированного габоксадола изобретения могут быть использованы в комбинациях, определенных как соответствующие врачом, психиатром или другим специалистом, оказывающим помощь пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Например, индивидуальное введение может быть любым из d₂-габоксадола, d₄-габоксадола или d₆-габоксадола. Кроме того, комбинации d₂-габоксадола, d₄-габоксадола и d₆-габоксадола могут быть предоставлены при индивидуальном введении или отдельно

при многократном введении. Наконец, индивидуальные введения могут включать смеси d2-габоксадола, d4-габоксадола и d6-габоксадола. Каждая из вышеуказанных комбинаций может содержать долю d1-габоксадола, d3-габоксадола, d5-габоксадола и/или недейтерированного габоксадола. Введение соответствующего соединения, комбинации соединений и однократного или многократного введения одного и того же будет определяться квалифицированным врачом, психиатром или другим специалистом, оказывающим помощь пациенту, нуждающемуся в таком лечении, с учетом конкретных потребностей любого отдельного пациента.

[0231] В настоящей заявке описаны способы, композиции и фармацевтические композиции для лечения психических расстройств с помощью дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0232] Изобретение предоставляет лечение пациента, нуждающегося в таком лечении, включающее введение дейтерированного габоксадола. Такое лечение может проводиться один или более раз в день или периодически, например, каждые 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней, или периодически, или спорадически, например, первая и необязательно вторая дозы дейтерированного габоксадола с интервалом от приблизительно 1 до приблизительно 12 часов между собой, после чего следует период вымывания, в течение которого дейтерированный габоксадол не вводят.

[0233] В определенных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол вводят однократно без дополнительного введения в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней. Если лечение прошло успешно, нет необходимости в дополнительном введении дейтерированного габоксадола до тех пор, пока у пациента снова не появятся нежелательные симптомы.

[0234] В конкретном варианте осуществления данное изобретение предоставляет поразительный контраст с ранее предложенными способами лечения за счет использования более низких доз дейтерированного габоксадола, чем недейтерированного габоксадола. Предыдущие предлагаемые применения габоксадола, ни одно из которых не было клинически одобрено, включали в себя анальгетик, анксиолитик, комбинированный анксиолитик и антидепрессант, действующий в качестве дополнения к эсциталопраму, для лечения бессонницы и для лечения симптомов определенных генетических нарушений развития (Foster et al., 1983; Hoehn-Saric, 1983; Kasper et al., 2012; Kjaer and Nielsen, 1983; Korsgaard et al., 1982; Mohr et al., 1986; Mondrup and Pedersen, 1983). В конкретных вариантах осуществления изобретение предоставляет дейтерированный габоксадол для лечения психического расстройства, такого как быстрое снижение риска суицида в ситуации неотложной помощи и быстрое облегчение депрессии, например, терапевтически резистентной депрессии и/или в начале лечения большого депрессивного расстройства для преодоления отсроченного эффекта традиционных антидепрессантов.

[0235] В определенных вариантах осуществления частота возникновения суицидальной идеации в популяции пациентов, страдающих острым суицидальным поведением, снижается на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или 100%

в течение 24 часов после введения дейтерированного габоксадола.

[0236] В конкретном варианте осуществления предоставлен способ лечения психического расстройства, включающий введение первой одной дозы дейтерированного габоксадола, предпочтительно проявляющего более высокую фармакологическую активность, чем у габоксадола, в котором одна доза приводит к быстрому облегчению психического расстройства (эффективное лечение).

[0237] В Примере 7 в настоящем описании показано на мышах, что приблизительно 6 мг/кг габоксадола (7,7-d₂) с дейтерированным углеродом в кольце оказывает эквивалентное действие на активацию головного мозга у мышей от приблизительно 10 до 20 мг/кг недейтерированного габоксадола. Таким образом, эффективность дейтерированного габоксадола может быть в два-четыре раза выше, чем недейтерированного габоксадола, и таким образом предполагается, что для любой заданной дозы недейтерированного габоксадола, например, пересчитанной из дозы для мышей, эквивалентная доза дейтерированного габоксадола может быть меньше, например, в 2-5 раз меньше.

[0238] В определенных вариантах осуществления количество дейтерированного габоксадола в мг/кг, которое ежедневно вводится взрослому человеку, можно экстраполировать на основании вышеприведенной информации и/или путем расчета дозировки габоксадола, вводимой экспериментальному животному, например, мыши, используя формулу для преобразования дозы на основе площади поверхности тела (ППТ) и сверяясь, например, с Таблицей I.

[0239] В определенных вариантах осуществления дозировка дейтерированного габоксадола относится к количеству дейтерированного габоксадола в мг, ежедневно вводимому взрослому человеку.

ТАБЛИЦА I:

ПРЕОБРАЗОВАНИЕ ДОЗЫ ГАБОКСАДОЛА ДЛЯ МЫШИ (мг/кг) В ЭКВИВАЛЕНТНУЮ ДОЗУ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА (ЭДЧ) ГАБОКСАДОЛА (мг/кг) НА ОСНОВЕ ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА

мг/кг габоксадол (МЫШЬ)	×	<u>Животное Км</u> Человек Км	=	мг/кг габоксадол (ЧЕЛОВЕК)	×	СУТОЧНАЯ ДОЗА (мг габоксадола) для 60 кг ЧЕЛОВЕКА		
1	×	0,08	=	0,08	×	60	=	4,8
3	×	0,08	=	0,24	×	60	=	14,4
6	×	0,08	=	0,48	×	60	=	28,8
10	×	0,08	=	0,8	×	60	=	48
15	×	0,08	=	1,2	×	60	=	72
20	×	0,08	=	1,6	×	60	=	96

25	×	0,08	=	2	×	60	=	120
30	×	0,08	=	2,4	×	60	=	144

[0240] В определенных вариантах осуществления первая доза фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный габоксадол, приводит к быстрому улучшению психического расстройства с продолжительным эффектом в течение, по меньшей мере, 3, 4, 5, 6 или 7 дней после введения, также называемым быстрым облегчением.

[0241] В определенных вариантах осуществления способы включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, первой дозы фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 1 мг до приблизительно 300 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли, в которых первая доза предоставляет улучшение состояния пациента в течение 3, 4, 5, 6, или 7, или более дней после введения пациенту. В конкретных вариантах осуществления пациенту не вводят габоксадол в любой форме в течение 3, 4, 5, 6, или 7, или более дней после введения первой дозы.

[0242] Конкретные варианты осуществления, описанные в настоящей заявке, предоставляют, что пациенту, нуждающемуся в таком лечении, вводят фармацевтическую композицию, содержащую дейтерированный габоксадол. Дейтерированный габоксадол может быть предоставлен в виде его фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей предоставлены в другом месте в настоящем описании.

[0243] В определенных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол предоставлен в виде моногидрата дейтерированного габоксадола. Специалист в данной области техники легко поймет, что количества активного ингредиента в фармацевтической композиции можно регулировать в зависимости от предоставленной формы дейтерированного габоксадола. Например, фармацевтические композиции, содержащие 5,0, 10,0, 15,0, 33,0, 50,0 или 150,0 мг дейтерированного габоксадола, соответствуют 5,6, 11,3, 16,9, 37, 56 или 169 мг моногидрата дейтерированного габоксадола соответственно.

[0244] В определенных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол является кристаллическим.

Примерные дозировки дейтерированного габоксадола

[0245] В конкретном варианте осуществления предоставлен способ лечения психического расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, первой дозы фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 1 мг до приблизительно 300 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0246] В конкретных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол присутствует в фармацевтических композициях в количестве, которое находится в диапазоне от 1 мг до 150 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 33 мг до приблизительно 75 мг, от приблизительно 33 мг до

приблизительно 100 мг, от приблизительно 50 мг до 100 мг или от приблизительно 33 мг до приблизительно 150 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 33, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 175, 200, 250 или 300 мг дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли.

[0247] В предпочтительном варианте осуществления, когда дейтерированный габоксадол используют в качестве единственного или основного агента, первое введение представляет собой однократную дозу в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 300 мг.

[0248] В определенных вариантах осуществления, когда дейтерированный габоксадол используют в качестве единственного или основного агента, первое введение представляет собой однократную дозу от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг, от приблизительно 33 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 110 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 120 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 130 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 140 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 300 мг или от приблизительно 250 мг до приблизительно 300 мг дейтерированного габоксадола.

[0249] В определенных вариантах осуществления вводимая доза дейтерированного габоксадола составляет приблизительно 50 мг, 75 мг или 100 мг.

[0250] В конкретном варианте осуществления, когда первое введение дейтерированного габоксадола осуществляется в комбинации с другим агентом, таким как кетамин, или другим вторым фармацевтическим агентом, дейтерированный габоксадол можно использовать в конкретном варианте осуществления в низкой дозе от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мг.

[0251] В конкретном варианте осуществления, когда первый курс лечения дейтерированным габоксадолом осуществляется в комбинации с другим агентом, таким как литий, или другим вторым фармацевтическим агентом, в конкретном варианте осуществления дейтерированный габоксадол можно использовать в низкой дозе от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 мг.

[0252] В определенных вариантах осуществления T_{max} дейтерированного габоксадола в плазме достигается в течение 45 минут после введения.

[0253] В определенных вариантах осуществления доза дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли может составлять приблизительно 20 мг, приблизительно 19 мг, приблизительно 18 мг, приблизительно 17 мг, приблизительно 16 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 14 мг, приблизительно 13 мг, приблизительно 12 мг, приблизительно 11 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 1 мг или менее.

[0254] Дозы солей или гидратов дейтерированного габоксадола, которые в молярном отношении являются эквивалентными количеству любой данной дозы дейтерированного габоксадола, указанному выше, как предназначено, входят в объем изобретения.

[0255] В определенных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол вводят ежедневно (например, один раз в день) или необязательно более одного раза в день, например, в дозе, определяемой лечащим врачом. В альтернативных вариантах осуществления его можно вводить периодически, например, регулярно на одних стадиях лечения и нерегулярно на других стадиях, с учетом периода вымывания (в течение которого дейтерированный габоксадол не вводят) между дозами 48 часов, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней. В определенных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол вводят однократно без дополнительного введения в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 дней.

Лекарственная форма

[0256] В конкретном варианте осуществления изобретение предполагает введение фармацевтических композиций, содержащих дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно предназначенных для быстрого наступления лечебного эффекта. Можно использовать широкий спектр лекарственных форм, включая описанные ранее в литературе. Предпочтительные лекарственные формы подходят для перорального или интраназального введения.

[0257] В конкретном варианте осуществления фармацевтические композиции в настоящем описании могут быть предоставлены с профилями немедленного высвобождения или стандартными профилями высвобождения. Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать фармацевтически приемлемый «носитель». В конкретных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой или включать один или более из разбавителя, связующего вещества, скользящего вещества, разрыхлителя, наполнителя и композиции для покрытия. В конкретном варианте осуществления предоставлена стандартная лекарственная форма (СЛФ). В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция или СЛФ представляет собой пилюлю, таблетку, капсулу, пленку или облатку, любая из

которых может необязательно распадаться при пероральном приеме, или леденец, пастилку, масло, настойку или сироп. Способ приготовления может быть соответствующим образом скорректирован. Пилули и таблетки можно получать из твердых составов. Сиропы, масла и настойки представляют собой жидкие составы. В конкретных вариантах осуществления перорально распадающаяся пленка, облатка, таблетка, или леденец, или пастилка предоставляет СЛФ в пероральной форме, в которой активные ингредиенты, по меньшей мере, частично абсорбируются непосредственно в ротовой полости. Можно использовать капсулы, содержащие или твердые составы, или жидкие составы (например, порошки или частицы в твердом геле или составы на масляной основе в мягком геле). В конкретном варианте осуществления используется состав на масляной основе с небольшим количеством или отсутствием воды, и обычно легко инкапсулируется. Можно использовать составы масло-в-воде, которые содержат микроэмульсии, липосомы, наноэмульсии или другие формы, известные в данной области техники.

[0258] Таблетки могут быть приготовлены путем смешивания активных ингредиентов со стандартными адьювантами и/или разбавителями и последующего прессования смеси в подходящей таблетировочной машине. Примеры адьювантов или разбавителей включают: кукурузный крахмал, лактозу, тальк, стеарат магния, желатин, лактозу, камеди и подобное. Любые другие фармацевтически приемлемые адьюванты или добавки, такие как красители, ароматизаторы, консерванты и т. д., также могут быть использованы при условии, что они совместимы с активными ингредиентами.

[0259] Широкое разнообразие технологий доступно для буккального или сублингвального состава, такого как перорально распадающаяся тонкая пленка, облатка, или таблетка, или леденец и/или пастилка. Сублингвальные таблетки, облатки, пленки и полоски могут быть разработаны, чтобы быстро распадаться (5-15 секунд), обеспечивая быстрый доступ к капиллярам ротовой полости и избегая агрессивной среды желудочно-кишечного тракта. Леденцы и пастилки предоставляют комбинацию буккального и желудочного введения. Технологии широко используются с терапевтическими средствами, где желательно быстрое начало действия. (См. Lamey and Lewis «Buccal and Sublingual Delivery of Drugs» Ch 2 in «Routes of Drug Administration» Ed. Florence and Salole (Butterworth-Heinemann)). В конкретном варианте осуществления используется перорально распадающаяся таблетка ODT (См. Lamey and Lewis (1990))

[0260] Составы предшествующего уровня техники недеитерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемых солей, которые можно использовать для дейтерированного габоксадола, раскрыты в следующих патентных публикациях:: WO2018144827, US20110082171, US20090048288, WO2006118897, WO2006102093, GB2410434, US20050137222, WO2002094225, WO2001022941, содержание которых включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

Дейтерированный габоксадол можно вводить в пероральной лекарственной форме.

Лечение и его терапевтический эффект

[0261] В одном аспекте изобретение предполагает лечение психического расстройства у пациента, страдающего психическим расстройством, включающее введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемую соль, например, при диагностировании у пациента психического расстройства. В конкретном варианте осуществления пациенты находятся в отделении неотложной помощи или в кабинете врача, где ставится диагноз. Способ изобретения включает введение лечебной дозы с согласия пациента сразу после постановки диагноза.

[0262] В конкретном варианте осуществления изобретение также предполагает лечение фармацевтической композицией, содержащей дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемую соль, при первом диагнозе депрессии у пациента, ранее не лечившегося антидепрессантами и нуждающегося в быстром облегчении антидепрессивного состояния до типичного времени отсроченного проявления клинической эффективности традиционных антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), трициклические антидепрессанты (ТЦА), тетрациклические антидепрессанты (ТеЦА), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) или норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НССА). Как правило, пациенты обращаются в отделение неотложной помощи или в кабинет врача, где ставится диагноз.

[0263] В конкретном варианте осуществления изобретение также предполагает лечение фармацевтической композицией, содержащей дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемую соль, у пациента с терапевтически резистентной депрессией и нуждающегося в быстром облегчении, когда лечение традиционными антидепрессантами или не индуцирует клиническое облегчение, или не обеспечивает непрерывное облегчение после начального периода успешного лечения. Как правило, пациенты находятся в отделении неотложной помощи или в кабинете врача, где ставится диагноз. В конкретном варианте осуществления способ изобретения предполагает введение первой дозы с согласия пациента сразу после постановки диагноза. В определенных вариантах осуществления пациент получил или ему рекомендована электросудорожная терапия.

[0264] Предпочтительным биомаркерным показателем быстрого начала является измерение активности головного мозга с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ). ЭЭГ является мерой неврологической активности, хорошо известной специалисту в данной области техники. Стандартные методики и инструменты являются широко доступными. Излучения с длиной волны низкой частоты измеряются в спектральном диапазоне, как правило, 0,2-35 Гц на множественных участках головы пациента. Спектры мощности оцениваются при каждой длине волны (или в диапазоне длин волн) для наблюдения и обнаружения неврологической активности. ЭЭГ можно использовать в контексте измерения неврологического ответа на лекарственные средства, такие как габоксадол, как

описано в Dijk et al. (2010) *J. Psychopharmacology*. 24(11) 1613-1618. См. также Lundahl et al. (2011) *J Psychopharmacol* 26: 1081.

[0265] Магнитоэнцефалография представляет собой альтернативный метод нейровизуализации с высоким временным разрешением и умеренно хорошим пространственным разрешением, который позволяет напрямую измерять магнитные поля, генерируемые синхронизированными ионными нейронными токами в головном мозге. В сочетании с фармакологическими вмешательствами МЭГ (фармако-МЭГ) является мощным инструментом для измерения эффектов экспериментальных модуляций нейротрансмиссии в головном мозге живого человека как в группах пациентов, так и в здоровых контрольных группах (Muthukumaraswamy, 2014). По сравнению с ЭЭГ, она может предоставить более высокое пространственное разрешение и уменьшить загрязнение сигналов головного мозга физиологическими артефактами, такими как моргание и мышечные потенциалы. См. Nutt et al. *Neuropharmacology* 88 (2015) 155-163.

[0266] В конкретном варианте осуществления изобретение предполагает, что введение фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемую соль, демонстрирует быстрое начало терапевтического эффекта, например, вызывает быстрое уменьшение симптомов психического расстройства. Биомаркерный показатель быстрого начала может быть получен с помощью ЭЭГ. Увеличение плотности мощности ЭЭ приблизительно на 30% или более по спектрам в диапазоне 0,25 Гц-8,0 Гц в течение приблизительно 180 минут после введения свидетельствует о быстром начале эффекта. Предпочтительно пациенты будут фиксировать увеличение плотности мощности приблизительно на 50% или более в этом диапазоне. Более предпочтительно, у пациентов регистрируется увеличение плотности мощности приблизительно на 50% или более в диапазоне 4,75-8,0 Гц. Увеличение плотности мощности ЭЭГ было описано в Dijk (2010) and Lundahl (2011) при введении габоксадола в контексте других признаков заболевания. В конкретном варианте осуществления этот метод используется с дейтерированным габоксадолом по показаниям, раскрытым в настоящем изобретении.

[0267] В качестве альтернативы МЭГ можно использовать в качестве биомаркера для наблюдения за быстрым началом терапевтического эффекта от введения дейтерированного габоксадола или габоксадола. В контексте других терапевтических показаний Nutt et al (2015) наблюдали, что введение габоксадола приводит к увеличению плоскостного градиентометра МЭГ всей головы +3 или более в комбинированной дельта-, тета- и альфа-активности в момент времени через 160 минут после первого курса лечения. В конкретном варианте осуществления способ лечения изобретения обеспечивает увеличение на +3 или более в течение приблизительно 180 минут после первого курса лечения.

[0268] В конкретном варианте осуществления способ лечения изобретения обеспечивает длительный эффект, заключающийся в том, что введение фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный габоксадол, уменьшает симптомы

психического расстройства приблизительно в течение 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более дней после введения.

[0269] Не желая быть связанными какой-либо теорией, на основе нижеприведенных примеров предполагается, что введение дейтерированного габоксадола вызывает химическую форму активации головного мозга через рецепторы ГАМК_A, содержащие δ -субъединицу, что можно интерпретировать как физиологический эффект, сравнимый с электросудорожной терапией (ЭСТ). В соответствии с одним аспектом изобретения эффект введения может быть необязательно усилен поддерживающей дозой дейтерированного габоксадола ежедневно после первого введения, хотя специалист в данной области техники может выбрать менее частое дозирование, например, каждые 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней после первого курса лечения. Таким образом, предоставлен способ лечения психического расстройства, включающий повторяющиеся стадии ежедневного введения дейтерированного габоксадола пациенту, нуждающемуся в таком лечении. В альтернативном конкретном варианте осуществления способа лечения психического расстройства у пациента применяют дозирование реже, чем ежедневное дозирование, например, повторные стадии введения дейтерированного габоксадола каждые 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней после первого курса лечения. В конкретном варианте осуществления одной формы терапии дополнительное введение доз не проводят до тех пор, пока симптомы пациента не укажут на то, что дополнительное лечение будет полезным, что может возникнуть через 3, 4, 5, 6 или более дней после указанного первого введения или может не возникнуть вообще в течение более длительного периода. Иными словами, в конкретном варианте осуществления можно необязательно избегать дополнительных введений дейтерированного габоксадола в течение 3-дневного периода после завершения первого введения, например, если такая дополнительная доза снизит эффективность лечения. В конкретном варианте осуществления событие, что выбран период в 3 дня или более после первого введения, этот период можно считать периодом «вымывания». В конкретных вариантах осуществления 3-дневный период отсутствия лечения может быть продлен до 4, 5 или 6 дней или дольше, если сохраняются ослабленные симптомы психического расстройства. Кроме того, следует понимать, что если симптомы психического расстройства возвращаются через более чем 3 дня после первого введения, может быть назначено последующее лечение дейтерированным габоксадолом или его фармацевтически приемлемой солью. В некоторых случаях пациенту будет показано 4-дневное, 5-дневное, 6-дневное или недельное дозирование, каждое из которых является примером «прерывистого дозирования». В конкретном варианте осуществления в каждом случае дозирование считается продолжением лечения расстройства в соответствии с настоящим изобретением.

[0270] В дополнительном варианте осуществления лечение психического расстройства с помощью дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли включает начальное введение фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемую соль, и

необязательно второе введение фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемую соль, в течение приблизительно 12 часов непосредственно после начального введения. В определенных вариантах осуществления общее количество первого и второго введения в сумме не превышает 200 мг.

[0271] Дейтерированный габоксадол настоящего изобретения можно использовать в комбинации с габоксадолом (т. е. недейтерированным габоксадолом). Любая форма может представлять собой первое или второе введение в конкретном варианте осуществления способа лечения изобретения, когда осуществляют два введения.

[0272] Различные формы дейтерированного габоксадола изобретения могут быть использованы в комбинациях, определенных как соответствующие врачом, психиатром или другим специалистом, оказывающим помощь пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Например, отдельное введение может представлять собой любое из d2-габоксадола, d4-габоксадола или d6-габоксадола. Кроме того, комбинации d2-габоксадола, d4-габоксадола и d6-габоксадола или любых двух из вышеперечисленных могут быть предоставлены при индивидуальном введении или отдельно при многократных введениях. Кроме того, отдельные введения могут включать смеси d2-габоксадола, d4-габоксадола и d6-габоксадола. Каждая из вышеуказанных комбинаций может содержать долю d1-габоксадола, d3-габоксадола, d5-габоксадола и/или недейтерированного габоксадола. Введение соответствующего соединения, комбинации соединений и их однократное или многократное введения может определять квалифицированный врач, психиатр или другой специалист, оказывающий помощь пациенту, нуждающемуся в таком лечении, с учетом конкретных потребностей любого отдельного пациента.

[0273] В конкретном варианте осуществления решение относительно необязательного второго введения основано на измерении показателей ответа пациента на первое введение. Для принятия решения может быть использован любой ответ пациента, включая изменение любого поведения или любого физиологического или биологического маркера ответа. В конкретном варианте осуществления недостаточный ответ на первое введение предшествует проведению второго введения.

[0274] Предпочтительный ответ пациента для определения достаточности ответа основан на измерении неврологического ответа пациента по данным ЭЭГ или МЭГ. В конкретном варианте осуществления «недостаточный ответ» представляет собой увеличение плотности мощности ЭЭГ менее чем на 50% или необязательно менее чем на 30% в спектрах 0,25-8,0 Гц в момент времени через 160 минут после первого введения. В другом конкретном варианте осуществления «недостаточный ответ» представляет собой увеличение плотности мощности ЭЭГ менее чем на 50% или необязательно менее чем на 30% в спектрах 4,75-8,0 Гц в момент времени через 160 минут после первого введения.

[0275] В конкретном варианте осуществления недостаточным ответом на первое введение является увеличение плоскостного градиентометра МЭГ всей головы менее +3 в комбинированной дельта-, тета- и альфа-активности в момент времени через 160 минут

после первого введения.

[0276] В конкретном варианте осуществления недостаточный ответ представляет собой продолжение наблюдаемых симптомов психического расстройства, такого как суицидальная идеация, острое суицидальное поведение, риск самоповреждения и/или терапевтически резистентная депрессия.

[0277] В конкретном варианте осуществления способ лечения психического расстройства, включающий введение фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный габоксадол, может включать второе введение в течение максимум приблизительно 12 часов после первого введения для достижения желаемого терапевтического эффекта. Предпочтительно второе введение следует вскоре после подтверждения недостаточного ответа с помощью ЭЭГ или МЭГ в момент времени 160 минут. Второе введение может быть отложено по различным причинам, связанным с уходом за пациентом, но предпочтительно составляет в течение приблизительно 12 часов после первого введения.

[0278] В конкретном варианте осуществления период вымывания между первым лечением и последующим лечением (в конкретном варианте осуществления, по меньшей мере, 48 часов и необязательно 3 дня или более после первого курса лечения) отражает неврологическое воздействие лечения дейтерированным габоксадолом, которое соответствует наблюдению за клиническими исследованиями кетамина в течение длительного периода 7 или более дней, когда первый курс лечения является достаточным для облегчения симптомов психического расстройства, такого как, но не ограничиваясь ими, суицидальная идеация, повторяющиеся мысли о смерти, действия, направленные на суицид, и попытки суицида, как описано в патенте США № 9359220, содержание которого включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки. В конкретном варианте осуществления это также соответствует наблюдаемому периоду снижения суицидальной идеации у определенных пациентов, подвергшихся электросудорожной терапии. Не будучи связанными какой-либо теорией, считается, что если введение терапевтического средства происходит в течение периода времени, который вместо этого является периодом вымывания, например, введение поддерживающих доз терапевтического средства или дополнительная электросудорожная терапия, это может иметь обратный эффект вследствие повторной стимуляции неврологических областей, которая может помешать желаемой модели неврологического восстановления после электро- или химического шока при первом лечении.

[0279] Для перорального введения можно использовать любую приемлемую для перорального применения форму, включая, но не ограничиваясь ими, пилюлю, таблетку, капсулу, сироп и т. д. Такие формы могут быть изготовлены в соответствии с методами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

[0280] Особенно предпочтительной формой для быстрого начала действия является перорально распадающаяся лекарственная форма (ODDF), которая предоставляет немедленное высвобождение в ротовой полости пациента, улучшая всасывание при

буккальном введении лекарственного средства. ODDF представляет собой твердую лекарственную форму, содержащую лекарственное вещество или активный ингредиент, которая быстро распадается, обычно в течение нескольких секунд при попадании на язык. Время распадаемости ODDF обычно находится в диапазоне от одной или двух секунд до приблизительно минуты. ODDF предназначены для быстрого распада или растворения при взаимодействии со слюной. Этот способ введения может быть полезен для людей, у которых могут быть проблемы с глотанием таблеток, что часто встречается при состояниях, которые являются психиатрическими по своей природе.

[0281] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции в настоящем описании предоставляют немедленное высвобождение дейтерированного габоксадола или его фармацевтически приемлемой соли и при введении в полость рта распадаются менее чем за одну минуту, менее чем за 55 секунд, менее чем за 50 секунд, менее чем за 45 секунд, менее чем за 40 секунд, менее чем за 35 секунд, менее чем за 30 секунд, менее чем за 25 секунд, менее чем за 20 секунд, менее чем за 15 секунд, менее чем за 10 секунд или менее чем за 5 секунд на основании, например, Фармакопеи США (USP) метода испытания на распадаемость, изложенного в разделе 701 Официального Бюллетеня пересмотра USP от 1 августа 2008 года.

[0282] В предпочтительных вариантах осуществления ODDF приводит к фармакокинетическим свойствам, которые включают T_{max} 20 минут или менее. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции настоящего изобретения предоставляют T_{max} 20 минут или менее, T_{max} 19 минут или менее, T_{max} 18 минут или менее, T_{max} 17 минут или менее, T_{max} 16 минут или менее, T_{max} 15 минут или менее, T_{max} 14 минут или менее, T_{max} 13 минут или менее, T_{max} 12 минут или менее, T_{max} 11 минут или менее, T_{max} 10 минут или менее, T_{max} 9 минут или менее, T_{max} 8 минут или менее, T_{max} 7 минут или менее, T_{max} 6 минут или менее или T_{max} 5 минут или менее. Такие фармацевтические композиции могут представлять собой ODDFs, такие как перорально распадающиеся таблетки (ODTs).

[0283] ODT представляет собой твердую лекарственную форму, которая представляет собой, например, таблетку, пленку или облатку, содержащую лекарственное вещество или активный ингредиент, которая быстро распадается, обычно в течение нескольких секунд при попадании на язык. Время распадаемости ODTs обычно находится в диапазоне от нескольких секунд до приблизительно минуты. ODTs предназначены для быстрого распада или растворения при взаимодействии со слюной, что устраняет необходимость жевать таблетку, глотать интактную таблетку или принимать таблетку с жидкостями. Как и в случае с ODDFs в целом, этот способ введения может быть полезен для людей, которым требуется быстрое начало лечения.

[0284] В определенных вариантах осуществления способность ODTs к быстрому растворению требует быстрого проникновения воды в матрицу таблетки. Это может быть достигнуто за счет максимизации пористой структуры таблетки, включения подходящих дезинтегрирующих агентов и использования в составе хорошо растворимых в воде

эксципиентов. Эксципиенты, используемые в ODTs, обычно содержат, по меньшей мере, один суперразрыхлитель (который может иметь механизм впитывания, набухания или оба), разбавитель, скользящее вещество и необязательно вызывающий набухание агент, подсластители и ароматизаторы. См., например, Nagar et al., *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2011; 01 (04):35-45. Суперразрыхлители можно разделить на синтетические, натуральные и совместно обработанные. В данном контексте примерами синтетических суперразрыхлителей могут служить гликолят крахмала натрия, кроскармеллоза натрия, сшитый поливинилпирролидон, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, частично прежелатинизированный крахмал, сшитая альгиновая кислота или модифицированная смола. Природные суперразрыхлители, такие как обработанные растительные слизи и камеди, получают из растений, и их примерами могут служить слизь семян *Lepidium sativum*, банановый порошок, геллановая камедь, камедь рожкового дерева, ксантановая камедь, гуаровая камедь, камедь карайи, камедь семян кассии трубчатой, камедь манго обыкновенного, каррагинан, агар из *Gelidium amansii* или других красных водорослей, соевый полисахарид или хитозан. Разбавители, которые можно использовать, включают, например, маннит, сорбит, ксилит, карбонат кальция, карбонат магния, сульфат кальция, трисиликат магния и подобные. Скользящие вещества, которые можно использовать, включают, например, стеарат магния и подобные. Специалисты в данной области техники знакомы с технологиями изготовления ODT.

Другие ODDFs, которые можно использовать, включают быстро растворяющиеся пленки, которые представляют собой тонкие пероральные полоски, которые высвобождают лекарственный препарат, такой как дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемая соль, быстро после введения в ротовую полость. Пленка помещается на язык пациента или любую другую поверхность слизистой оболочки и мгновенно смачивается слюной, после чего пленка быстро гидратируется и растворяется с высвобождением лекарственного препарата. См., например, Chaturvedi et al., *Curr Drug Deliv.* 2011 July; 8 (4):373-80. В конкретном варианте осуществления используются фасткапс. Фасткапс представляют собой быстрораспадающуюся систему доставки лекарственных средств на основе желатиновых капсул. В отличие от стандартных твердых желатиновых капсул фасткапс состоит из гелеобразного вещества с низкой прочностью по Блуму и различных добавок для улучшения механических свойств и свойств растворения оболочки капсулы. См., например, Ciper and Bodmeier, *Int J Pharm.* 2005 Oct. 13; 303 (1-2):62-71.

[0285] В конкретном варианте осуществления используют сублимированные (лиофилизированные) облатки. Сублимированные (лиофилизированные) облатки представляют собой быстро распадающиеся тонкие матрицы, которые содержат лекарственное средство. Облатка или пленка быстро распадаются в ротовой полости и высвобождают лекарственное средство, которое растворяется или диспергируется в слюне. См., например, Boateng et al., *Int J Pharm.* 2010 Apr. 15; 389 (1-2):24-31. Специалист

в данной области техники знаком с различными методами, используемыми для изготовления ODDFs, такими как лиофильная сушка, сушка распылением, обработка с фазовым переходом, гранулирование из расплава, сублимация, прессование массы, поверхностная сладкая обработка, прямое прессование и т. д. См., например, Nagar et al., выше.

[0286] При введении ODDFs, содержащие дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемую соль, быстро распадаются с высвобождением лекарственного средства, которое растворяется или диспергируется в слюне. Лекарственное средство может всасываться в ротовой полости, например, сублингвально, буккально, из глотки и пищевода или из других отделов желудочно-кишечного тракта по мере продвижения слюны вниз. В таких случаях биодоступность может быть значительно выше, чем наблюдается у стандартных лекарственных форм в виде таблеток, которые попадают в желудок или кишечник, где может высвобождаться лекарственное средство.

[0287] Интраназальные формы усиливают быстрое поглощение дейтерированного габоксадола через назальную и легочную системы. Интраназальные составы терапевтических средств хорошо известны, и специалист в данной области техники может адаптировать дейтерированный габоксадол к такому формату. Выбор дизайна зависит от того, будет ли продукт раствором или суспензией. Основные параметры включают pH и выбор буфера, осмоляльность, вязкость, выбор эксципиента и выбор усилителей проникновения или других компонентов для увеличения времени пребывания в носовой полости. (См. публикации DPT Laboratories Ltd на сайте www.dptlabs.com).

[0288] В конкретном варианте осуществления желаемой целью изобретения является быстрое достижение уровня в крови, при котором достигается насыщение ГАМКА-рецепторов в головном мозге. Уровень насыщения ГАМКА-рецепторов недейтерированным габоксадолом составляет уровень в крови более 900 нг/мл. Используя дейтерированный габоксадол, специалист в данной области техники сможет рассчитать уровень насыщения ГАМКА-рецепторов в головном мозге, C_{max} , T_{max} и AUC в различные моменты времени. Для сравнения недейтерированный габоксадол имеет уровень насыщения ГАМКА-рецепторов в головном мозге приблизительно 900 нг/мл и доза 20 мг имеет C_{max} 900 нг/мл, T_{max} в плазме достигается в течение 90 минут после первого курса лечения и $AUC_{0-\infty}$ приблизительно 900 нг*ч/мл.

[0289] В конкретном варианте осуществления способа изобретения, включающего два введения дейтерированного габоксадола (например, в течение первых приблизительно 12 часов), могут быть использованы различные пути введения дейтерированного габоксадола. Например, если первое введение является пероральным, второе введение является интраназальным или наоборот. Альтернативно, оба введения могут осуществляться одним и тем же путем введения.

Комбинированная терапия

[0290] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы лечения психического расстройства, включающие введение

пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемую соль, и второй, другой фармацевтической композиции, содержащей активный агент, выбранный из группы состоящий из лития, кетамина, SAGE-217, аллопрегнанолон, ганаксолон, альфадолон, альфаксолон, гидроксидон, минаксолон, прегнанолон, ренанолон, прегнанового нейростероида, AV-101 (L-4-хлоркинурина), рапастинеля (GLYX-13), MGS0039, LY-341495, MK-801 (дизоцилпина), Ro 25-6981, рисленемдаза (CERC-301, MK-0657), апимостинела (NRX-1074), ланицемина (AZD6765), траксопродила (CP-101606), (2R,6R)-гидроксиноркетамин, декоглюранта (INN) (RG1578, RO4995819), мемантина, тиагабина, габоксадола, клозапина, этилового эфира [2-амино-4-(2,4,6-триметилбензиламино)фенил]карбаминовой кислоты (AA29504), AXS-05 (фиксированной комбинации декстрометорфана и бупропиона) и фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных.

[0291] В определенных вариантах осуществления в настоящем описании предоставлены способы лечения психического расстройства, включающие введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции, содержащей дейтерированный габоксадол или его фармацевтически приемлемую соль, и в которых вторая фармацевтическая композиция, содержащая второй активный агент, также может быть введена в соответствии с предписанной схемой и дозой, которые необязательно могут быть назначены одновременно с введением дейтерированного габоксадола.

[0292] В определенных вариантах осуществления дейтерированный габоксадол и второй активный агент (второй фармацевтической композиции) могут быть предоставлены в виде комбинированной лекарственной формы, такой как комбинация с фиксированной дозой, когда необходимо осуществлять совместное введение.

[0293] Комбинации изобретения могут предоставлять аддитивные и/или синергические эффекты. В определенных вариантах осуществления при введении первая фармацевтическая композиция, содержащая дейтерированный габоксадол, и вторая фармацевтическая композиция, содержащая второй активный агент, обеспечивают синергический эффект для улучшения, по меньшей мере, одного симптома психического расстройства. В предпочтительных вариантах осуществления комбинированная терапия демонстрирует синергический эффект и использует дозу дейтерированного габоксадола и дозу активного агента второй фармацевтической композиции, в которой один или оба из дейтерированного габоксадола или второго активного агента предоставлены в дозах, как известно, являющихся отдельно подпорогом терапевтического эффекта. В определенных вариантах осуществления изобретение предполагает комбинированную терапию, в которой количество вводимого дейтерированного габоксадола составляет 30 мг, 25 мг, 20 мг, 15 мг, 12 мг, 10 мг, 6 мг, 5 мг или менее. В определенных вариантах осуществления вторая фармацевтическая композиция содержит кетамин, и количество кетамина может составлять приблизительно 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, или 1 мг, или менее. В других вариантах осуществления вторая фармацевтическая композиция содержит литий.

Литий

[0294] Следует понимать, что ссылка в данном раскрытии на «литий» также будет применяться к любому литийсодержащему соединению, включающему литиевую соль, такому как карбонат лития, сокристалл, также как к синтетическому фармацевтическому литию, такому как изотопно-модифицированное соединение лития.

Соли лития

[0295] Наиболее распространенным литийсодержащим соединением для лечения психических состояний является встречающийся в природе карбонат лития (Li_2CO_3). Молекула карбоната лития состоит из центрального атома углерода, связанного с ионами кислорода, с двумя ионами кислорода, каждый из которых связан с ионом лития. Электронная валентность составляющих атомов диктует как молекулярную структуру, так и химические и биохимические реакции молекулы. При молекулярной массе Li 6,94 г/моль и массе Li_2CO_3 73,89 г/моль масса иона лития (Li^+) в дозе карбоната лития составляет 18,79% массы карбоната лития (Li_2CO_3).

[0296] В определенных вариантах осуществления другие солевые формы, которые могут служить источником лития, включают, но не ограничиваются ими, например, бензоат лития, бромид лития, фторид лития, какодилат лития, сульфонат кофеина лития, хлорид лития, оротат лития, цитрат лития, дитиосалицилат лития, формиат лития, габоксадолиат лития, габоксадолат лития, габоксадолинат лития, глицерофосфат лития, иодат лития, лактат лития и салицилат лития. Цитрат лития ($\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) одобрен FDA для лечения мании и биполярного расстройства и доступен для перорального приема в форме капсул, сиропа и таблеток. Оротат лития ($\text{LiC}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_4$) и некоторые другие соединения лития могут быть коммерчески доступными без рецепта в виде витаминов.

[0297] В определенных вариантах осуществления источник лития включает соль дейтерированного габоксадола лития.

[0298] В определенных вариантах осуществления композицию соли лития, предпочтительно органической анионной соли лития и комплементарного нейтрального органического соединения объединяют в стехиометрическом соотношении. В конкретном варианте осуществления образованный таким образом сокристалл имеет формулу $\text{LiX} \cdot \text{aM}$, в которой X представляет собой, например, салицилат или лактат, M представляет собой нейтральную органическую молекулу и a составляет от 0,5 до 4. В конкретных вариантах изобретения салицилат лития или лактат лития имеет молярное соотношение к органической молекуле 1:1 или 1:2. Необязательно органическая молекула представляет собой аминокислоту, синтетическую аминокислоту, ксантин, полифенол или сахар. Как правило, органические анионные литий-ионные сокристаллические композиции могут быть получены путем объединения литиевой соли и дополнительного органического соединения (т. е. предшественника сокристалла) в растворителе и применения обычно используемого способа для ускорения кристаллизации, такого как испарение или охлаждение растворителя с образованием сокристаллов.

[0299] Примеры аминокислот или синтетических аминокислот, которые можно

использовать, представляют собой аланин, аргинин, аспарагин, аспарагиновую кислоту, цистеин, изолейцин, глутаминовую кислоту, глутамин, глицин, гистидин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин, пролин, селеноцистеин, серин, таурин, треонин, триптофан, тирозин, никотиновые кислоты и валин. В качестве дополнительного примера аминокислота представляет собой L-аминокислоту, такую как L-фенилаланин, L-лейцин или L-тирозин. В альтернативном варианте осуществления аминокислота представляет собой D-аминокислоту, такую как D-фенилаланин, D-лейцин или D-тирозин. В альтернативном варианте осуществления предшественник сокристалла содержит непротеиногенную аминокислоту. Синтетические аминокислоты могут включать встречающиеся в природе функциональные группы боковой цепи или синтетические функциональные группы боковой цепи, которые модифицируют или удлиняют природные аминокислоты с помощью алкила, замещенного алкила, циклоалкила, гетероцикла, замещенного гетероцикла, арилалкила, арила, гетероарила, гетероарилалкила и подобных фрагментов в виде каркаса и с помощью карбоксильных, аминных, гидроксильных, фенольных, карбонильных или тиольных функциональных групп; примерные синтетические аминокислоты включают β -аминокислоты и гомо- или β -аналоги природных (стандартных) аминокислот. Другие примерные аминокислоты включают пирролизин, бетаин и карнитин.

[0300] Примеры ксантина представляют собой кофеин, параксантин, теofilлин и теобромин.

[0301] Примеры полифенолов можно разделить на следующие категории: (1) фенольные кислоты, (2) флавоноиды, (3) стильбеноиды, (4) танины, (5) монофенол, такой как гидрокситирозол или п-тирозол, (6) капсаин и другие капсаиноиды и (7) куркумин. Фенольные кислоты образуют неоднородную группу, включающую, например, (а) гидроксикоричные кислоты, например, п-кумаровую кислоту, кофейную кислоту и феруловую кислоту; (b) гидроксibenзойные кислоты, например п-гидроксibenзойную кислоту, галловую кислоту и эллаговую кислоту; и (с) розмариновую кислоту.

[0302] В определенных вариантах осуществления флавоноиды могут представлять собой ресвератрол, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), кверцетин, феруловую кислоту, эллаговую кислоту, гесперетин и протокатеховую кислоту.

[0303] В определенных вариантах осуществления, в которых органическая молекула представляет собой сахар, сахар может включать моносахариды и дисахариды. Например, сахар может представлять собой фруктозу, галактозу, глюкозу, лактит, лактозу, мальтит, мальтозу, маннит, мелезитозу, миоинозит, палатинит, раффинозу, стахиозу, сахарозу, трегалозу или ксилит.

[0304] В определенных вариантах осуществления композиция необязательно содержит один или более нутрицевтиков, выбранных из группы, состоящей из витамина B2 (рибофлавина), глюкозамина HCl, хлорогеновой кислоты, липоевой кислоты, гидрата катехина, креатина, ацетил-L-карнитина HCl, витамина B6, пиридоксина, кофейной кислоты, нарингенина, витамина B1 (тиамина HCl), байкалеина, лютеолина, гесперидина,

розмариновой кислоты, эпикатехин-галлата, эпигаллокатехина, витамина В9 (фолиевой кислоты), генистеина, метилванилина, этилванилина, силибинина, диадзеина, мелатонина, рутина гидрата, витамина А, ретинола, витамина D2 (эргокальциферола), витамина Е (токоферола), диосмина, менадиона (К3), витамина D3 (холекальциферола), флоретина, индол-3-карбинола, физетина, глицистеина, хризина, галлокатехина, витамина В4 (аденина), витамина В5 (пантотеновой кислоты), витамина В7 (биотина), теобромина, ресвератрола, эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG), кверцетина, феруловой кислоты, эллаговой кислоты, гесперетина и протокатеховой кислоты. В качестве дополнительного примера в данном варианте осуществления нутрицевтик может быть выбран из группы, состоящей из витамина В2 (рибофлавина), глюкозамина HCl, хлорогеновой кислоты, липоевой кислоты, гидрата катехина, креатина, ацетил-L-карнитина HCl, витамина В6, пиридоксина, кофейной кислоты, нарингенина, витамина В1 (тиамина HCl), байкалеина, лютеолина, гесперидина, розмариновой кислоты, эпикатехин-галлата, эпигаллокатехина, витамина В9 (фолиевой кислоты), генистеина, метилванилина, этилванилина, силибинина, диадзеина, мелатонина, рутина гидрата, витамина А, ретинола, витамина D2 (эргокальциферола), витамина Е (токоферола), диосмина, менадиона (К3), витамина D3 (холекальциферола), флоретина, индол-3-карбинола, физетина, глицистеина, хризина, галлокатехина, витамина В4 (аденина), витамина В5 (пантотеновой кислоты), витамина В7 (биотина), теобромина, кверцетина, феруловой кислоты, эллаговой кислоты, гесперетина и протокатеховой кислоты.

[0305] В определенных вариантах осуществления соль лития и комплементарное нейтральное органическое соединение объединяют в водной системе. В определенных вариантах осуществления соль лития и комплементарное нейтральное органическое соединение могут быть растворены в полярных органических растворителях, таких как ацетон, ацетонитрил, ДМСО и спирты.

[0306] В определенных вариантах осуществления органические анионные ионно-литиевые сокристаллические композиции могут быть получены путем объединения литийсодержащего соединения, органической кислоты и комплементарного нейтрального органического соединения в растворителе, таком как вода, и применения обычно используемого способа для ускорения кристаллизации, такого как испарение или охлаждение растворителя.

[0307] Композиции и способы получения и введения соли лития и/или сокристаллических соединений известны в данной области техники и описаны, например, в патенте США № 9744189, содержание которого включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

Изотопно-модифицированные соединения лития

[0308] Многие атомы имеют несколько стабильных изотопов, отличающихся количеством нейтронов внутри их атомного ядра. Литий имеет два стабильных изотопа: литий-7 с 4 нейтронами и литий-6 с 3 нейтронами. В природе 92,5% атомов лития представляют собой литий-7, тогда как литий-6 составляют остальные 7,5%. В основном,

биология нечувствительна к различным атомным изотопам. Однако эксперимент 1986 года показал, что самки крыс, получавшие литий-7, игнорировали своих детенышей и редко кормили их грудью, в то время как самки, получавшие литий-6, были более бдительны, и ухаживали за своими детенышами, и кормили их грудью чаще, чем самки в обычном состоянии (Sechzer et al., 1986). Следовательно, синтетические очищенные соединения лития-6, состоящие преимущественно из лития-6 (более чем 95% от общего количества лития), могут быть эффективными при лечении психических состояний со сниженными уровнями внимания, таких как хроническая депрессия и большое депрессивное расстройство - расстройства, которые плохо поддаются лечению настоящими фармацевтическими препаратами лития, которые все имеют природные концентрации распространенности изотопов лития (т. е. 92,5% лития-7 и только 7,3% лития-6). Для очистки лития-6 требуются синтетические средства, поскольку весь встречающийся в природе литий (например, добытый со дна высохшего озера) содержит природную распространенность изотопов лития.

[0309] Во встречающихся в природе соединениях лития, таких как карбонат лития, концентрация атомов лития-7 и лития-6 соответствует природному соотношению - 92,5% лития-7 и 7,5% лития-6. Но это соотношение концентраций может быть модифицировано синтетическими средствами, и синтетические изотопно-модифицированные соединения лития могут быть использованы для лечения различных психических расстройств и состояний, включая резистентные к существующим лекарственным препаратам или в комбинации с дейтерированным габоксаолом, как раскрыто в настоящем описании.

Li-6-очищенные соединения:

[0310] Li-6-очищенное соединение может представлять собой любое литийсодержащее соединение, в котором литий-6 присутствует в количестве, по меньшей мере, 95% от общего количества лития (т. е. лития-6 и лития-7) в соединении. Пороговое значение 95% намного выше, чем 7,5% природной распространенности лития-6, которое встречается в (несинтезированных) фармацевтических препаратах лития и близко к идеальному пределу соединений лития со 100% содержанием лития-6.

Li-7-очищенные соединения:

[0311] Li-7-очищенное соединение может представлять собой любое литийсодержащее соединение с процентным содержанием лития-7 в соединении, составляющим, по меньшей мере, 99% от общего содержания лития. Эта концентрация лития-7 значительно выше, чем 92,5% природной распространенности лития-7. Li-7-очищенные соединения могут иметь очень низкие концентрации лития-6 (ниже 1%), намного ниже, чем 7,5% природной распространенности лития-6.

Li-6-обогащенные соединения:

[0312] Li-6-обогащенное соединение может представлять собой любое литийсодержащее соединение с процентным содержанием лития-6, присутствующего в соединении, более 10%, но менее 95% от общего содержания лития. 10% лития-6 значительно больше, чем природная распространенность лития-6, равная 7,5%. Тогда как

концентрации лития-6 в Li-6-обогащенных соединениях в принципе можно варьировать произвольно, на практике можно контролировать концентрацию с шагом 10%. В определенных вариантах осуществления класс Li-6-обогащенных соединений может содержать концентрации лития-6 в приблизительных диапазонах приблизительно 10%-25%, приблизительно 25%-35%, приблизительно 35%-45%, приблизительно 45%-55%, приблизительно 55%-65%, приблизительно 65%-75%, приблизительно 75%-85% и приблизительно 85%-95%. В определенных вариантах осуществления средние концентрации лития-6 в Li-6-обогащенном соединении могут составлять приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80% и приблизительно 90%.

Li-7-обогащенные соединения:

[0313] Li-7-обогащенное соединение может представлять собой любое литийсодержащее соединение с процентным содержанием лития-7 более приблизительно 95%, но менее приблизительно 99% от общего содержания лития. 95% лития-7 значительно больше, чем природная распространенность лития-7, равная 92,5%.

[0314] Способы получения и введения модифицированных изотопами соединений лития известны в данной области техники и описаны, например, в патенте США № 9044418, содержание которого включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

Эквивалентные дозы лития для человека

[0315] В определенных вариантах осуществления количество карбоната лития в мг/кг, ежедневно вводимое взрослому человеку, можно экстраполировать из дозы карбоната лития, вводимой экспериментальному животному, например, мыши, используя формулу для преобразования дозы на основе площади поверхности тела (ППТ) (описанную в другом месте в настоящем описании) и сверяясь, например, с Таблицей II. В определенных вариантах осуществления вводят дозу карбоната лития, которая представляет собой количество карбоната лития в мг для ежедневного введения взрослому человеку массой 60 кг.

ТАБЛИЦА II: ПРЕОБРАЗОВАНИЕ ДОЗЫ КАРБОНАТА ЛИТИЯ (мг/кг) ДЛЯ МЫШИ В ЭКВИВАЛЕНТНУЮ ДОЗУ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА (ЭДЧ) (мг/кг) ЛИТИЯ НА ОСНОВЕ ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА

мг/кг Li ₂ CO ₃	×	<u>Животное</u> <u>Km</u>	=	мг/кг Li ₂ CO ₃	×	60 кг	=	Суточная доза для человека 60 кг	
МЫШЬ		Человек Km		ЧЕЛОВЕК				мг Li ₂ CO ₃	мг Li+ион
10	×	0,08	=	0,8	×	60	=	48	9,13
14,1	×	0,08	=	1,128	×	60	=	67,68	12,87
20	×	0,08	=	1,6	×	60	=	96	18,25
50	×	0,08	=	4	×	60	=	240	45,63

100	×	0,08	=	8	×	60	=	480	91,25
150	×	0,08	=	12	×	60	=	720	136,88
200	×	0,08	=	16	×	60	=	960	182,51
250	×	0,08	=	20	×	60	=	1200	228,14
300	×	0,08	=	24	×	60	=	1140	273,76
350	×	0,08	=	28	×	60	=	1680	319,39
400	×	0,08	=	32	×	60	=	1920	365,02
450	×	0,08	=	36	×	60	=	2160	410,65
500	×	0,08	=	40	×	60	=	2400	456,27

Монолечение литием

[0316] Литий был впервые описан в качестве стабилизатора настроения австралийским психиатром Джоном Кейдом в 1949 году для лечения острой мании (Cade JF Med J Aust. 1949; 2(10):349-52). Механизм действия лития, одобренный в 1970 году Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, остается загадкой, хотя было высказано предположение, что действие лития, по меньшей мере частично, связано со способностью иона Li⁺ ингибировать киназу гликогенсинтазы 3 и инозитолмонофосфатазу путем замены магния, кофактора, необходимого для ферментативной активности (см., например, патент США № 9265764, содержание которого включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки). В настоящее время литий широко назначают для лечения биполярного расстройства, униполярной депрессии, терапевтически резистентной депрессии и предотвращения суицида.

Лечение биполярного расстройства

[0317] Биполярное расстройство представляет собой расстройство настроения, характеризующееся необычайно интенсивными эмоциональными состояниями, которые возникают в отдельные периоды, называемые «эпизодами мании и депрессии». Чрезмерно приподнятое или сверхвозбужденное состояние называют маниакальным эпизодом, и крайне печальное или безнадежное состояние называют депрессивным эпизодом. Лица, страдающие биполярным расстройством, испытывают маниакальные эпизоды, а также обычно испытывают депрессивные эпизоды или симптомы или смешанные эпизоды, в которых одновременно присутствуют признаки как мании, так и депрессии. Эти эпизоды обычно разделены периодами «нормального» настроения, но у некоторых людей депрессия и мания могут быстро чередоваться, что именуется как быстрая цикличность. Экстремальные маниакальные эпизоды иногда могут приводить к психотическим симптомам, таким как бред и галлюцинации. У пациентов с биполярным расстройством был, по меньшей мере, один маниакальный или гипоманиакальный (легкая мания) эпизод. Пациентам с полными маниями и депрессией приписывают «биполярное расстройство I типа». Пациентов с гипоманией и депрессией описывают как страдающих «биполярным

расстройством II типа». Начало эпизодов, как правило, острое, симптомы развиваются в течение от нескольких дней до недель.

[0318] Симптомы мании или маниакального эпизода включают как изменения настроения, так и изменения поведения. Изменения настроения включают следующее: длительный период ощущения «восторга» или чрезмерно счастливого или общительного настроения и чрезвычайно раздражительное настроение, возбуждение, ощущение «нервности» или «напряженности». Поведенческие изменения включают следующее: очень быстрая речь, перескакивание с одной идеи на другую, скачки мыслей; быстрое наступление состояния отвлеченности; усиление целенаправленной деятельности, такой как выполнение новых проектов; состояние беспокойства; недостаток сна; наличие нереалистичной веры в свои способности; импульсивное поведение и участие во многих приятных мероприятиях; и чрезмерно-рискованное поведение, такое как рост потребительских расходов, импульсивный секс и импульсивные коммерческие инвестиции.

[0319] Симптомы депрессии или депрессивного эпизода включают как изменения настроения, так и изменения поведения. Изменения настроения включают следующее: длительный период беспокойства или опустошенности и потеря интереса к занятиям, от которых когда-то было получено наслаждение, включая секс. Поведенческие изменения включают следующее: ощущение усталости или «замедления»; проблемы с концентрацией внимания, запоминанием и принятием решений; состояние беспокойства или раздражительности; изменение питания, сна или других привычек и мысли о смерти или суициде или попытки суицида.

[0320] У взрослых пациентов с биполярным расстройством доза лития, необходимая для достижения эффективности лечения при острой мании, обычно начинается с дозы 600-900 мг карбоната лития в день или приблизительно от 10 до 15 мг/кг для взрослого человека, которую постепенно увеличивают до 1800 мг или приблизительно 30 мг/кг для взрослого человека карбоната лития в день. Литий традиционно назначали в 2-4 разделенных дозах, но также применялась однократная вечерняя доза, и было показано, что она обладает сравнимой терапевтической эффективностью с улучшенным соблюдением режима терапии и даже меньшими почечными побочными эффектами (Carter et al., 2013; Ljubicic et al., 2008; Singh et al., 2011). Максимальная суточная доза обычно не должна превышать 2400 мг карбоната лития или приблизительно 40 мг/кг для взрослого человека. Типичная терапевтическая концентрация лития в сыворотке для острого лечения маниакальных эпизодов находится в диапазоне от 0,6 до 1,2 ммоль/л, и число пациентов с положительным терапевтическим ответом увеличивается по мере увеличения концентрации лития в сыворотке.

[0321] Для длительного контроля над биполярным расстройством (БР) у взрослых рекомендуемая доза составляет от 900 до 1500 мг карбоната лития/день или приблизительно от 15 до 25 мг/кг для взрослого человека перорально в день. Концентрации лития в крови, считающиеся безопасными для поддерживающей терапии

БР, находятся в диапазоне от лишь 0,4 ммоль/л до 1,2 ммоль/л, при этом более высокая граница диапазона повышает вероятность эффективной профилактической терапии. Однако, учитывая опасения по поводу побочных эффектов, вызванных длительным применением лития, часто используются более низкие целевые диапазоны от 0,4 до 0,8 ммоль/л. Напротив, концентрации от 1,2 до 2,5 ммоль/л могут быть связаны с легкой токсичностью, концентрации от 2,5 до 3,5 ммоль/л приводят к тяжелой токсичности и концентрации выше 3,5 ммоль/л могут быть опасными для жизни.

[0322] У детей с БР доза лития обычно находится в пределах оценок диапазона для взрослых с учетом размера тела, т. е. 20-30 мг карбоната лития на кг в день при остром лечении и от 10 до 25 мг карбоната лития на кг при длительном лечении.

[0323] Дозировку у пожилых пациентов следует тщательно контролировать, чтобы учесть возрастное снижение функции почек, что обычно приводит к снижению дозы в два-три раза, необходимой для достижения желаемой концентрации в сыворотке крови (Rej et al., 2014).

[0324] Лечение литием и мониторинг во время беременности является особенно сложным, поскольку повышенная скорость клубочковой фильтрации приводит к существенному снижению уровней лития и риску рецидива БР. Таким образом, клиническая стратегия при беременности заключается в увеличении дозы лития во время беременности и, кроме того, в достижении более высоких уровней в сыворотке в раннем послеродовом периоде, что связано с сильно повышенным риском рецидива (Deligiannidis et al., 2014). Однако по мере того, как функции почек возвращаются к норме в послеродовом периоде, высокие дозы лития могут привести к острой токсичности как для матери, так и для ребенка (Horton et al., 2012; Wesseloo et al., 2017).

[0325] У взрослых и детей в возрасте 12 лет или старше, страдающих острой манией, пероральная доза лития в таблетках с пролонгированным высвобождением может составлять 900 мг 2 раза в день или 600 мг лития 3 раза в день. Для длительного лечения мании у взрослых и детей в возрасте 12 лет или старше пероральная доза лития может составлять 600 мг 2 раза в день или 3 раза в день до 1200 мг в день. Лечение мании у детей младше 12 лет не рекомендуется.

Лечение униполярной депрессии и предотвращение суицида

[0326] Униполярная депрессия или большое депрессивное расстройство (БДР) используется в соответствии с пониманием этого термина в данной области техники и относится к диагнозу, который основывается на диагностических критериях, перечисленных в DSM-IV, или МКБ-10, или в аналогичных номенклатурных перечнях (DSM IV-TR - Настольное руководство по диагностическим критериям из DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, Washington D.C. 2000; Kaplan, H. I. et al. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry (8th edition) 1998 Williams & Wilkins, Baltimore). Униполярная депрессия является серьезной клинической проблемой, распространенность которой в течение жизни в западных культурах оценивается в 4%-12%. Хотя приблизительно 70% пациентов реагируют на лечение антидепрессантами, до 75% имеют

рецидив в течение 10 лет, и очень большая часть больных остается недиагностированной и не получающей лечения. Униполярная подразумевает разницу между большим депрессивным расстройством и биполярной депрессией, которая относится к колебательному состоянию между депрессией и манией. Вместо этого униполярная депрессия сосредоточена исключительно на «падениях», характеризующихся глубокими размышлениями о негативных эмоциях. DSM IV требует для диагноза большого депрессивного расстройства наличия большого депрессивного эпизода. Это, в свою очередь, состоит из, по меньшей мере, пяти из девяти симптомов, присутствующих в течение того же двухнедельного периода, одним из симптомов которых должно быть подавленное настроение или потеря интереса или удовольствия. Другими симптомами являются изменения массы/аппетита, сна, активности, психомоторная заторможенность или возбуждение, чувство вины, пониженная концентрация внимания, суицидальное поведение. Следует также отметить, что депрессия не является единственным психическим расстройством, приводящим к суициду. Другие расстройства, такие как биполярное расстройство, психотические расстройства (например, шизофрения), тревожные расстройства (включая панические расстройства, ОКР, ПТСР), алкогольная и наркотическая зависимость и расстройства личности также могут привести к суициду.

[0327] Литий также используется в качестве дополнительного лечения и для снижения суицидального поведения при униполярной депрессии, особенно у популяции пациентов с терапевтически резистентной депрессией (Cipriani et al., 2013; Cipriani et al., 2005; Roberts et al., 2017). Кроме того, литий также рекомендован для профилактики рецидивирующих униполярных депрессивных эпизодов в этой популяции с предложением начинать профилактическое пожизненное лечение после возникновения 2-х эпизодов тяжелой депрессии с суицидальным риском в течение 5 лет (Abou-Saleh et al., 2017; Baldessarini et al., 2003; Post, 2018; Tiihonen et al., 2016; Toffol et al., 2015). Примечательно, что литий, по-видимому, оказывает противосуицидальный эффект даже при очень низких концентрациях в питьевой воде, обычно менее 150 мкг/л (Ando et al., 2017; Vita et al., 2015).

[0328] Несмотря на хорошо зарекомендовавшую себя эффективность при лечении БР, лечение литием имеет ряд недостатков. Терапевтически эффективное окно является очень узким, что означает, что даже незначительные изменения концентрации в сыворотке могут иметь значительную токсичность, приводя, например, к нефротоксичности, сопровождающейся сильной жаждой, тошнотой, рвотой, диареей, сонливостью, мышечной слабостью, тремором, нарушением координации, галлюцинациями, судорогами (потемнением или конвульсиями), проблемами со зрением, головокружением, обмороками, замедлением сердечного ритма или учащенным или неравномерным сердцебиением. Кроме того, долгосрочная поддерживающая терапия среди пациентов с БР может быть весьма изменчивой, при этом только приблизительно 30% пациентов демонстрируют хорошую долгосрочную эффективность (Scott et al., 2017). Таким образом, разработка литиевой формы с хорошей терапевтической эффективностью

для более широкой популяции больных БР значительно улучшит возможности лечения БР.

[0329] Основываясь на руководствах по клинической практике, литий является и остается с 1960-х годов терапией первой линии для стабилизации настроения и снижения суицидального поведения при биполярных расстройствах (БР), предоставляя острое антиманиакальное терапевтическое облегчение и предотвращая рецидивы БР у бесчисленного количества пациентов с БР (Baldessarini et al., 2006; Cipriani et al., 2013; Kessing et al., 2018; Roberts et al., 2017; Sani et al., 2017; Severus et al., 2014). Однако, несмотря на широкое применение лития, у пациентов нередко возникают серьезные побочные эффекты от данного лекарственного препарата.

[0330] Например, первой проблемой лечения литием, несомненно, является его очень узкое терапевтическое окно, требующее от лица, осуществляющего уход, поддержания концентрации в сыворотке обычно на уровне 0,6-1,0 ммоль/л для поддержания биполярного расстройства и, как правило, более высоких уровней 1,0-1,2 ммоль/л для лечения острой мании (Association, 2002; Gelenberg et al., 1989; Grandjean and Aubry, 2009). Поскольку более низкие уровни считаются неэффективными, и уровни лития в сыворотке выше этого диапазона могут привести к серьезным побочным эффектам и токсичности, любое лечение литием обязательно требует постоянного контроля. Это особенно верно для беременных пациентов с БР, поскольку связанное увеличение скорости клубочковой фильтрации может существенно снизить уровни лития в сыворотке до точки, при которой существует значительный риск рецидива БР.

[0331] Острая токсичность лития может проявляться бессудорожным эпилептическим статусом, замедлением альфа-ритма ЭЭГ, патологическим дельта-ритмом 3-10 Гц и диффузными спайковыми разрядами, опасной для жизни комой, гипотонией и гипорефлексией (Ivkovic and Stern, 2014; Madhusudhan, 2014; Megarbane et al., 2014; Schou et al., 1968).

[0332] Кроме того, хронические побочные эффекты, связанные с длительной поддерживающей терапией литием, включают гипотиреоз, нефрогенный несахарный диабет, и значительную нефротоксичность, и хроническое заболевание почек, особенно у пациентов с уже диагностированной почечной недостаточностью (Davis et al., 2018a; Davis et al., 2018b). В эпидемиологическом исследовании, в котором изучались причины прекращения терапии литием среди пациентов с БР, большинство (62%) людей прекратили прием лития вследствие побочных эффектов, в первую очередь почечной недостаточности, диареи и/или тремора (Öhlund et al., 2018). Только в 2014 году в Соединенных Штатах было зарегистрировано 6850 случаев литиевой токсичности. Поэтому лечение литием требует очень тщательного мониторинга и титрования концентраций лития в сыворотке для достижения длительного терапевтического эффекта.

[0333] Соответственно, существует постоянная потребность в улучшенных вариантах лечения, которые смягчают побочные эффекты, связанные с лечением литием многих тяжелых психических расстройств, включая биполярное расстройство.

Кетамин

[0334] Кетамин представляет собой лекарственное средство с диссоциативными и блокирующими свойствами глутаматного NMDA-рецептора, которое было одобрено Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в 1970 году для применения в качестве анестетика. Он стал объектом исследований вследствие его антидепрессивного действия, которое проявляется в течение нескольких часов при субанестетических дозах. Сообщения о снижении суицидальной идеации после инфузии кетамина являются многообещающими, но достоверность результатов в отношении большого депрессивного расстройства была ограничена измерением суицидальной идеации с помощью одного пункта из опросника по депрессии, отсутствием контрольной группы, использованием солевого контроля и применением моделей с низкими уровнями суицидальной идеации или смешанных диагнозов.

[0335] Клинические исследования установили эффективность кетамина в отношении снижения суицидальной идеации. Пример можно найти на ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT01700829, описанный в соответствующей публикации (Grunebaum et al., 2018). Это исследование представляет собой рандомизированное клиническое исследование дополнительной внутривенной инфузии кетамина по сравнению с бензодиазепиновым анестетиком короткого действия мидазоламом у пациентов с большим депрессивным расстройством, у которых была клинически значимая суицидальная идеация, оцениваемая по шкале для суицидальной идеации (SSI). Первичным критерием эффективности была оценка SSI через 24 часа после инфузии. Другие критерии эффективности включают глобальные рейтинги депрессии, клинические рейтинги во время 6-недельного открытого последующего лечения и меры по обеспечению безопасности. Кетамин в/в был эффективен при лечении острых случаев суицидального поведения (Lee et al. (2015) *Innov Clin Neurosci*. 2015 Jan-Feb; 12(1-2): 29-31). Janssen Pharmaceuticals получила одобрение FDA на очищенный S-энантиомер кетамина, известный как эскетамин и выпускаемый под торговой маркой Справато® эскетамин. Справато® одобрен для лечения терапевтически резистентной депрессии и депрессивных симптомов у взрослых с большим депрессивным расстройством с острой суицидальной идеацией или поведением (см. Инструкцию по применению препарата Справато®). Подробную информацию об эскетамине можно найти на сайте ClinicalTrials.gov. Идентификатор: NCT01627782 и в инструкции по применению препарата Справато™ эскетамин.

Эквивалентные дозы для человека (ЭДЧ)

[0336] Дозировки лекарственного препарата, вводимого экспериментальным животным, например, грызунам можно экстраполировать на эквивалентную дозу для человека (ЭДЧ) с использованием способа площади поверхности тела (ППТ) (см., например, «Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers» (июль 2005), доступный для загрузки на веб-сайте FDA: www.fda.gov/files/drugs/published/Estimating-the-Maximum-

Safe-Starting-Dose-in-Initial-Clinical-Trials-for-Therapeutics-in-Adult-Healthy-Volunteers.pdf, содержание которого включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки; см. Таблицу III ниже).

[0337] Эквивалентная доза для человека (ЭДЧ) может быть рассчитана с использованием следующего уравнения:

ЭДЧ (мг/кг)=Доза для животного (мг/кг), умноженная на (Животное Км/Человек Км)

[0338] Где Км относится к переводному коэффициенту в $\text{кг}/\text{м}^2$, равному массе тела в кг, деленной на площадь поверхности в м^2 . Следовательно, суточная эквивалентная доза для человека (мг/кг) или суточная доза (мг), вводимая взрослому человеку. Дозу для человека можно экстраполировать из суточной дозы лекарственного препарата, вводимого мышам (мг/кг).

ТАБЛИЦА III

Преобразование доз для животного в эквивалентные дозы для человека на основе площади поверхности тела

Виды	Справочная масса тела (кг)	Диапазон рабочей массы ^a (кг)	Площадь поверхности тела (м^2)	Для превращения дозы в $\text{мг}/\text{кг}$ в дозу в $\text{мг}/\text{м}^2$, умножая на k_m	Для превращения дозы для животных в $\text{мг}/\text{кг}$ в ЭДЧ ^b в $\text{мг}/\text{кг}$. Любое	
					Деление дозы для животных на	Умножение дозы для животных на
Человек	60	-	1,62	37	-	-
Ребенок ^c	20	-	0,80	25	-	-
Мышь	0,020	0,011-0,034	0,007	3	12,3	0,081
Хомяк	0,080	0,047-0,157	0,016	5	7,4	0,135
Крыса	0,150	0,080-0,270	0,025	6	6,2	0,162
Хорек	0,300	0,160-0,540	0,043	7	5,3	0,189
Морская свинка	0,400	0,208-0,700	0,05	8	4,6	0,216
Кролик	1,8	0,9-3,0	0,15	12	3,1	0,324
Собака	10	5-17	0,50	20	1,8	0,541
Приматы:						
Мартышки	3	1,4-4,9	0,25	12	3,1	0,324

d						
Игрунка	0,350	0,140-0,720	0,06	6	6,2	0,162
Беличья обезьяна	0,600	0,290-0,720	0,09	7	5,3	0,189
Павиан	12	7-23	0,60	20	1,8	0,541
Микропиг	20	10-33	0,74	27	1,4	0,730
Минипиг	40	25-64	1,14	35	1,1	0,946

^a Для массы животных в пределах указанных диапазонов ЭДЧ для человека массой 60 кг, рассчитанная с использованием стандартного значения в k_m , не будет отличаться более чем на ± 20 процентов от ЭДЧ, рассчитанной с использованием значения k_m на основе точной массы животного.

^b Предполагается, что человек весит 60 кг. Для видов, не перечисленных в списке, или для масс, выходящих за пределы стандартных диапазонов, эквивалентная доза для человека может быть рассчитана по формуле: ЭДЧ=доза для животного в мг/кг $\times$ (масса животного в кг/масса человека в кг)^{0,33}.

^c Значение k_m предоставлено только для справки, поскольку здоровые дети редко добровольно участвуют в исследованиях фазы I.

^d Например, яванский макак, макак-резус и медвежий макак.

[0339] SAGE-217 представляет собой исследуемый препарат, разрабатываемый SAGE Therapeutics для лечения большого депрессивного расстройства, послеродовой депрессии, эссенциального тремора, болезни Паркинсона, бессонницы и судорожных приступов. Он представляет собой синтетический перорально активный ингибирующий прегнановый нейростероид и действует как положительный аллостерический модулятор ГАМК_A-рецептора. Лекарственное средство было разработано как усовершенствование аллопрегнанолон (брексанолон) с высокой биодоступностью при пероральном введении и биологическим периодом полувыведения, подходящим для введения один раз в день. По состоянию на февраль 2018 года SAGE-217 находится на стадии II клинических исследований для лечения большого депрессивного расстройства, послеродовой депрессии, эссенциального тремора и болезни Паркинсона, и на стадии I клинических исследований для лечения бессонницы и судорожных приступов. Он также находится на доклинической стадии развития дискинезий. Химическая формула SAGE-217 представляет собой 3 α -гидрокси-3 β -метил-21-(4-циано-1H-пиразол-1'-ил)-19-нор-5 β -прегнан-20-он; 3 β -метил-21-(4-циано-1H-пиразол-1'-ил)-19-норпрегнанолон; 3 α -гидрокси-3 β -метил-5 β -дигидро-21-(4-циано-1H-пиразол-1'-ил)-19-норпрогестерон.

Комбинации дейтерированного габоксадола и лития

[0340] В значительной степени автоматизированная платформа для скрининга лекарственных средств, называемая «фармакокартирование», включает обнаружение в целом мозге вызванной лекарственным средством активации нейронов, представленной вызванной лекарственным средством экспрессии немедленного раннего гена (НРГ),

например, c-fos. Фармакокартирование является коммерчески доступным в виде платы за услугу CRO Certerra, Inc. в Фармингдейле, Нью-Йорк.

[0341] Фармакологическое картирование активности головного мозга мыши или крысы в ответ на различные психоактивные препараты, включая нейролептики, антидепрессанты, стимуляторы и анксиолитики (Engber et al., 1998; Salminen et al., 1996; SEMBA et al., 1996; Slattery et al., 2005; Sumner et al., 2004) подтвердили, что визуализация активации c-fos в головном мозге грызунов является действенным методом скрининга психоактивных веществ (Sumner et al., 2004).

[0342] На терапевтическую эффективность дейтерированного габоксадола в способах лечения в соответствии с настоящим изобретением указывают результаты применения подхода фармакокартирования, изложенного в Примерах. Среди прочего, в приведенных в настоящем описании Примерах используется фармакокартирование, чтобы показать, что дейтерированный габоксадол оказывает влияние на активацию в головном мозге мыши и что этот эффект соответствует эффекту лития и эффекту кетамина в головном мозге. Замечено, что эффект усиливается при комбинированном применении лекарственных средств, в частности дейтерированного габоксадола и лития. Кроме того, наблюдается, что комбинированная терапия оказывает эффект, который можно описать как аддитивный или как синергический. На основании этих данных считается, что дозы, сравнимые со стандартными дозами лития для человека, подходят для применения в комбинации с дейтерированным габоксадолом. Кроме того, на основании этих данных полагают, что дозы, которые ниже стандартных доз лития для человека, иногда называемые в настоящем описании «нестандартными дозами лития», подходят для применения в комбинации с дейтерированным габоксадолом.

[0343] Используя экспериментальный подход фармакокартирования, в Примере 19 и на Фигурах 34-38 показано, что дейтерированный габоксадол действует в комбинации со стандартной дозой и с нестандартной дозой лития для активации экспрессии c-fos в тех же областях головного мозга, как наблюдается при стандартной терапевтически эффективной монотерапии литием, как показано в Примере 15 и на Фигуре 29. Важно отметить, что мозг мышей, получавших или низкую дозу дейтерированного габоксадола отдельно, или нестандартную дозу лития отдельно, не вызывал какой-либо обнаруживаемой или значительной активности c-fos. Как следствие, комбинированная терапия с использованием низкой дозы дейтерированного габоксадола (например, в диапазоне 1-20 мг в день или реже, чем в день) и нестандартной дозы лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений, в которой нестандартная доза ниже, чем доза, обычно используемая при монотерапии, считается эффективной, и ожидается, что побочные эффекты, связанные с большими количествами лития, используемого при монотерапии, будут уменьшены или полностью предотвращены.

[0344] Кроме того, стандартная доза лития также действует в комбинации (т. е. синергически и/или аддитивно) с дейтерированным габоксадолом (Пример 19) (Фигуры

34-38), что позволяет предположить, что габоксадол может дополнять стандартную монотерапию литием, особенно у тех пациентов, которые не реагируют на стандартную монотерапию или переносят рецидив.

Нестандартные дозы лития

[0345] В конкретном варианте осуществления «нестандартная» доза лития определяется как эквивалентная доза для человека карбоната лития, которая при применении у животного, такого как мышь, не вызывает какую-либо обнаруживаемую или вызывает лишь низкую индукцию передачи сигналов c-fos в головном мозге.

[0346] В определенных вариантах осуществления «нестандартная» доза лития представляет собой суточную дозу карбоната лития, которая сама по себе, т. е. в качестве монотерапии литием, не способна лечить депрессию, терапевтически резистентную депрессию, острое суицидальное поведение или биполярное расстройство. В определенных вариантах осуществления «нестандартная» доза лития для человека представляет собой суточную дозу менее приблизительно 10 мг карбоната лития/кг, что соответствует дозе менее приблизительно 600 мг карбоната лития/день для взрослого человека. В сравнительных целях соответствующая «нестандартная» доза лития для мышей представляет собой суточную дозу менее приблизительно 120 мг/кг карбоната лития.

[0347] В определенных вариантах осуществления «нестандартная» суточная доза лития для взрослого человека относится к суточной дозе в диапазоне приблизительно 50-600 мг карбоната лития, приблизительно 55-600 мг карбоната лития, приблизительно 60-600 мг карбоната лития, приблизительно 65-600 мг карбоната лития, приблизительно 70-600 мг карбоната лития, приблизительно 75-600 мг карбоната лития, приблизительно 80-600 мг карбоната лития, приблизительно 85-600 мг карбоната лития, приблизительно 90-600 мг карбоната лития или приблизительно 95-600 мг карбоната лития, приблизительно 100-600 мг карбоната лития, приблизительно 105-600 мг карбоната лития, приблизительно 110-600 мг карбоната лития, приблизительно 115-100 мг карбоната лития, приблизительно 120-100 мг карбоната лития, приблизительно 125-600 мг карбоната лития, приблизительно 130-600 мг карбоната лития, приблизительно 135-600 мг карбоната лития, приблизительно 140-600 мг карбоната лития, приблизительно 145-600 мг карбоната лития, приблизительно 150-600 мг карбоната лития, приблизительно 155-600 мг карбоната лития, приблизительно 160-600 мг карбоната лития, приблизительно 165-600 мг карбоната лития, приблизительно 170-600 мг карбоната лития, приблизительно 175-600 мг карбоната лития, приблизительно 180-600 мг карбоната лития, приблизительно 185-600 мг карбоната лития, приблизительно 190-600 мг карбоната лития, приблизительно 195-600 мг карбоната лития, приблизительно 200-600 мг карбоната лития, приблизительно 215-600 мг карбоната лития, приблизительно 210-600 мг карбоната лития, приблизительно 215-100 мг карбоната лития, приблизительно 220-100 мг карбоната лития, приблизительно 225-600 мг карбоната лития, приблизительно 230-600 мг карбоната лития, приблизительно 235-600 мг карбоната лития, приблизительно 240-600 мг карбоната лития, приблизительно 245-600 мг карбоната лития, приблизительно

[illegible]

[0348] В определенных вариантах осуществления «нестандартная» суточная доза лития для взрослого человека относится к суточной дозе в диапазоне приблизительно 50-600 мг карбоната лития, 50-595 мг карбоната лития, 50-590 мг карбоната лития, 50-585 мг карбоната лития, 50-580 мг карбоната лития, 50-575 мг карбоната лития, 50-570 мг карбоната лития, 50-565 мг карбоната лития, 50-560 мг карбоната лития, 50-555 мг карбоната лития, 50-550 мг карбоната лития, 50-545 мг карбоната лития, 50-540 мг карбоната лития, 50-535 мг карбоната лития, 50-530 мг карбоната лития, 50-525 мг карбоната лития, 50-520 мг карбоната лития, 50-515 мг карбоната лития, 50-510 мг карбоната лития, 50-505 мг карбоната лития, 50-500 мг карбоната лития, 50-495 мг карбоната лития, 50-490 мг карбоната лития, 50-485 мг карбоната лития, 50-480 мг карбоната лития, 50-475 мг карбоната лития, 50-470 мг карбоната лития, 50-465 мг карбоната лития, 50-460 мг карбоната лития, 50-455 мг карбоната лития, 50-450 мг карбоната лития, 50-445 мг карбоната лития, 50-440 мг карбоната лития, 50-435 мг карбоната лития, 50-430 мг карбоната лития, 50-425 мг карбоната лития, 50-420 мг карбоната лития, 50-415 мг карбоната лития, 50-410 мг карбоната лития, 50-405 мг карбоната лития, 50-400 мг карбоната лития, приблизительно 50-395 мг карбоната лития, приблизительно 50-390 мг карбоната лития, приблизительно 50-385 мг карбоната лития, приблизительно 50-380 мг карбоната лития, приблизительно 50-375 мг карбоната лития, приблизительно 50-370 мг карбоната лития, приблизительно 50-365 мг карбоната лития, приблизительно 50-360 мг карбоната лития, приблизительно 50-355 мг карбоната лития, приблизительно 50-350 мг карбоната лития, приблизительно 50-345 мг карбоната лития, приблизительно 50-340 мг карбоната лития, приблизительно 50-335 мг карбоната лития, приблизительно 50-330 мг карбоната лития, приблизительно 50-325 мг карбоната лития, приблизительно 50-320 мг карбоната лития, приблизительно 50-315 мг карбоната лития, приблизительно 50-310 мг карбоната лития, приблизительно 50-305 мг карбоната лития,

приблизительно 50-300 мг карбоната лития, приблизительно 50-295 мг карбоната лития, приблизительно 50-290 мг карбоната лития, приблизительно 50-285 мг карбоната лития, приблизительно 50-280 мг карбоната лития, приблизительно 50-275 мг карбоната лития, приблизительно 50-270 мг карбоната лития, приблизительно 50-265 мг карбоната лития, приблизительно 50-260 мг карбоната лития, приблизительно 50-255 мг карбоната лития, приблизительно 50-250 мг карбоната лития, приблизительно 50-245 мг карбоната лития, приблизительно 50-240 мг карбоната лития, приблизительно 50-235 мг карбоната лития, приблизительно 50-230 мг карбоната лития, приблизительно 50-225 мг карбоната лития, приблизительно 50-220 мг карбоната лития, приблизительно 50-215 мг карбоната лития, приблизительно 50-210 мг карбоната лития, приблизительно 50-205 мг карбоната лития, приблизительно 50-200 мг карбоната лития, приблизительно 50-195 мг карбоната лития, приблизительно 50-190 мг карбоната лития, приблизительно 50-185 мг карбоната лития, приблизительно 50-180 мг карбоната лития, приблизительно 50-175 мг карбоната лития, приблизительно 50-170 мг карбоната лития, приблизительно 50-165 мг карбоната лития, приблизительно 50-160 мг карбоната лития, приблизительно 50-155 мг карбоната лития, приблизительно 50-150 мг карбоната лития, приблизительно 50-145 мг карбоната лития, приблизительно 50-140 мг карбоната лития, приблизительно 50-135 мг карбоната лития, приблизительно 50-130 мг карбоната лития, приблизительно 50-125 мг карбоната лития, приблизительно 50-120 мг карбоната лития, приблизительно 50-115 мг карбоната лития, приблизительно 50-110 мг карбоната лития, приблизительно 50-105 мг карбоната лития, приблизительно 50-100 мг карбоната лития, приблизительно 50-95 мг карбоната лития, приблизительно 50-90 мг карбоната лития, приблизительно 50-85 мг карбоната лития, приблизительно 50-80 мг карбоната лития, приблизительно 50-75 мг карбоната лития, приблизительно 50-70 мг карбоната лития, приблизительно 50-65 мг карбоната лития, приблизительно 50-60 мг карбоната лития или приблизительно 50-55 мг карбоната лития.

Стандартные дозы лития

[0349] В конкретном варианте осуществления «стандартная» доза лития представляет собой суточную дозу лития, которая сама по себе, т. е. в виде однократной дозы, вызывает передачу сигналов c-fos в головном мозге на животной модели, такой как мышь.

[0350] В определенных вариантах осуществления «стандартная» доза лития представляет собой суточную дозу лития, которая сама по себе, т. е. в виде монотерапии литием, может лечить депрессию, терапевтически резистентную депрессию, острое суицидальное поведение или биполярное расстройство.

[0351] В определенных вариантах осуществления «стандартная» доза лития для человека представляет собой суточную дозу более приблизительно 10 мг/кг карбоната лития, которая соответствует дозе более приблизительно 600 мг карбоната лития/день для взрослого человека.

[0352] В определенных вариантах осуществления «стандартная» доза лития для мышей представляет собой суточную дозу в диапазоне от приблизительно 120 мг/кг до

приблизительно 480 мг/кг карбоната лития. Эквивалентная доза для человека соответствует приблизительно 10 мг/кг и 40 мг/кг соответственно, которая для взрослого человека массой 60 кг составляет дозу в диапазоне от приблизительно 600 мг до приблизительно 2400 мг карбоната лития/день.

[0353] В определенных вариантах осуществления «стандартная» суточная доза лития для взрослого человека относится к суточной дозе в диапазоне приблизительно 600-2400 мг карбоната лития.

[0354] В определенных вариантах осуществления «стандартная» суточная доза лития для взрослого человека относится к суточной дозе в диапазоне приблизительно 600-2400 мг карбоната лития.

[0355] В определенных вариантах осуществления «стандартная» суточная доза лития для взрослого человека относится к суточной дозе в диапазоне приблизительно 600-2350 мг карбоната лития, приблизительно 600-2300 мг карбоната лития, приблизительно 600-2250 мг карбоната лития, приблизительно 600-2200 мг карбоната лития, приблизительно 600-2150 мг карбоната лития, приблизительно 600-2100 мг карбоната лития, приблизительно 600-2050 мг карбоната лития, приблизительно 600-2000 мг карбоната лития, приблизительно 600-1950 мг карбоната лития, приблизительно 600-1900 мг карбоната лития, приблизительно 600-1850 мг карбоната лития, приблизительно 600-1800 мг карбоната лития, приблизительно 600-1750 мг карбоната лития, приблизительно 600-1700 мг карбоната лития, приблизительно 600-1650 мг карбоната лития, приблизительно 600-1600 мг карбоната лития, приблизительно 600-1550 мг карбоната лития, приблизительно 600-1500 мг карбоната лития, приблизительно 600-1450 мг карбоната лития, приблизительно 600-1400 мг карбоната лития, приблизительно 600-1350 мг карбоната лития, приблизительно 600-1300 мг карбоната лития, приблизительно 600-1250 мг карбоната лития, приблизительно 600-1200 мг карбоната лития, приблизительно 600-1150 мг карбоната лития, приблизительно 600-1100 мг карбоната лития, приблизительно 600-1050 мг карбоната лития, приблизительно 600-1000 мг карбоната лития, приблизительно 600-950 мг карбоната лития, приблизительно 600-900 мг карбоната лития, приблизительно 600-850 мг карбоната лития, приблизительно 600-800 мг карбоната лития, приблизительно 600-750 мг карбоната лития, приблизительно 600-700 мг карбоната лития или приблизительно 600-650 мг карбоната лития.

[0356] В определенных вариантах осуществления «стандартная» суточная доза лития для взрослого человека относится к суточной дозе в диапазоне приблизительно 600-2400 мг карбоната лития, приблизительно 650-2400 мг карбоната лития, приблизительно 700-2400 мг карбоната лития, приблизительно 750-2400 мг карбоната лития, приблизительно 800-2400 мг карбоната лития, приблизительно 850-2400 мг карбоната лития, приблизительно 900-2400 мг карбоната лития, приблизительно 950-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1000-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1050-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1100-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1150-2400 мг карбоната лития,

приблизительно 1200-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1250-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1300-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1350-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1400-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1450-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1500-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1550-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1600-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1650-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1700-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1750-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1800-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1850-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1900-2400 мг карбоната лития, приблизительно 1950-2400 мг карбоната лития, приблизительно 2000-2400 мг карбоната лития, приблизительно 2050-2400 мг карбоната лития, приблизительно 2100-2400 мг карбоната лития, приблизительно 2150-2400 мг карбоната лития, приблизительно 2200-2400 мг карбоната лития, приблизительно 2250-2400 мг карбоната лития, приблизительно 2300-2400 мг карбоната лития или приблизительно 2350-2400 мг.

Синергические комбинации дейтерированного габоксадола и лития

[0357] Изобретение дополнительно раскрывает открытие того, что дейтерированный габоксадол и литий действуют синергически и таким образом ожидается, что они предоставят усиленное терапевтическое лечение психических расстройств. Объяснение того, что считается «синергией», следует ниже.

[0358] В конкретных вариантах осуществления эффективные количества лития и дейтерированного габоксадола представляют собой синергические количества. Используемый в настоящем описании термин «синергический» используется в значении, принятом в данной области техники. Таким образом, синергическая комбинация лития и дейтерированного габоксадола проявляет более чем аддитивные эффекты каждого из них (лития и дейтерированного габоксадола) отдельно.

[0359] В определенных вариантах осуществления введение синергической комбинации лития и дейтерированного габоксадола объекту, нуждающемуся в таком лечении, активирует передачу сигналов c-fos, по меньшей мере, в одной области, по меньшей мере, в двух областях или, по меньшей мере, в трех областях головного мозга животной модели, выбранных из группы, состоящей из: 1) широкой корковой активации, включающей двигательную (МО), вкусовую (GU), висцеральную (VISC), агранулярную инсुлярную (AI), соматосенсорную (CC), слуховую, зрительную (VIS), слуховую (AUD), прелимбическую (PL) и инфраламбическую (ILA), ретроспленальную (РСК), теменную (PTL), височную ассоциативную (TEa), екторинальную (ECT), энторинальную (ENT), периринальную (PERI), пириформную (PIR) и переднюю поясную (ППК) кору, клауструм (CLA), также как 2) подкорковой активации, включающей область CA1 гиппокампа, ядро ложа терминальной полоски (BST), центральную миндалину (ЦМ), кортикальную миндалину (KM), базолатеральную и базомедиальную миндалины (БЛМ и БММ), медиальную миндалину (ММ), вентральное постеромедиальное ядро таламуса (ВПМ), субпарафасцикулярное ядро (СПФ), медиальный коленчатый комплекс (МК),

супраколенчатое ядро (СКЯ), ядро воссоединения (RE), ромбовидное ядро (RH) и центральное медиальное ядро (СМ) таламуса, паравентрикулярное гипоталамическое ядро (ПВЯ), дорсомедиальное ядро гипоталамуса (ДМЯ), туберомаммилярное ядро (ТМ), парасубталамическое ядро (ПСТЯ) и субталамическое ядро (СТЯ), парабрахияльное ядро, голубое пятно (ГП) и ядро солитарного тракта (ЯСТ).

[0360] В определенных вариантах осуществления введение синергической комбинации лития и дейтерированного габоксадола объекту, нуждающемуся в таком лечении, активирует передачу сигналов c-fos, по меньшей мере, в одной, двух, трех или более областях головного мозга животной модели, которые также активируются при монотерапии литием.

[0361] В определенных вариантах осуществления введение синергической комбинации лития и дейтерированного габоксадола объекту, нуждающемуся в таком лечении, активирует передачу сигналов c-fos, по меньшей мере, в одной, двух, трех или более областях головного мозга животной модели, которые также активируются при монотерапии дейтерированным габоксадолом.

[0362] В определенных вариантах осуществления синергическая комбинация лития и дейтерированного габоксадола содержит нестандартную дозу лития, как описано в настоящей заявке. В определенных вариантах осуществления синергическая комбинация лития и дейтерированного габоксадола содержит стандартную дозу лития, как описано в настоящей заявке.

[0363] В определенных вариантах осуществления синергическая комбинация лития и дейтерированного габоксадола включает дозу дейтерированного габоксадола, как описано в настоящей заявке.

[0364] В определенных вариантах осуществления нестандартную дозу лития вводят с дозой дейтерированного габоксадола, как показано в Примере 19.

[0365] В определенных вариантах осуществления синергическая комбинация лития и дейтерированного габоксадола включает суточную дозу для взрослого человека в диапазоне приблизительно 50-600 мг карбоната лития и в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 30 мг дейтерированного габоксадола.

[0366] В определенных вариантах осуществления синергическая комбинация лития и дейтерированного габоксадола включает суточную дозу для взрослого человека в диапазоне приблизительно 50-600 мг карбоната лития и в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 10 мг дейтерированного габоксадола.

[0367] В определенных вариантах осуществления синергическая комбинация лития и дейтерированного габоксадола включает суточную дозу для взрослого человека в диапазоне от приблизительно 600 мг до приблизительно 2400 мг карбоната лития и в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 30 мг дейтерированного габоксадола.

[0368] В определенных вариантах осуществления синергическая комбинация лития и дейтерированного габоксадола включает суточную дозу для взрослого человека в диапазоне от приблизительно 600 мг до приблизительно 2400 мг карбоната лития и в

диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 10 мг дейтерированного габоксадола.

[0369] Специалисты в данной области техники признают несколько видов синергизма. Например, некоторые виды синергизма могут быть распознаны по формату $1+1=3$, в котором результирующий эффект комбинации является более чем аддитивным по сравнению с соединениями, вводимыми отдельно. В качестве другого примера, другой вид синергизма относится к типу $0+0=1$, в котором результирующий эффект комбинации является более чем аддитивным по сравнению с соединениями, вводимыми отдельно, и в котором два соединения, которые по отдельности не проявляют эффекта (при заданной исследуемой дозе) демонстрируют полную эффективность при совместном применении. Последний вид синергизма считается особенно примечательным, когда неизвестно, что исследуемые соединения действуют сходными или родственными путями.

[0370] В определенных вариантах осуществления синергическая комбинация лития и дейтерированного габоксадола не включает литий и дейтерированный габоксадол в молярном соотношении 1:1.

[0371] В определенных вариантах осуществления синергизм между литием и дейтерированным габоксадолом приводит к активации немедленного раннего гена (например, *c-fos*, *arc*, *egr-1*, *fosb* и *pras4*) в головном мозге животной модели, который является, по меньшей мере, приблизительно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 100%, 200%, 400%, 500% или 1000% больше, чем сумма эффектов лития отдельно и дейтерированного габоксадола отдельно на передачу сигналов *c-fos* в головном мозге.

[0372] В определенных вариантах осуществления синергизм между литием и дейтерированным габоксадолом приводит к активации экспрессии гена *c-fos* в головном мозге животной модели, который является, по меньшей мере, приблизительно на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 100%, 200%, 400%, 500% или 1000% больше, чем сумма эффектов лития отдельно и дейтерированного габоксадола отдельно на передачу сигналов *c-fos* в головном мозге.

[0373] В определенных вариантах осуществления существует аддитивный эффект между литием и дейтерированным габоксадолом, который приводит к активации немедленного раннего гена (например, *c-fos*, *arc*, *egr-1*, *fosb* и *pras4*) в головном мозге животной модели, который является равным сумме эффектов лития отдельно и дейтерированного габоксадола отдельно на передачу сигналов *c-fos* в головном мозге.

[0374] В определенных вариантах осуществления существует аддитивный эффект между литием и дейтерированным габоксадолом, который приводит к активации немедленного раннего гена *c-fos* в головном мозге животной модели, который является равным сумме эффектов лития отдельно и дейтерированного габоксадола отдельно на передачу сигналов *c-fos* в головном мозге.

[0375] В определенных вариантах осуществления «аддитивная комбинация» лития и дейтерированного габоксадола содержит нестандартную дозу лития, как описано в настоящей заявке.

[0376] В определенных вариантах осуществления «аддитивная комбинация» лития

и дейтерированного габоксадола содержит стандартную дозу лития, как описано в настоящей заявке.

[0377] В определенных вариантах осуществления «аддитивная комбинация» лития и дейтерированного габоксадола содержит низкую дозу дейтерированного габоксадола, как описано в настоящей заявке.

[0378] В определенных вариантах осуществления «аддитивная комбинация» лития и дейтерированного габоксадола содержит стандартную дозу дейтерированного габоксадола, как описано в настоящей заявке.

[0379] В определенных вариантах осуществления «аддитивная комбинация» лития и дейтерированного габоксадола не включает литий и дейтерированный габоксадол в молярном соотношении 1:1.

[0380] В определенных вариантах осуществления литий и дейтерированный габоксадол можно вводить в виде отдельных композиций для комбинированной терапии (их готовят отдельно) или вместе (их готовят вместе). В определенных вариантах осуществления литий и дейтерированный габоксадол можно вводить параллельно, одномоментно, последовательно или одновременно, как предоставлено в настоящей заявке.

Лечение психических расстройств комбинацией дейтерированного габоксадола и лития

[0381] Основываясь на сходстве фармакологических карт дейтерированного габоксадола и комбинированной терапии литием со стандартной монотерапией литием (см. Примеры 15 и 19 в настоящем описании), считается, что дейтерированный габоксадол усиливает установленную активность лития при лечении психических расстройств, таких как, но не ограничиваясь ими, биполярное расстройство, депрессия, терапевтически резистентная депрессия и острое суицидальное поведение (см. выше).

[0382] Таким образом, в определенных вариантах осуществления раскрыт способ лечения психического расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, комбинации дейтерированного габоксадола и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений.

[0383] В определенных вариантах осуществления эффективность лечения может контролировать врач с использованием шкалы психиатрической оценки для конкретного заболевания. Шкала психиатрической оценки относится к психологическому тесту, который был разработан для предоставления надежного и объективного способа мониторинга степени тяжести симптомов определенного расстройства настроения и измерения ответа на лечение, см., например, Handbook of clinical rating scales and assessment in psychiatry and mental health by Baer, Lee and Blais, Mark A. New York; Humana Press, 2010; ISBN: 9781588299666, содержание которого включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки. Примерные шкалы психиатрической оценки включают, но не ограничиваются ими:

Шкала депрессии Бека (BDI), Шкала безнадежности Бека, Шкала депрессии Центра

эпидемиологических исследований (CES-D), Шкала депрессии для детей Центра эпидемиологических исследований (CES-DC), Эдинбургская шкала послеродовой депрессии (EPDS), Гериатрическая шкала депрессии (GDS), Шкала оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), Госпитальная шкала тревоги и депрессии, Шкала подростковой депрессии Катчера (KADS), Опросник большого депрессивного расстройства (MDI), Шкала Монтгомери - Асберга для оценки депрессии (MADRS), PHQ-9, Анкета для оценки чувств и настроения (MFQ), Шкала скрининга аффективности Вайнберга (WSAS) и Шкала Цунга для самооценки депрессии, Шкала Альтмана для самооценки мании (ASRM), Диагностическая шкала биполярного спектра, Шкала оценки детской мании, Опросник общего поведения, Анкета для оценки гипомании, Опросник расстройств настроения (MDQ), Шкала Янга для оценки мании (YMRS) для мании и биполярного расстройства и шкала SAD PERSONS для оценки риска суицида.

[0384] При определенных методах терапии эффективность лечения может контролироваться врачом с помощью записи ЭЭГ во время и в период после применения комбинации лекарственных средств с вызванными лекарственными средствами изменениями биомаркеров на ЭЭГ, основанными на вызванных лекарственными средствами изменениях биомаркеров, установленными доклинически на животных моделях.

[0385] Предпочтительно, что дейтерированный габоксадол и литий вводятся пациенту приблизительно в одно и то же время. Габоксадол выводится из организма человека с известной скоростью. Ожидается, что введение лития одновременно с выведением габоксадола из организма пациента не будет таким же эффективным, как введение как дейтерированного габоксадола, так и лития приблизительно в одно и то же время. Наиболее предпочтительно дейтерированный габоксадол и литий вводят одновременно. В случаях, когда пациенту вводят литий более одного раза в день, предпочтительно, чтобы дейтерированный габоксадол также вводился по той же схеме введения.

Составы дейтерированного габоксадола и лития

[0386] Комбинацию дейтерированного габоксадола и лития можно вводить в виде отдельных лекарственных форм, одновременно или разделенных во времени, или их можно вводить в виде однократной комбинированной фиксированной лекарственной формы, по определению вводимой одновременно. Для независимого введения может быть использована любая из ранее описанных лекарственных форм. В следующем разделе подробно рассматриваются комбинации с фиксированными дозами дейтерированного габоксадола и лития.

[0387] Способы введения комбинации с фиксированными дозами дейтерированного габоксадола и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений включают, но не ограничиваются ими, пероральный, подкожный, внутрикожный, внутримышечный (в качестве неограничивающего примера, внутримышечное депо, такое как, например, как описано в патенте США № 6569449,

содержание которого включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки), внутрибрюшинный, внутривенный, интраназальный, эпидуральный, сублингвальный, интраназальный, интрацеребральный, интравагинальный, трансдермальный, ректально, посредством ингаляции или местно, в частности в уши, нос, глаза или на кожу. Способ введения может быть оставлен на усмотрение практикующего врача. В большинстве случаев введение должно приводить к высвобождению соединений, описанных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемых солей в кровоток.

[0388] В определенных вариантах осуществления изобретение предполагает введение комбинации с фиксированными дозами дейтерированного габоксадола и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений, предназначенной для быстрого начала лечебного эффекта. Можно использовать широкий спектр лекарственных форм, включая описанные ранее в литературе. Предпочтительные лекарственные формы подходят для перорального или интраназального введения. Композиции для перорального введения могут быть в форме таблетки, пастилки, водной или масляной суспензии, раствора, гранулы, капсулы, порошка, пилюли, гранулы, капсулы, содержащей жидкость, эмульсии, сиропа или эликсиров, суппозитория, состава с замедленным высвобождением или любой другой формы, подходящей для применения.

[0389] Перорально вводимые комбинированные композиции с фиксированными дозами могут содержать один или более агентов, например, подсластители, такие как фруктоза, аспартам или сахарин; ароматизаторы, такие как перечная мята, масло грушанки или вишни; красители и консерванты для предоставления фармацевтически приятного на вкус препарата. Более того, в форме таблеток или пилюль композиции могут быть покрыты оболочкой для замедления дезинтеграции и всасывания в желудочно-кишечном тракте, тем самым предоставляя устойчивое действие в течение продолжительного периода времени. Избирательно проницаемые мембраны, окружающие осмотически активное соединение изобретения, также подходят для перорального введения. В этих последних платформах жидкость из окружающей капсулу среды впитывается ведущим соединением, которое набухает, вытесняя агент или композицию агента через отверстие. Эти платформы доставки могут предоставить по существу нулевой профиль доставки, в отличие от меченных профилей составов с немедленным высвобождением. Материал с временной задержкой, такой как моностеарат глицерина или стеарат глицерина, также может быть пригодным. Пероральные композиции могут содержать стандартные эксципиенты, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза и карбонат магния. В одном варианте осуществления эксципиенты имеют фармацевтическую чистоту.

[0390] Настоящие композиции с фиксированными дозами могут необязательно содержать подходящее количество фармацевтически приемлемого эксципиента, чтобы предоставить форму для соответствующего введения объекту. Такие фармацевтические эксципиенты могут представлять собой жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как

арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и подобные. Фармацевтические эксципиенты могут представлять собой физиологический раствор, аравийскую камедь, желатин, крахмальную пасту, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевины и подобные. Кроме того, могут использоваться вспомогательные, стабилизирующие, загущающие, скользкие и красящие вещества. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемые эксципиенты являются стерильными при введении объекту. Вода является пригодным эксципиентом, когда соединения настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемые соли вводят внутривенно. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина также можно использовать в качестве жидких эксципиентов, особенно для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические эксципиенты также включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, моностеарат глицерина, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и подобные. Настоящие композиции при желании могут также содержать небольшие количества смачивающих или эмульгирующих агентов или pH буферных агентов. Другие примеры подходящих фармацевтических эксципиентов описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995), включенном в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

[0391] Наиболее предпочтительной формой для быстрого начала действия является перорально распадающаяся лекарственная форма (ODDF), которая предоставляет немедленное высвобождение в ротовой полости пациента, улучшая буккальное всасывание лекарственного средства. ODDFs и их применение в изобретении описаны выше в отношении применения дейтерированного габоксадола. ODDFs также можно использовать для комбинаций с фиксированными дозами дейтерированного габоксадола и лития.

[0392] В конкретных вариантах осуществления композиции с фиксированными дозами, описанные в настоящей заявке, можно вводить с помощью средств с контролируемым или замедленным высвобождением или с помощью других средств доставки, которые хорошо известны специалисту в данной области техники. Примеры включают, но не ограничиваются ими, описанные в патентах США № 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; и 5733556, каждый из которых включен в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки. Такие лекарственные формы могут быть пригодными для предоставления контролируемого или замедленного высвобождения одного или более активных ингредиентов с использованием, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинации для предоставления желаемого профиля высвобождения в различных пропорциях. Подходящие составы с контролируемым или замедленным высвобождением, известные специалисту в данной области техники, включая описанные в настоящей заявке, могут

быть легко выбраны для применения с синергической комбинацией дейтерированного габоксадола и лития или фармацевтически приемлемой солью одного или обоих его соединений. Таким образом, в определенных вариантах осуществления изобретение предоставляет однократные лекарственные формы, подходящие для перорального введения, такие как, но не ограничиваясь ими, таблетки, капсулы, гелевые капсулы и капсулы, адаптированные для контролируемого или замедленного высвобождения. В определенных вариантах осуществления ингредиенты однократной дозы поставляются или отдельно, или в смеси, например, в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично закрытом контейнере, таком как ампула или саше, с указанием количества активного агента. Когда соединения, описанные в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли необходимо вводить путем инфузии, их можно ввести, например, в бутылку для инфузии, содержащую стерильную воду или физиологический раствор фармацевтической чистоты. Когда описанные в настоящей заявке соединения или их фармацевтически приемлемые соли вводят путем инъекции, можно предоставить ампулу со стерильной водой для инъекций или физиологическим раствором, чтобы можно было смешать ингредиенты перед введением.

Режим дозирования

[0393] Режим дозирования с использованием комбинации дейтерированного габоксадола и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений может быть выбран в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, массу, пол и состояние здоровья объекта; степень тяжести состояния, подлежащего лечению; путь введения; почечную или печеночную функцию объекта и используемое конкретное соединение изобретения.

[0394] Комбинацию дейтерированного габоксадола и лития или фармацевтически приемлемую соль одного или обоих их соединений можно вводить в виде однократной суточной дозы, или общую суточную дозу можно вводить в виде разделенных доз два, три или четыре раза в день.

[0395] В определенных вариантах осуществления комбинацию дейтерированного габоксадола и лития или фармацевтически приемлемую соль одного или обоих их соединений можно вводить в капсулах, содержащих дозы, например, 400 мг/10 мг, 400 мг/5 мг, 300 мг/10 мг, 300 мг/5 мг, 200 мг/5 мг или 100 мг/5 мг карбоната лития/дейтерированного габоксадола.

[0396] В определенных вариантах осуществления комбинацию дейтерированного габоксадола и лития вводят в виде лекарственного препарата с контролируемым высвобождением. В конкретном варианте осуществления контролируемое высвобождение представляет собой высвобождение вещества (например, лития и/или дейтерированного габоксадола) с выбранной или иным образом контролируемой скоростью, интервалом и/или количеством, на которое существенно не влияет среда применения. Таким образом, «контролируемое высвобождение» может представлять собой, но не ограничиваясь ими, по существу непрерывную доставку или структурированную доставку (например,

прерывистую доставку в течение периода времени, который прерывается регулярными или нерегулярными интервалами времени). В конкретном варианте осуществления доставка лекарственного средства является «структурированной», так что доставка лекарственного средства осуществляется по схеме, обычно по существу регулярной схеме, в течение предварительно выбранного периода времени (например, отличного от периода, связанного, например, с болюсной инъекцией). В конкретном варианте осуществления доставка является «структурированной», так что доставка лекарственного средства осуществляется с возрастающей, уменьшающейся, по существу постоянной или пульсирующей скоростью или диапазоном скоростей (например, количество лекарственного средства в единицу времени или объем состава лекарственного средства в течение единицы времени) и дополнительно доставка может быть непрерывной, или по существу непрерывной, или длительной.

[0397] В определенных вариантах осуществления взрослого человека с диагнозом биполярное расстройство можно лечить, например, следующим образом. Для острого лечения, например, в случаях мании или гипомании, суточную дозу карбоната лития от приблизительно 50 до приблизительно 1800 мг, предназначенную для достижения уровня лития в сыворотке от приблизительно 0,4 до приблизительно 1,5 ммоль/л, можно комбинировать с приблизительно от 1 до приблизительно 30 мг моногидрата дейтерированного габоксадола. Для длительного профилактического лечения, например, в случаях мании или гипомании, суточную дозу карбоната лития от приблизительно 50 до приблизительно 900 мг, предназначенную для достижения уровня лития в сыворотке от приблизительно 0,2 до приблизительно 1,2 ммоль/л, можно комбинировать с приблизительно от 1 до приблизительно 30 мг моногидрата дейтерированного габоксадола.

Наборы

[0398] Наборы для лечения психического расстройства содержат, необязательно в одном или более контейнерах, одну или множество лекарственных форм дейтерированного габоксадола с литием или без него, кетамин или другими фармацевтическими лекарственными формами и инструкции по введению лекарственных форм в соответствии с предварительно определенным режимом дозирования. В варианте осуществления набора с использованием комбинации дейтерированного габоксадола с литием (который служит в качестве примера других комбинаций набора изобретения) предварительно определенный режим дозирования может включать одновременное введение доз дейтерированного габоксадола и лития. Предварительно определенный режим дозирования может предоставлять, что дозы дейтерированного габоксадола и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений вводят утром, например, в 6 часов утра или от приблизительно 6 часов утра до 9 часов утра, и дозу лития вводят во второй половине дня, например, в 12 часов (полдень) или от приблизительно 12 часов дня до 3 часов дня, вечером, например, в 6 часов вечера или от приблизительно 6 часов вечера до 9 часов вечера или поздним вечером, например, в 12

часов (полночь).

[0399] Наборы могут содержать корпус, выполненный с возможностью размещения лекарственных форм в соответствии с предварительно определенным режимом дозирования. Например, корпус может быть выполнен с возможностью размещения множества лекарственных форм в утренние лекарственные формы и вечерние лекарственные формы. В некоторых вариантах корпус может быть выполнен с возможностью размещения множества лекарственных форм дейтерированного габоксадола и лития в соответствии с быстрым или постепенно уменьшающимся режимом дозирования. В еще дополнительных вариантах корпус может быть выполнен с возможностью размещения лекарственных форм дейтерированного габоксадола и лития в соответствии с днем недели, когда необходимо принимать.

[0400] Наборы могут содержать корпус, выполненный с возможностью размещения лекарственных форм в соответствии с предварительно определенным режимом дозирования. Например, корпус может быть выполнен с возможностью размещения множества лекарственных форм в утренние лекарственные формы и вечерние лекарственные формы. В некоторых вариантах корпус может быть выполнен с возможностью размещения множества лекарственных форм в соответствии с быстрым или постепенно уменьшающимся режимом дозирования. В еще дополнительных вариантах корпус может быть выполнен с возможностью размещения лекарственных форм в соответствии с днем недели, когда необходимо принимать. Наборы также могут быть адаптированы для лечения конкретных биполярных состояний или подтипов. Например, наборы могут быть адаптированы для лечения биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, смешанных биполярных расстройств, биполярного расстройства с быстрой цикличностью, острой мании, вызванной лекарственными средствами мании, гипомании, циклотимии или их комбинаций.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0401] Аспект изобретения представляет собой композицию, содержащую габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, при этом указанный габоксадол дейтерирован в положениях углерода в кольце, выбранных из группы, состоящей из 4,4; 5,5; 7,7; 4,4,5,5; 4,4,7,7; 5,5,7,7 и 4,4,5,5,7,7.

[0402] Аспект изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, при этом указанный габоксадол дейтерирован в положениях углерода в кольце, выбранных из группы, состоящей из 4,4; 5,5; 7,7; 4,4,5,5; 4,4,7,7; 5,5,7,7 и 4,4,5,5,7,7, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0403] Аспект изобретения представляет собой способ снижения риска суицида и/или достижения быстрого облегчения депрессивных симптомов, включающий введение первого курса лечения фармацевтической композицией, содержащей габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в количестве, достаточном для снижения риска суицида и/или для быстрого облегчения

депрессивных симптомов, и необязательно введение второго курса лечения фармацевтической композицией, содержащей габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, в течение менее 6 часов непосредственно после введения первого курса лечения, и если у пациента возникает рецидив риска суицида и/или депрессивных симптомов, введение дополнительного курса лечения фармацевтической композицией, содержащей габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, но не ранее, чем через, по меньшей мере, 48 часов после первого курса лечения.

[0404] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что дополнительный курс лечения фармацевтической композицией, содержащей габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, проводят, по меньшей мере, каждые 3, 4, 5, 6 или 7 дней после введения первого курса лечения.

[0405] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что второй курс лечения фармацевтической композицией, содержащей габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, проводят, если неврологический тест пациента демонстрирует недостаточный ответ в течение 180 минут непосредственно после введения первого курса лечения.

[0406] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что недостаточным ответом является увеличение плотности мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем в течение 180 минут после первого введения.

[0407] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что плотность мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) рассчитывается в диапазоне 0,25-8,0 Гц.

[0408] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что плотность мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) рассчитывается в диапазоне 4,75-8,0 Гц.

[0409] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что недостаточным ответом является увеличение планарного градиентометра магнитоэнцефалографии (МЭГ) всей головы менее +3 в комбинированной дельта-, тета- и альфа-активности в течение 180 минут после введения первого курса лечения.

[0410] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что способ предоставляет улучшение, по меньшей мере, одного симптома риска суицида, выбранного из группы, состоящей из суицидальной идеации, острого суицидального поведения, повторяющихся мыслей о смерти, действий, направленных на суицид, и/или попыток суицида.

[0411] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что у пациента дополнительно диагностируют состояние, выбранное из суицидальной идеации, острого суицидального поведения, риска самоповреждения и/или терапевтически резистентной депрессии.

[0412] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в

том, что пациент ранее не лечился, или в настоящее время не лечится, или не реагирует на антидепрессивное лечение.

[0413] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что введение первого курса лечения включает введение фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 1 мг до приблизительно 300 мг габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце.

[0414] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что введение первого курса лечения включает введение фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 1 мг до приблизительно 20 мг габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце.

[0415] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что введение первого курса лечения включает введение фармацевтической композиции, содержащей от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце.

[0416] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что первый курс лечения проводят в пероральной лекарственной форме.

[0417] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что пероральная лекарственная форма представляет собой перорально распадающуюся форму.

[0418] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что первый курс лечения проводят интраназально.

[0419] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта дополнительно включает введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, до, после или одновременно с первым курсом лечения любым одним из кетамин, SAGE-217, аллопрегнанолон, ганаксолон, альфадолон, альфаксолон, гидроксидон, минаксолон, прегнанолон, ренанолон и других прегнановых нейростероидов, AV-101 (L-4-хлоркинурины), рапастинел (GLYX-13), MGS0039, LY-341495, MK-801 (дизоцилпин), Ro 25-6981, рилемендаза (CERC-301, MK-0657), апимостинел (NRX-1074), ланицемин (AZD6765), траксопродил (CP-101606), (2R,6R)-гидроксиноркетамин, декоглурант (INN) (RG1578, RO4995819), мемантин, тиагабин, габоксадол, клозапин, этилового эфира [2-амино-4-(2,4,6-триметилбензиламино)фенил]карбаминовой кислоты (AA29504) и их фармацевтически приемлемых солей.

[0420] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что первый курс лечения включает одновременное введение синергической дозы фармацевтической композиции, содержащей габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце вместе с синергической дозой кетамин.

[0421] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что синергическая доза габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце составляет приблизительно 10 мг или менее.

[0422] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что синергическая доза кетамина составляет приблизительно 10 мг или менее.

[0423] Аспект изобретения представляет собой улучшение способа снижения риска суицида и/или достижения быстрого облегчения депрессивных симптомов, включающего введение первого курса лечения фармацевтической композицией, содержащей габоксадол, пациенту, нуждающемуся в таком лечении, в количестве, достаточном для снижения риска суицида и/или быстрого облегчения депрессивных симптомов, и необязательно введение второго курса лечения фармацевтической композицией, содержащей габоксадол, в течение менее чем через 6 часов непосредственно после введения первого курса лечения, и, если у пациента возникает рецидив риска суицида и/или депрессивных симптомов, введение дополнительного курса лечения фармацевтической композицией, содержащей габоксадол, но не ранее, чем через, по меньшей мере, 48 часов после первого курса лечения, при котором улучшение включает введение фармацевтической композиции, содержащей габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, в дозе менее приблизительно двух третей от эффективного количества дозы габоксадола.

[0424] Аспект данного изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце и литий, при этом указанный габоксадол дейтерирован в положениях углерода в кольце, выбранных из группы, состоящей из 4,4; 5,5; 7,7; 4,4,5,5; 4,4,7,7; 5,5,7,7 и 4,4,5,5,7,7, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0425] Аспект данного изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую комбинацию соединений, в которой комбинация включает габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, в котором доза габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце составляет приблизительно одну треть от дозы недейтерированного габоксадола, необходимой для достижения эквивалентного синергического эффекта, и литий или фармацевтически приемлемую соль одного или обоих их соединений.

[0426] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, в которой литий представляет собой нестандартную суточную дозу лития.

[0427] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, в которой нестандартная доза лития при ежедневном введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, является ниже рекомендуемой с медицинской точки зрения дозы для лечения психиатрических расстройств, включая биполярное расстройство, депрессию, терапевтически резистентную депрессию и суицидальное поведение.

[0428] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, в которой эквивалент для животного нестандартной дозы лития является неэффективным в отношении активации передачи сигналов c-fos в головном мозге животной модели, как измерено с помощью

фармакокартирования.

[0429] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, в которой эквивалент для человека нестандартной дозы лития находится в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 600 мг карбоната лития/день.

[0430] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых габоксадол имеет два атома дейтерия при углеродах в кольце.

[0431] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых габоксадол имеет четыре атома дейтерия при углеродах в кольце.

[0432] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых габоксадол имеет шесть атомов дейтерия при углеродах в кольце.

[0433] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых габоксадол представляет собой смесь габоксадолов, содержащих два, четыре или шесть атомов дейтерия.

[0434] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых литий представляет собой стандартную дозу лития.

[0435] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых стандартная доза лития находится в диапазоне от приблизительно 600 до приблизительно 1800 мг при максимальной суточной дозе 2400 мг карбоната лития/день.

[0436] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых дейтерированный габоксадол и литий входят в состав двух отдельных композиций.

[0437] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых комбинация состоит из дейтерированного габоксадола и лития, присутствующих в виде их фармацевтически приемлемых солей.

[0438] Аспект данного изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, в которой эквивалентные для животного дозы лития и габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце, вводимые ежедневно на животной модели, нуждающейся в таком лечении, являются синергически эффективными при активации передачи сигналов c-fos, по меньшей мере, в одной области головного мозга животной модели, выбранной из группы, состоящей из 1) широкой корковой активации, включающей двигательную (MO), вкусовую (GU), висцеральную (VISC), агранулярную инсुлярную (AI), соматосенсорную (CC), слуховую, зрительную (VIS), слуховую (AUD), прелимбическую (PL) и инфралимбическую (ILA), ретроспленальную (PCK), теменную

(PTL), височную ассоциативную (TEa), екторинальную (ECT), энторинальную (ENT), периринальную (PERI), пириформную (PIR) и переднюю поясную (ППК) кору, клауструм (CLA), также как 2) подкорковой активации, включающей область CA1 гиппокампа, ядро ложа терминальной полоски (BST), центральную миндалину (ЦМ), кортикальную миндалину (КМ), базолатеральную и базомедиальную миндалины (БЛМ и БММ), медиальную миндалину (ММ), вентральное постеромедиальное ядро таламуса (ВПМ), субпарафасцикулярное ядро (СПФ), медиальный коленчатый комплекс (МК), супраколенчатое ядро (СКЯ), ядро воссоединения (RE), ромбовидное ядро (RH) и центральное медиальное ядро (СМ) таламуса, паравентрикулярное гипоталамическое ядро (ПВЯ), дорсомедиальное ядро гипоталамуса (ДМЯ), туберомаммилярное ядро (ТМ), парасубталамическое ядро (ПСТЯ) и субталамическое ядро (СТЯ), парабрахияльное ядро, голубое пятно (ГП) и ядро солитарного тракта (ЯСТ).

[0439] Аспект данного изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, в которой габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце и литий при ежедневном введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, действуют синергически для лечения психического расстройства объекта, выбранного из группы, состоящей из биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии и острого суицидального поведения, и в которой доза габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце составляет приблизительно одну треть количества недейтерированного габоксадола, необходимого для достижения эквивалентного синергического эффекта.

[0440] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что лечение психического расстройства объекта является эффективным при улучшении оценки, по меньшей мере, по одной психиатрической оценочной шкале, характерной для биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения.

[0441] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце и литий при введении объекту, у которого диагностирована биполярная депрессия, униполярная депрессия или терапевтически резистентная депрессия, являются синергически эффективными в отношении повышения оценки объекта по Шкале Монтгомери - Асберга для оценки депрессии (MADRS).

[0442] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце и литий при введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, являются синергически эффективными в отношении повышения оценки, по меньшей мере, по одной психиатрической оценочной шкале, характерной для биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или суицидального поведения.

[0443] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых литий при ежедневном

введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, находится в количестве, достаточном для поддержания уровня лития в сыворотке объекта в диапазоне от приблизительно 0,4 до приблизительно 1,2 ммоль/л.

[0444] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых литий при ежедневном введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, находится в количестве, достаточном для поддержания уровня лития в сыворотке объекта в диапазоне от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,8 ммоль/л.

[0445] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых фармацевтическая композиция находится в форме одиночной таблетки для перорального приема.

[0446] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых фармацевтическая композиция находится в форме состава с контролируемым высвобождением.

[0447] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, дополнительно содержащие один или более инертных фармацевтически приемлемых эксципиентов.

[0448] Предпочтительные варианты осуществления аспектов данного изобретения представляют собой фармацевтические композиции, в которых фармацевтическая композиция находится в форме однократной единицы дозы, имеющей отдельные отсеки для лития и габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений.

[0449] Аспект данного изобретения представляет собой набор, содержащий фармацевтическую композицию аспектов данного изобретения.

[0450] Аспект данного изобретения представляет собой способ лечения объекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение фармацевтической композиции по любому аспекту данного изобретения.

[0451] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что у объекта диагностировано психическое расстройство.

[0452] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что психическое расстройство выбрано из биполярного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии или острого суицидального поведения.

[0453] Предпочтительный вариант осуществления данного аспекта заключается в том, что фармацевтическая композиция сокращает неблагоприятные побочные эффекты, выбранные из группы, состоящей из нефротоксичности, нефрогенного несахарного диабета, хронического заболевания почек, диареи, тремора рук, повышенной жажды, учащенного мочеиспускания, рвоты, увеличения массы тела, нарушения памяти, плохой концентрации, сонливости, мышечной слабости, выпадения волос, акне и пониженной функции щитовидной железы.

[0454] Аспект данного изобретения представляет собой способ лечения человека, у

которого диагностировано биполярное расстройство, депрессия или острое суицидальное поведение, включающий введение углеродной синергической комбинации габоксадола с дейтерированным углеродом в кольцо в дозе в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 300 мг/день одновременно с литием

а) в дозе от приблизительно 50 мг до приблизительно 1800 мг карбоната лития; или

б) от приблизительно 0,8 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг карбоната лития; или

с) в количестве, достаточном для достижения концентрации лития в сыворотке приблизительно от 0,2 до 1,2 ммоль/л; в котором комбинированную дозу габоксадола с дейтерированным углеродом в кольцо и лития вводят, по меньшей мере, один раз в день.

[0455] Аспект данного изобретения представляет собой способ лечения человека, у которого диагностирована острая форма биполярного расстройства, депрессии или суицидального поведения, включающий введение углеродной синергической комбинации габоксадола с дейтерированным углеродом в кольцо в дозе в диапазоне от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг/день одновременно с литием

а) в дозе от приблизительно 50 мг до приблизительно 900 мг карбоната лития/день или

б) в количестве, достаточном для достижения концентрации лития в сыворотке от 0,2 до 1,0 ммоль/л;

в котором комбинированную дозу габоксадола с дейтерированным углеродом в кольцо и лития вводят, по меньшей мере, один раз в день.

[0456] Аспект данного изобретения представляет собой способ лечения пациента, у которого диагностирована хроническая форма биполярного расстройства, депрессии или суицидального поведения, включающий введение углеродной синергической комбинации габоксадола с дейтерированным углеродом в кольцо в дозе в диапазоне от приблизительно 5 мг до приблизительно 30 мг/день одновременно с литием

а) в дозе от приблизительно 50 мг до приблизительно 600 мг карбоната лития или

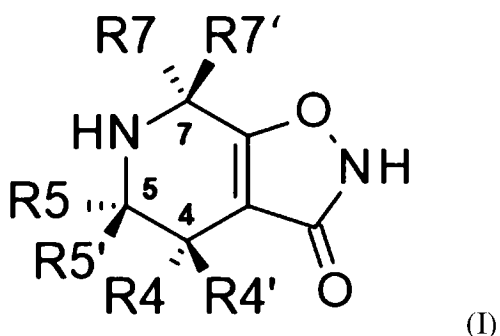
б) в количестве, достаточном для достижения концентрации лития в сыворотке от приблизительно 0,2 до 0,8 ммоль/л;

в котором комбинированную дозу габоксадола с дейтерированным углеродом в кольцо и лития вводят, по меньшей мере, один раз в день.

[0457] Аспект данного изобретения представляет собой применение синергической комбинации габоксадола с дейтерированным углеродом в кольцо и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений для сокращения одного или более симптомов биполярного расстройства, депрессии или суицидального поведения.

[0458] Аспект данного изобретения представляет собой применение синергической комбинации габоксадола с дейтерированным углеродом в кольцо и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений для изготовления лекарственного препарата для сокращения одного или более симптомов биполярного расстройства, депрессии или суицидального поведения.

[0459] Первый аспект представляет собой габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце Формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль,
в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D и
в которой, по меньшей мере, один из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляет собой D.

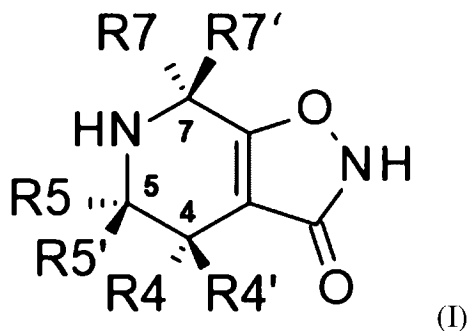
[0460] Первый предпочтительный вариант осуществления первого аспекта представляет собой соединение, в котором процентное включение дейтерия составляет, по меньшей мере, 1%.

[0461] Второй предпочтительный вариант осуществления первого аспекта представляет собой соединение, в котором если ни один из R4, R4', R5 и R5' не представляет собой H, то R7 и R7' не представляют собой оба D.

[0462] Третий предпочтительный вариант осуществления первого аспекта представляет собой соединение, в котором если все из R4, R4', R5 и R5' представляют собой D, то, по меньшей мере, один из R7 и R7' представляет собой D.

[0463] Четвертый предпочтительный вариант осуществления первого аспекта представляет собой соединение, в котором все из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D.

[0464] Второй аспект представляет собой композицию, содержащую одно или более соединений габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце Формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль,
в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют независимо собой H или D
и в которой, по меньшей мере, 1% соединений имеют D в одном или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7', необязательно в котором, по меньшей мере, 1% соединений имеют D по всем из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0465] Первый предпочтительный вариант осуществления второго аспекта представляет собой композицию, в которой, по меньшей мере, 10% соединений имеют D в одном или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0466] Второй предпочтительный вариант осуществления второго аспекта представляет собой композицию, в которой, по меньшей мере, 10% соединений имеют D в трех или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0467] Третий предпочтительный вариант осуществления второго аспекта представляет собой композицию, в которой, по меньшей мере, 10% соединений имеют D в пяти или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0468] Четвертый предпочтительный вариант осуществления второго аспекта представляет собой композицию, в которой, по меньшей мере, 70% соединений имеют D в пяти или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0469] Пятый предпочтительный вариант осуществления второго аспекта представляет собой композицию, в которой, по меньшей мере, 90% соединений имеют D в пяти или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0470] Шестой предпочтительный вариант осуществления второго аспекта представляет собой композицию, в которой, по меньшей мере, 75% соединений имеют D во всех из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0471] Седьмой предпочтительный вариант осуществления второго аспекта представляет собой композицию, содержащую, по меньшей мере, два различных соединения Формулы I.

[0472] Третий аспект представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение по любому одному из аспектов и вариантов осуществления, указанных выше, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0473] Первый предпочтительный вариант осуществления третьего аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, которая представляет собой лекарственную форму для перорального введения.

[0474] Более предпочтительный вариант осуществления третьего аспекта представляет собой фармацевтическую композицию первого предпочтительного варианта осуществления третьего аспекта, которая представляет собой таблетку.

[0475] Более предпочтительный вариант осуществления третьего аспекта представляет собой фармацевтическую композицию первого предпочтительного варианта осуществления третьего аспекта, в которой лекарственная форма для перорального введения представляет собой перорально распадающуюся форму.

[0476] Второй предпочтительный вариант осуществления третьего аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую от приблизительно 1 мг до приблизительно 300 мг соединения.

[0477] Третий предпочтительный вариант осуществления третьего аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг соединения.

[0478] Четвертый предпочтительный вариант осуществления третьего аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг или приблизительно 100 мг соединения.

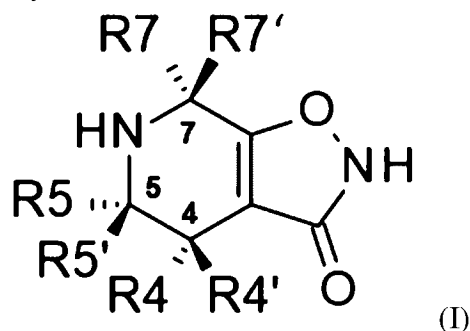
[0479] Пятый предпочтительный вариант осуществления третьего аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг соединения.

[0480] Шестой предпочтительный вариант осуществления третьего аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения.

[0481] Четвертый аспект представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую (а) соединение по любому одному из первого или второго вариантов осуществления, указанных выше; (b) по меньшей мере, одно другое соединение, выбранное из группы, состоящей из лития, кетамина, AXS-05 (фиксированной комбинации декстрометорфана и бупропиона), SAGE-217, аллопрегнанолон, ганаксолон, альфадолон, альфаксолон, гидроксидон, минаксолон, прегнанолон, ренанолон, AV-101 (L-4-хлоркинурина), рапастинела (GLYX-13), MGS0039, LY-341495, МК-801 (дизоцилпина), Ro 25-6981, рилемендаза (CERC-301, МК-0657), апимостинела (NRX-1074), ланицемина (AZD6765), траксопродила (CP-101606), (2R,6R)-гидроксиноркетамин, декоглуранта (INN) (RG1578, RO4995819), мемантина, тиагабина, клозапина и этилового эфира [2-амино-4-(2,4,6-триметилбензиламино)фенил]карбаминовой кислоты (AA29504); и (с) фармацевтически приемлемый носитель.

[0482] Первый предпочтительный вариант осуществления четвертого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию четвертого варианта осуществления, в которой, по меньшей мере, одно другое соединение представляет собой литий.

[0483] Пятый аспект представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений Формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль,

в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D

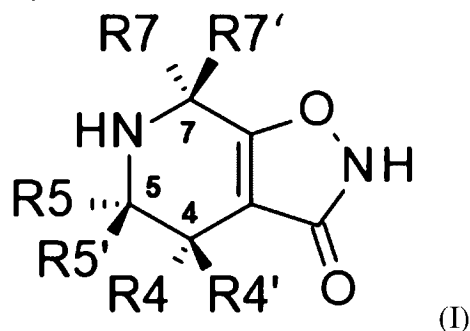
и в которой все из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D, по меньшей мере, в 75% соединений.

[0484] Первый предпочтительный вариант осуществления пятого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, в которой, по меньшей мере, 95% от

общего количества всех положений R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D.

[0485] Второй предпочтительный вариант осуществления пятого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, в которой не более приблизительно 20% соединений представляют собой d5-габоксадол.

[0486] Шестой аспект представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую одно или более соединений Формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль,
в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D
и в которой 3 или более положений R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D не менее чем приблизительно в 10% соединений.

[0487] Первый предпочтительный вариант осуществления шестого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, в которой 3 или более положений R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D не менее чем приблизительно в 50% соединений.

[0488] Более предпочтительный вариант осуществления шестого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию первого предпочтительного варианта осуществления, в которой 3 или более положений R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D не менее чем приблизительно в 70% соединений.

[0489] Более предпочтительный вариант осуществления шестого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию первого предпочтительного варианта осуществления, в которой 3 или более положений R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D не менее чем приблизительно в 95% соединений.

[0490] Седьмой аспект представляет собой способ получения d6-габоксадола, включающий:

(a) обработку 3-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты оксидом дейтерия в условиях каталитического гидрирования с получением 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты;

(b) обработку 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты из стадии (a) выше метилирующим агентом с получением метил-2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоксилата;

(c) обработку метил-2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоксилата из стадии (b) выше гидрохлоридом гидроксиламина с получением 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбогидроксамовой кислоты;

(d) обработку 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбогидроксамовой кислоты из стадии (c) выше активирующим агентом с получением 4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-она;

(e) обработку 4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-она из стадии (d) выше бромлирующим агентом с получением 6-бензил-4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-6-ия-3-ола бромида;

(f) обработку 6-бензил-4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-6-ия-3-ола бромида из стадии (e) выше восстанавливающим агентом с получением 6-бензил-4,4,5,5,7,7-гексадейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-ола и

(g) снятие защиты с 6-бензил-4,4,5,5,7,7-гексадейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-ола из стадии (f) выше для удаления бензильной группы с получением d6-габоксадола.

[0491] Первый предпочтительный вариант осуществления седьмого аспекта представляет собой способ, включающий:

(a) обработку 3-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты оксидом дейтерия в присутствии Pt/C и/или Pd/C и газообразного водорода при температуре выше 100°C с получением 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты;

(b) обработку 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты из стадии (a) выше метанолом и серной кислотой при температуре нагревания с обратным холодильником с получением метил-2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоксилата;

(c) обработку метил-2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоксилата из стадии (b) выше хлоридом гидроксиламина и водным раствором гидроксида натрия с получением 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбогидроксамовой кислоты;

(d) обработку 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбогидроксамовой кислоты из стадии (c) выше тионилхлоридом с получением 4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-она;

(e) обработку 4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-она из стадии (d) выше бензилбромидом с получением 6-бензил-4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-6-ия-3-ола бромида;

(f) обработку 6-бензил-4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-6-ия-3-ола бромида из стадии (e) выше дейтерированным боргидридом натрия (NaBD₄) в смеси дейтерированного этанола и/или оксида дейтерия с получением 6-бензил-4,4,5,5,7,7-гексадейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-ола и

(g) обработку 6-бензил-4,4,5,5,7,7-гексадейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-ола из стадии (f) выше (i) метилхлорформиатом в присутствии неорганического основания с последующей обработкой бромистоводородной кислотой или (ii) дейтерированной бромистоводородной кислотой с получением d6-габоксадола.

[0492] Первый предпочтительный вариант осуществления седьмого аспекта представляет собой продукт способов седьмого варианта осуществления.

[0493] Восьмой аспект представляет собой соединение 4,5,7-

тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-она.

[0494] Девятый аспект представляет собой способ лечения психического расстройства, включающий введение человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения первого аспекта, композиции второго аспекта или фармацевтической композиции третьего аспекта.

[0495] Первый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта заключается в том, что психическое расстройство представляет собой депрессию.

[0496] Второй предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта заключается в том, что психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство.

[0497] Третий предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта заключается в том, что психическое расстройство представляет собой суицидальное поведение.

[0498] Четвертый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта заключается в том, что психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию.

[0499] Пятый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта заключается в том, что психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

[0500] Шестой предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ, в котором введение осуществляют один раз в день.

[0501] Седьмой предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ, в котором вводят суточную дозу соединения, составляющую приблизительно 50-100 мг.

[0502] Восьмой предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ седьмого предпочтительного варианта осуществления, в котором суточная доза составляет 50, 75 или 100 мг соединения.

[0503] Десятый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ, в котором психическое расстройство представляет собой депрессию.

[0504] Одиннадцатый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ, который дополнительно включает введение лития пациенту для лечения психического расстройства.

[0505] Двенадцатый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ одиннадцатого предпочтительного варианта осуществления, в котором соединение и литий находятся в одной пероральной лекарственной форме.

[0506] Тринадцатый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ одиннадцатого предпочтительного варианта осуществления, в котором соединение и литий находятся в отдельных пероральных лекарственных формах.

[0507] Четырнадцатый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта

представляет собой способ, в котором введение осуществляется ежедневно в течение первого периода времени с последующим периодом вымывания продолжительностью, по меньшей мере, один день, в течение которого соединение не вводят, с последующим ежедневным введением в течение второго периода времени.

[0508] Пятнадцатый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ, в котором введение осуществляется два или три раза в неделю.

[0509] Шестнадцатый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ четырнадцатого или пятнадцатого предпочтительных вариантов осуществления, в котором введение суточной дозы соединения составляет приблизительно 50-100 мг.

[0510] Семнадцатый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ двенадцатого предпочтительного варианта осуществления, в котором суточная доза составляет 50, 75 или 100 мг соединения.

[0511] Восемнадцатый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ с четырнадцатого по семнадцатый предпочтительных вариантов осуществления, в котором соединение является единственным активным агентом, вводимым для лечения указанного психического расстройства.

Восемнадцатый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ с четырнадцатого по семнадцатый предпочтительных вариантов осуществления, в котором психическое расстройство представляет собой биполярную манию.

[0512] Девятнадцатый предпочтительный вариант осуществления девятого аспекта представляет собой способ любого из предпочтительных вариантов осуществления, в котором соединение представляет собой δ 6-габоксадол.

[0513] Десятый аспект представляет собой применение фармацевтической композиции третьего аспекта для лечения психического расстройства.

[0514] Одиннадцатый аспект представляет собой применение соединения первого аспекта при изготовлении лекарственного препарата.

[0515] Двенадцатый аспект представляет собой применение соединения первого аспекта при изготовлении лекарственного препарата для применения при лечении психического расстройства.

[0516] Тринадцатый аспект представляет собой способ лечения объекта, у которого диагностировано психическое расстройство, включающий введение объекту эффективного количества габоксадола с дейтерированным углеродом в кольцо или его фармацевтически приемлемой соли.

[0517] Первый предпочтительный вариант осуществления тринадцатого аспекта представляет собой способ, в котором психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

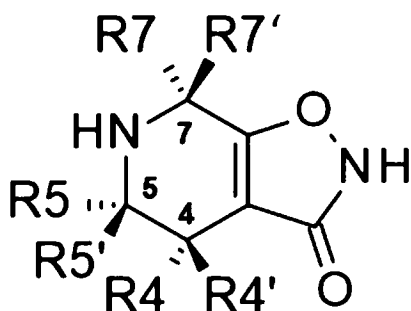
[0518] Второй предпочтительный вариант осуществления тринадцатого аспекта

представляет собой способ, в котором психическое расстройство представляет собой депрессию.

[0519] Третий предпочтительный вариант осуществления тринадцатого аспекта представляет собой способ, в котором психическое расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство.

[0520] Четвертый предпочтительный вариант осуществления тринадцатого аспекта представляет собой способ, в котором психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию и суицидальное поведение.

[0521] Пятнадцатый аспект представляет собой способ лечения объекта, у которого диагностировано психическое расстройство, включающий введение объекту эффективного количества соединения габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце Формулы I

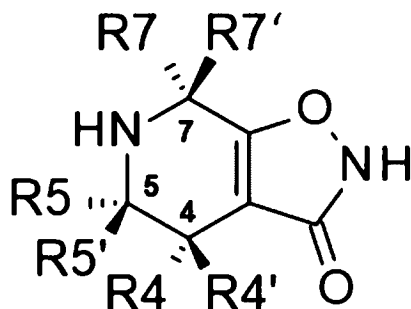


или его фармацевтически приемлемой соли,

в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D и

в которой, по меньшей мере, один из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляет собой D.

[0522] Шестнадцатый аспект представляет собой способ лечения объекта, у которого диагностировано психическое расстройство, включающий введение объекту эффективного количества композиции, содержащей одно или более соединений габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце Формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль,

в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D

и в которой, по меньшей мере, 1% соединений имеют D в одном или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0523] Первый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта

представляет собой способ, в котором, по меньшей мере, 10% соединений имеют D в одном или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0524] Второй предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором, по меньшей мере, 10% соединений имеют D в трех или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0525] Третий предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором, по меньшей мере, 10% соединений имеют D в пяти или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0526] Четвертый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором, по меньшей мере, 70% соединений имеют D в пяти или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0527] Пятый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором, по меньшей мере, 90% соединений имеют D в пяти или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0528] Шестой предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором, по меньшей мере, 75% соединений имеют D во всех из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

[0529] Седьмой предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором композиция содержит, по меньшей мере, два различных соединения Формулы I.

[0530] Восьмой предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце предоставляют в фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

[0531] Девятый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ восьмого предпочтительного варианта осуществления, в котором психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

[0532] Десятый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ восьмого предпочтительного варианта осуществления, в котором психическое расстройство представляет собой депрессию.

[0533] Одиннадцатый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ восьмого предпочтительного варианта осуществления, в котором психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию.

[0534] Двенадцатый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ восьмого предпочтительного варианта осуществления, в котором психическое расстройство представляет собой суицидальное поведение.

[0535] Тринадцатый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ с девятого по двенадцатый предпочтительных вариантов осуществления, в котором фармацевтическая композиция представляет собой

пероральную лекарственную форму.

[0536] Четырнадцатый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ двенадцатого предпочтительного варианта осуществления, в котором фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 мг до приблизительно 300 мг соединения Формулы I.

[0537] Пятнадцатый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ двенадцатого предпочтительного варианта осуществления, в котором фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг соединения Формулы I.

[0538] Шестнадцатый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ двенадцатого предпочтительного варианта осуществления, в котором фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг соединения Формулы I.

[0539] Семнадцатый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ двенадцатого предпочтительного варианта осуществления, в котором фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения Формулы I.

[0540] Восемнадцатый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ с девятого по двенадцатый предпочтительных вариантов осуществления, в котором эффективное количество включает количество, достаточное для быстрого снижения риска суицида, биполярного расстройства и/или симптомов депрессии.

[0541] Деятнадцатый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ восемнадцатого предпочтительного варианта осуществления, дополнительно включающий введение второй фармацевтической композиции, содержащей габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, в течение менее 6 часов непосредственно после предшествующей стадии введения.

[0542] Двадцатый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ девятнадцатого предпочтительного варианта осуществления, в котором вторую фармацевтическую композицию, содержащую габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце, вводят после стадии определения того, что неврологический тест пациента демонстрирует недостаточный ответ в течение приблизительно 180 минут непосредственно после предшествующей стадии введения.

[0543] Двадцать первый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ двадцатого предпочтительного варианта осуществления, в котором недостаточный ответ представляет собой увеличение плотности мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) менее чем на 30% по сравнению с исходным уровнем в течение приблизительно 180 минут после предшествующей стадии введения.

[0544] Двадцать второй предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого

аспекта представляет собой способ двадцать первого предпочтительного варианта осуществления, в котором плотность мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) рассчитывается в диапазоне 0,25-8,0 Гц.

[0545] Двадцать третий предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ двадцать первого предпочтительного варианта осуществления, в котором плотность мощности электроэнцефалограммы (ЭЭГ) рассчитывается в диапазоне 4,75-8,0 Гц.

[0546] Двадцать четвертый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ двадцатого предпочтительного варианта осуществления, в котором недостаточный ответ представляет собой увеличение планарного градиентометра магнитоэнцефалографии (МЭГ) всей головы менее +3 при комбинированной дельта-, тета- и альфа-активности в течение приблизительно 180 минут после предшествующей стадии введения.

[0547] Двадцать пятый предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором эффективное количество вводят ежедневно.

[0548] Двадцать шестой предпочтительный вариант осуществления шестнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором эффективное количество вводят периодами, разделенными периодами вымывания продолжительностью, по меньшей мере, один день, в течение которого не вводят дейтерированный габоксадол.

[0549] Семнадцатый аспект представляет собой способ лечения объекта, у которого диагностировано психическое расстройство, включающий введение объекту комбинации первой фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце или его фармацевтически приемлемой соли, и второй фармацевтической композиции, содержащей агент выбранный из группы, состоящей из лития, кетамина, SAGE-217, аллопрегнанолон, ганаксолон, альфадолон, альфаксолон, гидроксидон, минаксолон, прегнанолон, ренанолон и других прегнановых нейростероидов, AV-101 (L-4-хлоркинурина), рапастинеля (GLYX-13), MGS0039, LY-341495, MK-801 (дизоцилпина), Ro 25-6981, рисленемдаза (CERC-301, MK-0657), апимостинела (NRX-1074), ланицемина (AZD6765), траксопрода (CP-101606), (2R,6R)-гидроксиноркетамин, декоглюранта (INN) (RG1578, RO4995819), мемантина, тиагабина, габоксадола, клозапина, этилового эфира [2-амино-4-(2,4,6-триметилбензиламино)фенил]карбаминовой кислоты (AA29504), AXS-05 (фиксированной комбинации декстрометорфана и бупропиона) и их фармацевтически приемлемых солей.

[0550] Первый предпочтительный вариант осуществления семнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором активный агент во второй фармацевтической композиции представляет собой кетамин.

[0551] Второй предпочтительный вариант осуществления семнадцатого аспекта представляет собой способ первого предпочтительного варианта осуществления, в котором эффективное количество габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 20 мг или менее.

[0552] Третий предпочтительный вариант осуществления семнадцатого аспекта представляет собой способ первого предпочтительного варианта осуществления, в котором эффективное количество кетамина составляет приблизительно 10 мг или менее.

[0553] Восемнадцатый аспект представляет собой способ лечения объекта, у которого диагностировано психическое расстройство, включающий введение, по меньшей мере, один раз в день комбинации габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце и лития, в котором литий вводят

(а) в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 1800 мг карбоната лития; или

(b) в количестве от приблизительно 0,8 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг карбоната лития; или

(с) в количестве, достаточном для достижения концентрации лития в сыворотке от приблизительно 0,2 до 1,2 ммоль/л.

[0554] Первый предпочтительный вариант осуществления восемнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце вводят в количестве от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг и литий вводят (а) в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 900 мг карбоната лития или (b) в количестве, достаточном для достижения концентрации лития в сыворотке от 0,2 до 1,0 ммоль/л.

[0555] Второй предпочтительный вариант осуществления восемнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце вводят в количестве от приблизительно 15 мг до приблизительно 50 мг и суточную дозу лития вводят (а) в количестве от приблизительно 50 мг до приблизительно 600 мг карбоната лития или (b) в количестве, достаточном для достижения концентрации лития в сыворотке от приблизительно 0,2 до 0,8 ммоль/л.

[0556] Третий предпочтительный вариант осуществления восемнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором психическое расстройство представляет собой биполярное расстройство.

[0557] Четвертый предпочтительный вариант осуществления восемнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором психическое расстройство представляет собой депрессию.

[0558] Пятый предпочтительный вариант осуществления восемнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором психическое расстройство представляет собой терапевтически резистентную депрессию.

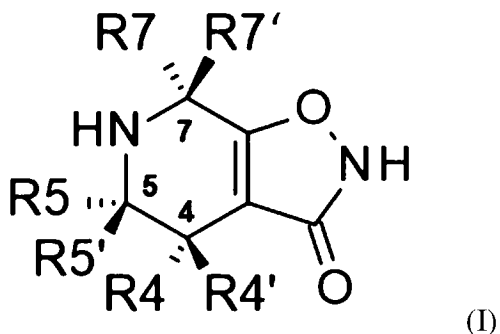
[0559] Шестой предпочтительный вариант осуществления восемнадцатого аспекта представляет собой способ, в котором психическое расстройство представляет собой суицидальное поведение.

[0560] Девятнадцатый аспект представляет собой применение комбинации габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений для лечения психического

расстройства.

[0561] Двадцатый аспект представляет собой применение комбинации габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений при изготовлении лекарственного препарата для лечения психического расстройства.

[0562] Двадцать первый аспект представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце Формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль, в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D и в которой, по меньшей мере, один из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляет собой D;

и (b) литий или фармацевтически приемлемую соль лития.

[0563] Первый предпочтительный вариант осуществления двадцатого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, в которой габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце присутствует в фармацевтической композиции в количестве, которое составляет приблизительно две трети или менее от дозы недейтерированного габоксадола, необходимой для достижения эквивалентного эффекта.

[0564] Второй предпочтительный вариант осуществления двадцатого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, в которой литий присутствует в фармацевтической композиции в количестве, которое соответствует нестандартной суточной дозе лития.

Третий предпочтительный вариант осуществления двадцатого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию второго предпочтительного варианта осуществления, в которой нестандартная доза лития при ежедневном введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, является ниже рекомендуемой с медицинской точки зрения дозы для лечения психических расстройств, включая биполярное расстройство, депрессию, терапевтически резистентную депрессию, суицидальное поведение.

[0565] Четвертый предпочтительный вариант осуществления двадцатого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию первого предпочтительного варианта осуществления, в которой доза габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце составляет приблизительно одну треть или менее от количества недейтерированного габоксадола, необходимого для достижения эквивалентного эффекта.

[0566] Пятый предпочтительный вариант осуществления двадцатого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, в которой фармацевтическая композиция находится в форме однократной единицы дозы, имеющей отдельные отсеки для лития и габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений.

[0567] Шестой предпочтительный вариант осуществления двадцатого аспекта представляет собой фармацевтическую композицию, в которой габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце представляет собой d6-габоксадол.

[0568] Седьмой предпочтительный вариант осуществления двадцатого аспекта представляет собой набор, содержащий фармацевтическую композицию двадцатого аспекта.

ПРИМЕРЫ

[0569] Примеры приведены ниже с целью иллюстрации и для описания определенных конкретных вариантов осуществления изобретения. Однако объем формулы изобретения никоим образом не должен ограничиваться примерами, приведенными в настоящем описании. Специалисту в данной области техники будут очевидны различные изменения и модификации раскрытых вариантов осуществления, и такие изменения и модификации, включая, но не ограничиваясь ими, относящиеся к способам изобретения, могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения и объема прилагаемой формулы изобретения.

[0570] Хотя данное изобретение было описано с определенной степенью конкретности, следует понимать, что настоящее раскрытие было сделано только в качестве иллюстрации и что можно прибегнуть к многочисленным изменениям в деталях конструкции и расположении частей, не отступая от сущности и объема изобретения.

[0571] Любой патент, патентная заявка, публикация или другой раскрывающий материал, указанный в описании, включается в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки. Любой материал или его часть, который, как утверждается, включен в настоящее описание посредством ссылки, но который противоречит существующим определениям, заявлениям или другим раскрывающим материалам, явно изложенным в настоящем описании, включается только в той мере, в какой не возникает противоречия между этим включенным материалом и материалом настоящего раскрытия. В случае противоречия между настоящим явным раскрытием и документом, включенным посредством ссылки, настоящее явное раскрытие должно быть действующим раскрытием.

Примеры 1-5: Синтез габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце

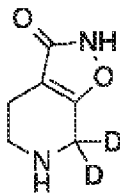
[0572] Габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце может быть синтезирован из дейтерированных предшественников с помощью синтетических путей, которые приводят к включению дейтерия в определенные положения углерода в кольце. Для обсуждения габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце нумерация положений изоксазольного и пиридинового колец показана на **Фигуре 2**.

ПРИМЕР 1A: D2-ГАБОКСАДОЛ 7,7

[0573] Сообщается, что один d2-габоксадол, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-он-7,7-d2 был синтезирован с использованием синтеза, опубликованного в Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals 19(5) 689-702 (1982), включенного в настоящее описание посредством ссылки. Неизвестно, какой процент дейтерирования соединений Формулы I в композиции достигается этим способом.

ПРИМЕР 1В: D2-ГАБОКСАДОЛ 7,7

[0574] Другой синтез соединения, названного 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-он-7,7-d2 (d2-габоксадол 7,7), показан ниже. Этот синтез d2-габоксадола 7,7 представлен на схеме Фигуры 3.



Реагенты и условия: (a) Woc_2O , ТЭА, ТГФ, кт, 3 ч; (b) CH_2N_2 , Et_2O , 0°C , 4 ч; (c) HCl , диоксан, 0°C ~кт, 1 ч; (d) ацетатный буфер ($\text{pH}=4$), NaNO_2 , 0°C ~кт, 2 ч; (e) D_2O , ТЭА/диоксан, 65°C , 26 ч; (f) HBr (33% масс.% в AcOH), 70°C , 1 ч.

а. Синтез трет-бутил-3-гидрокси-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-6(5H)-карбоксилата (2, Фигура 3): К смеси 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-ола гидрохлорида (8,2 г, 46,43 ммоль) и Et_3N (4,93 г, 48,75 ммоль) в ТГФ (140 мл) добавляли Woc_2O (10,64 г, 48,75 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл $\times$ 1), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{EA/PE}=1/4$) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (9,2 г, выход 82%). ЖХ/МС (ESI): m/z 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

б. Синтез трет-бутил-3-метокси-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-6(5H)-карбоксилата (3, Фигура 3): К раствору трет-бутил-3-гидрокси-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-6(5H)-карбоксилата (9,2 г, 38,29 ммоль) в Et_2O (100 мл) добавляли по каплям раствор CH_2N_2 (3,22 г, 76,58 ммоль, свежеприготовленный) в Et_2O (130 мл) при 0°C . Реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили муравьиной кислотой (3 мл) и pH раствора доводили до ~10 насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл $\times$ 1), высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (4,57 г, выход 47%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4,46 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,61 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,41 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,48 (с, 9H). ЖХ/МС (ESI): m/z 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение диазометана: К раствору водного KOH (40%) (90 мл) в Et_2O (130 мл) добавляли порциями 1-метил-3-нитро-1-нитрозогуанидин (11,3 г, 76,58 ммоль) при 0°C .

Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Слой Et₂O непосредственно использовали.

с. Синтез 3-метокси-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридина (4, Фигура 3): Раствор трет-бутил-3-метокси-4,7-дигидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-6(5H)-карбоксилата (4,57 г, 17,97 ммоль) в диоксане (15 мл) обрабатывали HCl (60 мл, 4 н. раствор в 1,4-диоксане). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и высушивали под вакуумом с получением желаемого продукта соли HCl в виде белого твердого вещества (3,4 г, выход 100%). ЖХ/МС (ESI): m/z 155 [M+H]⁺.

d. Синтез 3-метокси-6-нитрозо-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридина (5, Фигура 3): Раствор 3-метокси-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридина гидрохлорида (3,4 г, 17,94 ммоль) в ацетатном буфере (180 мл, pH=4) обрабатывали по каплям раствором NaNO₂ (12,4 г, 179,7 ммоль) в H₂O (60 мл) при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл × 1), высушивали над Na₂SO₄, концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали со смесью ПЭ/толуол (10/1) с получением целевого продукта (3,0 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ESI): m/z 184 [M+H]⁺.

е. Синтез 3-метокси-6-нитрозо-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-7,7-d2 (6, Фигура 3): Раствор 3-метокси-6-нитрозо-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридина (500 мг, 2,73 ммоль) и D₂O (547 мг, 27,3 ммоль) в Et₃N (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 26 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали со смесью ПЭ/толуол (10/1) с получением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (400 мг, выход 79%). Данные ¹H ЯМР (CDCl₃) согласуются с тем, что **6** представляет собой смесь (прибл. 1/4) двух ротамеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,54 (т, J=5,9 Гц, 1,6H), 4,05 (т, J=6,0 Гц, 0,4H), 4,03-3,93 (м, 3H), 2,73 (т, J=6,0 Гц, 1,6H), 2,43 (т, J=6,0 Гц, 0,4H). ЖХ/МС (ESI): m/z 186 [M+H]⁺.

f. Синтез 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-7,7-d2-3-ола (7, Фигура 3): Смесь 3-метокси-6-нитрозо-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридина (400 мг, 2,16 ммоль) в HBr (8 мл, 33% масс.% в AcOH) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой (2 мл) и pH доводили до 6,5 с помощью Et₃N/EtOH (10%). Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который перекристаллизовывали из смеси EtOH/H₂O (5/1, 5 мл) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 3,46 (т, J=6,0 Гц, 1H), 2,61 (т, J=5,9 Гц, 1H). ЖХ/МС (ESI): m/z 143 [M+H]⁺.

[0575] % выхода реакции (выход 33%) не имеет прямого отношения к мере включения дейтерия.

Таблица V: Необработанные данные из Фигуры 4

Пик (m/z)	Представленное соединение	Интенсивность	Относительная распространенность	Номер пика
141,09	габоксадол (недейтерированный)	632533	0,53	a
142,09	d1-габоксадол	11541101	9,73	b
143,10	d2-габоксадол	118627522	100	c
144,10	d2-габоксадол (¹³ C изотоп 1)	8958123	7,55	d
145,10	d2-габоксадол (¹³ C изотоп 2)	966865	0,82	e

(Оценка включения изотопа ¹³C основана на анализе ESI-MS образца композиции недейтерированного габоксадола, который продемонстрировал пики приблизительно при 141, 142 и 143 в соотношении 100 : 7,4 : 0,65 (данные не показаны).)

[0576] На Фигуре 4 показана композиция 91,35% d2-габоксадола, как рассчитано на основе необработанных данных по интенсивности размера пика и относительной распространенности с использованием масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (Фигура 4). В этом примере пик d2-габоксадола при 143,10 определяется количественно (Интенсивность) и может быть преобразован в относительную распространенность, установленную в этом примере на 100. Определяли интенсивность других пиков и относительную распространенность устанавливали относительно самого большого пика.

$$\begin{aligned}
 &= (c+d+e)/(a+b+c+d+e) * 100\% \\
 &= (100+7,55+0,82)/(0,53+9,73+100+7,55+0,82)) \\
 &= 91,35\%
 \end{aligned}$$

[0577] Композиция также может быть описана как габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце 99,55% (дейтерированный габоксадол), когда все виды и формы дейтерированного габоксадола объединены и измерены по отношению к количеству недейтерированного габоксадола.

$$\begin{aligned}
 &= (b+c+d+e)/(a+b+c+d+e) * 100\% \\
 &= (9,73+100+7,55+0,82)/(0,53+9,73+100+7,55+0,82)) \\
 &= 99,55\%
 \end{aligned}$$

ПРИМЕР 1С: D2-ГАБОКСАДОЛ 7,7

[0578] Можно также синтезировать 4,5,6,7-тетрагидроизоксазол(5,4-с)пиридин-3(2H)-он-7,7-d₂ по схеме, показанной на Фигуре 3, путем изменения последних двух стадий следующим образом:

е. Синтез 3-метокси-6-нитрозо-4,5,6,7-тетрагидроизоксазол(5,4-с)пиридина-7,7-d₂ (6, Фигура 3):

В высушенную пламенем 45 мл пробирку, снабженную магнитной мешалкой,

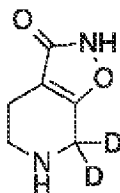
загружали 3-метокси-6-нитрозо-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин (600 мг, 3,28 ммоль) и D₂O (1,31 г, 65,6 ммоль) в Et₃N (8 мл) и 1,4-диоксане (8 мл). Пробирку быстро закрывали алюминиевой крышкой и полученный раствор перемешивали при 85°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (элюент: 100% ДХМ) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (500 мг, выход 82,4%). Данные ¹H ЯМР (CDCl₃) согласовывались с тем, что **6** представляет собой смесь (прибл. 1/4) двух ротамеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,54 (т, J=5,9 Гц, 1,6H), 4,05 (т, J=6,0 Гц, 0,4H), 4,03-3,93 (м, 3H), 2,73 (т, J=6,0 Гц, 1,6H), 2,43 (т, J=6,0 Гц, 0,4H). ЖХ/МС (ESI): m/z 186 [M+H]⁺.

f. Синтез 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-7,7-d₂-3-ола (7, Фигура 3):

Смесь 3-метокси-6-нитрозо-4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридина (500 мг, 2,7 ммоль) в HBr (10 мл, 33% масс.% в AcOH) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой (3 мл) и pH доводили до 6,5 с помощью Et₃N/EtOH (10%). Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который перекристаллизовывали из смеси EtOH/H₂O (5/1, 5 мл) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (250 мг, выход 64,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): δ 3,46 (т, J=6,0 Гц, 1H), 2,61 (т, J=5,9 Гц, 1H). ЖХ/МС (ESI): m/z 143 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 1D: D2-ГАБОКСАДОЛ 5,5

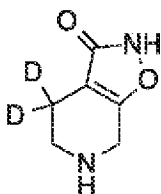
[0579] Другой d₂-габоксадол, дейтерированный двумя атомами дейтерия в положении 5 тетрагидропиридинового кольца, называемый 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-оном-5,5-d₂, показан ниже.



[0580] Это соединение может быть получено из метил-4-аминобутаноат-4,4-d₂ в соответствии с методиками, описанными в DeFaveri et al. WO 2016/150953. Этиленгликоль-OD₂ может быть заменен на этиленгликоль в промежуточной стадии. Метил-4-аминобутаноат-4,4-d₂ может быть получен восстановлением сукцинимиды тетрадейтеридом лития-алюминия с получением пирролидин-2-он-5,5-d₂ в соответствии с аналогичной методикой, описанной в Wang et al. WO 2019/144885 с последующей обработкой кислым метанолом, как описано в DeFaveri et al. WO 2016/150953.

ПРИМЕР 1E: D2-ГАБОКСАДОЛ 4,4

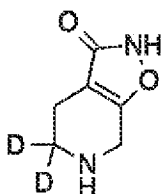
[0581] Третий d₂-габоксадол, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-он-4,4-d₂ показан ниже.



[0582] Это соединение может быть получено из известного метил-4-аминобутаноата-2,2,3,3-d₄ (Wang et al. WO 2019/144885) в соответствии с методиками, описанными в DeFaveri et al. WO 2016/150953. Этиленгликоль-OD₂ может быть заменен на этиленгликоль в промежуточной стадии.

ПРИМЕР 1F: D2-ГАБОКСАДОЛ 5,5

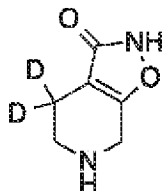
[0583] Альтернативно, дейтерированный габоксадол можно синтезировать с помощью следующих методик. Например, габоксадол-D₂, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[5,4-с]пиридин-3(2H)-он-5,5-d₂



может быть получен из коммерчески доступных и известных (Wheatly and Keay (2007) Journal of Organic Chemistry, 72(19), 7253-7259) дигидро-5d-2(3H)-фуранона-5-d (гамма-бутиролактона-5,5-d₂) в соответствии с методикой для 4,4,5,5-габоксадола-D4.

ПРИМЕР 1G: D2-ГАБОКСАДОЛ 4,4

[0584] Другой вид d₂, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[5,4-с]пиридин-3(2H)-он-4,4-d₂



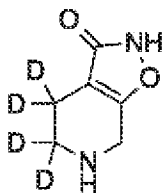
может быть получен из известного дигидро-4d-2(3H)-фуранона-4-d (гамма-бутиролактона-4,4-d₂) (Wheatly and Keay (2007) Journal of Organic Chemistry, 72(19), 7253-7259) в соответствии с методикой для 4,4,5,5-габоксадола-D4.

ПРИМЕР 1H: D2-ГАБОКСАДОЛ

[0585] На Фигуре 5 предоставлены потенциальные альтернативные способы синтеза d₂-габоксадола, такого как d₂-габоксадол 4,4 и d₂-габоксадол 5,5.

ПРИМЕР 2A: D4-ГАБОКСАДОЛ 4,4,5,5

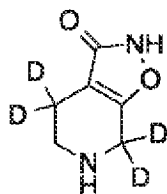
[0586] Дейтерированный габоксадол может быть синтезирован с 4 атомами дейтерия, расположенными в положениях углерода в кольце. Одним из таких d₄-габоксадолов является 4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[5,4-с]пиридин-3(2H)-он-4,4,5,5-d₄, показанный ниже.



[0587] Это соединение может быть получено из известного коммерчески доступного пирролидин-2-он-3,3,4,4,5,5-d₆ в соответствии с методиками, описанными в DeFaveri et al. WO 2016/150953. Его также можно получить в соответствии с Kall et al. (2007). Неизвестно, какой процент дейтерирования композиции достигается способом Kall et. (2007).

ПРИМЕР 2В: D4-ГАБОКСАДОЛ 4,4,7,7

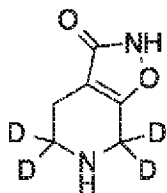
[0588] Второй d4-габоксадол представляет собой 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пирин-3(2Н)-он-4,4,7,7-d₄, показанный ниже.



[0589] Это соединение может быть получено из 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пирин-3(2Н)-она-4,4-d₂ в соответствии с методикой для включения 7,7-дидейтерия, приведенной в публикации Krogsgaard-Larsen 1982.

ПРИМЕР 2С: D4-ГАБОКСАДОЛ 5,5,7,7

[0590] Другой d4-габоксадол, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пирин-3(2Н)-он-5,5,7,7-d₄ показан ниже.



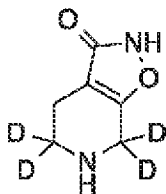
[0591] Это соединение может быть получено из 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пирин-3(2Н)-она-5,5-d₂ в соответствии с методикой для включения 7,7-дидейтерия, приведенной в публикации Krogsgaard-Larsen 1982.

ПРИМЕР 2D: D4-ГАБОКСАДОЛ 4,4,7,7

[0592] Альтернативно, указанное в заголовке соединение может быть получено из 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пирин-3(2Н)-она-4,4-d₂ в соответствии с методикой, описанной в настоящей заявке для 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пирин-3(2Н)-она-4,4,5,5,7,7-d₆.

ПРИМЕР 2Е: D4-ГАБОКСАДОЛ 5,5,7,7

[0593] Другой вид габоксадола-D4, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пирин-3(2Н)-он-5,5,7,7-d₄



может быть получен из 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-она-5,5-d₂ в соответствии с методикой для включения 7,7-дидейтерия, приведенной в публикации Krogsgaard-Larsen 1982.

ПРИМЕР 2F: D4-ГАБОКСАДОЛ 5,5,7,7

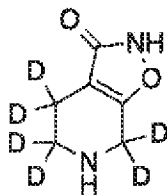
[0594] Альтернативно, указанное в заголовке соединение может быть получено из 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-она-5,5-d₂ в соответствии с методикой, описанной в настоящей заявке для 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-она-4,4,5,5,7,7-d₆.

ПРИМЕР 2G: D4-ГАБОКСАДОЛ

[0595] На Фигуре 6 предоставлены потенциальные альтернативные пути синтеза различных видов d₄-габоксадола.

ПРИМЕР 3A: D6-ГАБОКСАДОЛ

[0596] d₆-габоксадол, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-он-4,4,5,5,7,7-d₆ показан ниже.



[0597] Это соединение может быть получено из 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-она-4,4,5,5-d₄ в соответствии с методикой для включения 7,7-дидейтерия, приведенной в публикации Krogsgaard-Larsen 1982.

ПРИМЕР 3B: D6-ГАБОКСАДОЛ

[0598] На Фигуре 7 предоставлен потенциальный альтернативный синтез d₆-габоксадола.

ПРИМЕР 4: СИНТЕЗ ДЕЙТЕРИРОВАННОГО ГАБОКСАДОЛА

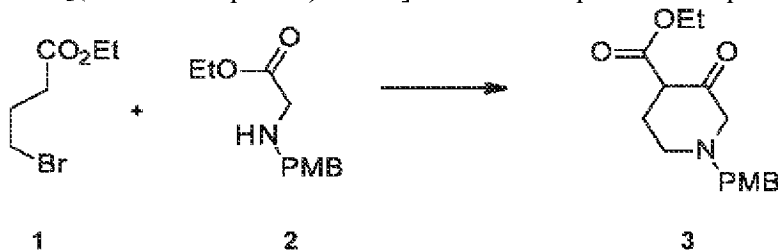
[0599] Все температуры указаны в градусах Цельсия (°C) и не содержат поправок. Химически чистые реагенты и безводный растворитель были приобретены у коммерческих источников и, если не указано иначе, использовались без дополнительной очистки. Названия продуктов были определены с помощью программного обеспечения для наименования, включенного в электронную лабораторную тетрадь Biovia. Хроматографию на силикагеле выполняли на приборах Teledyne Isco с использованием предварительно упакованных одноразовых колонок с неподвижной фазой SiO₂ с диапазоном скоростей потока элюента от 15 до 200 мл/мин, УФ-детектированием (254 и 280 нм). Препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой проводили с использованием колонок C18, УФ-детектирования (214 и 254 нм) с элюированием градиентами MeCN в

H₂O (0,03% (NH₄)₂CO₃/0,375% NH₄OH, высокий pH) или MeCN в H₂O (0,1% HCOOH, низкий pH). Аналитические хроматограммы ВЭЖХ получали с использованием прибора серии Agilent 1100 с детектором DAD (от 190 нм до 300 нм). Масс-спектры регистрировали с помощью детектора Waters Micromass ZQ при 130°C. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ESI), работающим в режиме положительных или отрицательных ионов, и был настроен на сканирование в диапазоне m/z 150-750 или m/z 100-750 со временем сканирования 0,3 с. Продукты и интермедиаты анализировали с помощью ВЭЖХ/МС на Gemini-NX (5 мкМ, 2,0 × 30 мм) с использованием градиента буфера с высоким pH от 5% до 100% MeCN в H₂O (0,03% (NH₄)₂CO₃/0,375% NH₄OH) в течение 2,5 мин при 1,8 мл/мин в течение 3,5 мин цикл (B05) и EVO C18 (5 мкМ, 3,0 × 50 мм) с использованием градиента буфера с низким pH от 5% до 100% MeCN в H₂O (0,1% HCOOH) в течение 2,5 мин при 2,2 мл/мин в течение 3,5 мин цикл (A05). Спектры ¹H ЯМР были записаны на приборе Bruker UltraShield 500 МГц/54 мм (BZH 43/500/70B, D221/54-3209). Химические сдвиги относятся к пикам растворителя, которые в ¹H ЯМР появляются при 7,26 м.д. для CDCl₃, 2,50 для ДМСО-d₆ и 3,31 м.д. для CD₃OD и в ¹³C ЯМР появляются при 77,16 м.д. для CDCl₃, 39,52 для ДМСО-d₆ и 49,00 м.д. для CD₃OD.

4.1. Габоксадол D₂ (d2-габоксадол 7,7)

[0600] Общая схема реакции для габоксадола D₂ (d2-габоксадола 7,7) представлена на Фигуре 8. Отдельные стадии реакции предпочтительно осуществляют следующим образом.

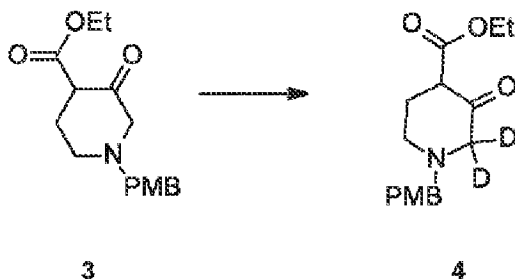
Этил-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксопиперидин-4-карбоксилат; 3



[0601] К раствору этил-2-[(4-метоксифенил)метиламино]ацетата **2** (16,0 г, 71,7 ммоль) и этил-4-бромбутирата **1** (22,6 мл, 158 ммоль) в диоксане (120 мл) добавляли триэтиламин (30,2 мл, 214 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (200 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50,0 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. К остатку в толуоле (150 мл) добавляли NaOEt (21% в EtOH, 58,1 мл, 156 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (200 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении.

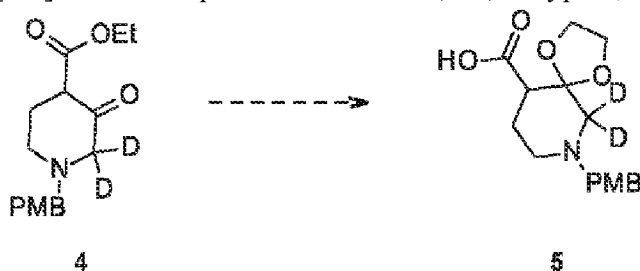
Остаток очищали хроматографией на силикагеле (картридж 80 г), используя градиент 0-100% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения **3** (15,4 г) с выходом 85% за 2 стадии в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,92 (с, 1H), 7,38-7,11 (м, 2H), 6,85 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,21 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 3,07 (с, 2H), 2,56 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,32 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 1,28 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

4.1.2 Этил-2,2-дидейтеро-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксопиперидин-4-карбоксилат; **4** (Фигура 8).



[0602] К раствору этил-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксопиперидин-4-карбоксилата **3** (4,00 г, 13,7 ммоль) в CDCl_3 (130 мл) добавляли DBU (8,86 мл, 68,6 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (картридж 80 г), используя градиент 0-100% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения **4** (2,00 г) с выходом 50% в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,91 (с, 1H), 7,25 (м, 2 Гц, 2H), 6,89-6,82 (м, 2H), 4,21 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 2,62-2,51 (м, 2H), 2,32 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,34-1,25 (м, 3H). Включение 94% дейтерия по данным ЯМР.

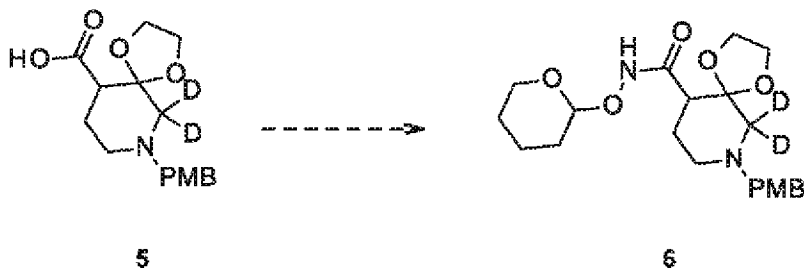
4.1.3 Реакция; 10,10-дидейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-1,4-диокса-9-азаспиро[4.5]декан-6-карбоновая кислота; **5** (Фигура 8).



[0603] К смеси этил-2,2-дидейтеро-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксопиперидин-4-карбоксилата **4** (900 мг, 3,07 ммоль) и п-толуолсульфокислоты (26,4 мг, 0,153 ммоль) в толуоле (30,0 мл) добавляют 1,2-дидейтерооксиэтан (10,7 мл, 184 ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 96 часов с использованием аппарата Дина-Старка. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют 1 М водным раствором Na_2CO_3 (20,0 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc ($3 \times 20,0$ мл). Объединенные органические слои высушивают (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (картридж 40 г), используя градиент 0-100% EtOAc в гексане, с получением

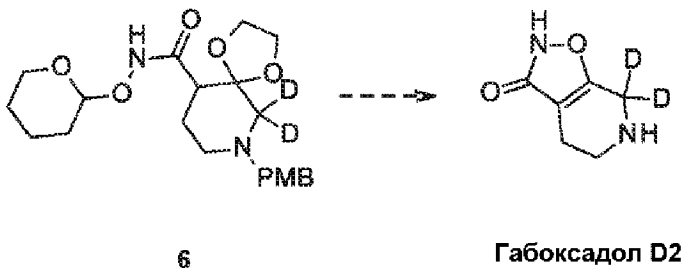
указанного в заголовке соединения **5**.

4.1.4 Реакция; 10,10-дидейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-N-тетрагидропиран-2-илокси-1,4-диокса-9-азаспиро[4,5]декан-6-карбоксамид; **6** (Фигура 8)



[0604] К смеси 10,10-дидейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-1,4-диокса-9-азаспиро[4,5]декан-6-карбоновой кислоты **5** (1,00 г, 3,23 ммоль) и O-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)гидроксиламина (416 мг, 3,55 ммоль) в ДМФ (20,0 мл) при 0°C добавляют EDCI·HCl (918 мг, 3,55 ммоль) и ДМАП (19,7 мг, 0,162 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (картридж 120 г), используя градиент 0-100% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения **6**.

4.1.5 Реакция; этил-2,2-дидейтеро-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-оксопиперидин-4-карбоксилат; **Габоксадол D₂** (Фигура 8)



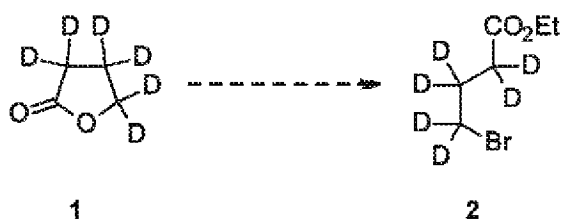
[0605] 10,10-дидейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-N-тетрагидропиран-2-илокси-1,4-диокса-9-азаспиро[4,5]декан-6-карбоксамид **6** (1,00 г, 2,48 ммоль) добавляют порциями к 12N DCl при 0°C. Смесь нагревают при 50°C в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры. pH доводят до 7, используя водный раствор 2 н. NaOH, и добавляют EtOAc (100 мл). Отделенный водный слой экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивают (MgSO₄), отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют дейтерированную ТФУК (20 мл). Смесь нагревают при 60°C в течение 30 мин, затем охлаждают до комнатной температуры. Добавляют по каплям MeOH (50 мл). Осадок отфильтровывают и промывают MeOH. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с использованием 10 mM AmBis pH 10 и MeCN с получением указанного в заголовке соединения габоксадола-D₂, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-она-7,7-d₂.

4.2. Габоксадол D₄ (d4-габоксадол 4,4,5,5)

[0606] Общая схема реакции для габоксадола D₄ (d4-габоксадола 4,4,5,5) предоставлена на Фигуре 9. Отдельные стадии реакции предпочтительно осуществляют

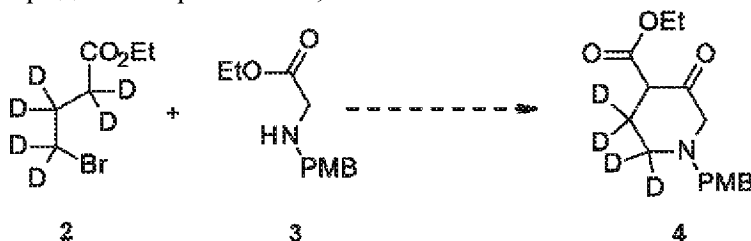
следующим образом.

4.2.1 Реакция; этил-4-бром-2,2,3,3,4,4-гексадейтеробутаноат; **2**



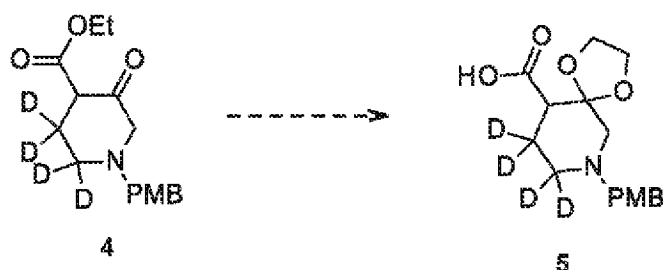
[0607] HBr (33% в AcOH, 20 мл) добавляют к EtOH (100 мл) при 0°C. 3,3,4,4,5,5-гексадейтеротетрагидрофуран-2-он (5 г, 57,3 ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь дистиллируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **2**.

4.2.2 Реакция; этил-2,2,3,3-тетрадейтеро-1-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксопиперидин-4-карбоксилат; **4**



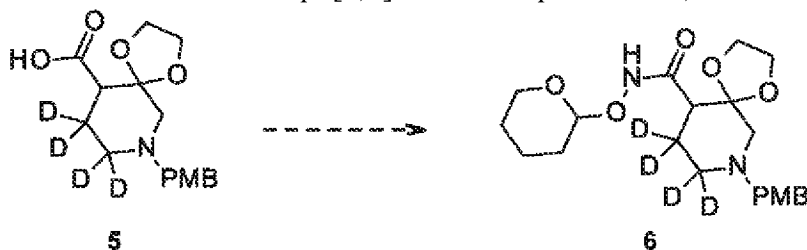
[0608] К раствору этил-2-[(4-метоксифенил)метиламино]ацетата **3** (16,0 г, 71,7 ммоль) и этил-4-бром-2,2,3,3,4,4-гексадейтеробутаноата **2** (15,9 г, 78,9 ммоль) в диоксане (120 мл) добавляют триэтиламин (30,2 мл, 214 ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (200 мл) и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×50,0 мл). Объединенные органические слои высушивают (MgSO₄), отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении. К остатку в толуоле (150 мл) добавляют NaOEt (21% в EtOH, 58,1 мл, 156 ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (200 мл) и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивают (Na₂SO₄), отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (картридж 80 г), используя градиент 0-100% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения **4**.

4.2.3 Реакция; 7,7,8,8-тетрадейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-1,4-диокса-9-азаспиро[4.5]декан-6-карбоновая кислота; **5**



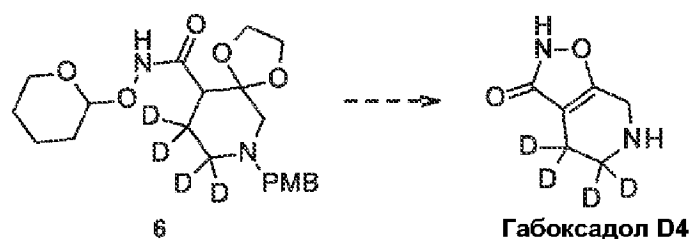
[0609] К смеси этил-2,2,3,3-тетрадейтеро-1-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксопиперидин-4-карбоксилата **4** (900 мг, 3,05 ммоль) и п-толуолсульфокислоты (26,1 мг, 0,153 ммоль) в толуоле (30,0 мл) добавляют этиленгликоль (11,4 г, 183 ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 96 часов с использованием аппарата Дина-Старка. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют 1 М водным Na_2CO_3 (20,0 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc ($3 \times 20,0$ мл). Объединенные органические слои высушивают (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (картридж 40 г), используя градиент 0-100% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения **5**.

4.2.4 Реакция; 7,7,8,8-тетрадейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-N-тетрагидропиран-2-илокси-1,4-диокса-9-азаспиро[4,5]декан-6-карбоксамида; **6**



[0610] К смеси 7,7,8,8-тетрадейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-1,4-диокса-9-азаспиро[4,5]декан-6-карбоновой кислоты **5** (1,01 г, 3,23 ммоль) и O-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)гидроксиламина (416 мг, 3,55 ммоль) в ДМФ (20,0 мл) при 0°C добавляют EDCI·HCl (918 мг, 3,55 ммоль) и ДМАП (19,7 мг, 0,162 ммоль). Смесь перемешивают при кт в течение 18 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (картридж 120 г), используя градиент 0-100% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения **6**.

4.2.5 Реакция; 4,4,5,5-тетрадейтеро-6,7-дигидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-он; Габоксадол **D4**



7,7,8,8-тетрадейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-N-тетрагидропиран-2-илокси-1,4-

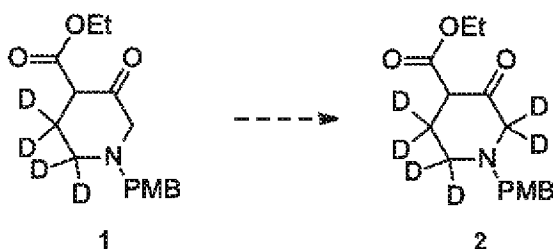
диокса-9-азаспиро[4.5]декан-6-карбоксамид **6** (1,01 г, 2,48 ммоль) добавляют порциями к 12N DCl при 0°C. Смесь нагревают при 50°C в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры. pH доводят до 7, используя водный раствор 2 н. NaOH и EtOAc (100 мл). Отделенный водный слой экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивают (MgSO₄), отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют дейтерированную ТФУК (20 мл). Смесь нагревают при 60°C в течение 30 мин, затем охлаждают до комнатной температуры. По каплям добавляют MeOH (50 мл). Осадок отфильтровывают и промывают MeOH. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с использованием 10 mM AmBis pH 10 и MeCN, получая указанное в заголовке соединение **Габоксадол-d₄**.

[0611] Указанное в заголовке соединение 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-он-4,4,5,5-d₄ также может быть синтезировано в соответствии с Kall et al. (2007).

4.3. Габоксадол D₆

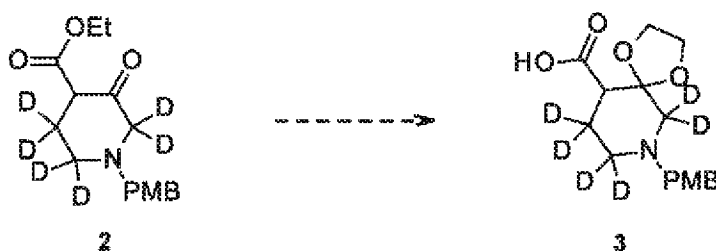
[0612] Общая схема реакции для габоксадола D₆ предоставлена на Фигуре 10. Отдельные стадии реакции предпочтительно осуществляют следующим образом.

4.3.1 Реакция; этил-2,2,3,3,6,6-гексадейтеро-1-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксопиперидин-4-карбоксилат; **2**



[0613] К раствору этил-2,2,3,3-тетрадейтеро-1-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксопиперидин-4-карбоксилата **1** (4,05 г, 13,7 ммоль) в CDCl₃ (130 мл) добавляли DBU (8,86 мл, 68,6 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (картридж 80 г), используя градиент 0-100% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения **2** (2,00 г).

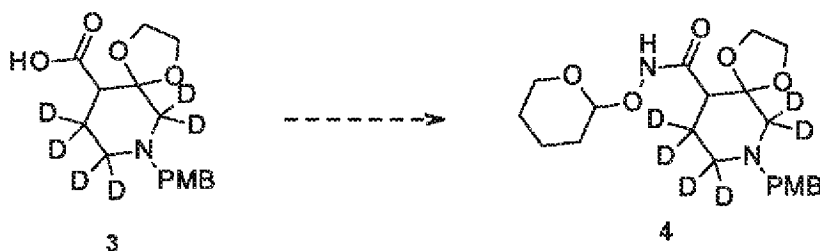
4.3.2 Реакция; 7,7,8,8,10,10-гексадейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-1,4-диокса-9-азаспиро[4.5]декан-6-карбоновая кислота; **3**



[0614] К смеси этил-2,2,3,3,6,6-гексадейтеро-1-[(4-метоксифенил)метил]-5-

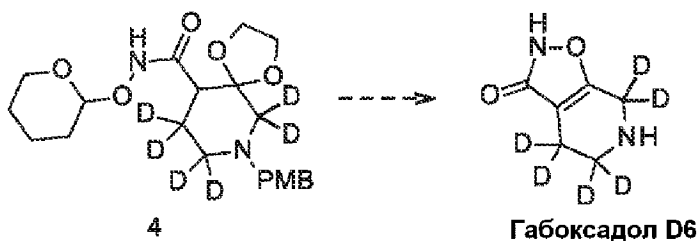
оксопиперидин-4-карбоксилата **2** (913 мг, 3,07 ммоль) и п-толуолсульфокислоты (26,4 мг, 0,153 ммоль) в толуоле (30,0 мл) добавляют 1,2-дидейтерооксиэтан (10,7 мл, 184 ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 96 часов с использованием аппарата Дина-Старка. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют 1 М водным раствором Na_2CO_3 (20,0 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc ($3 \times 20,0$ мл). Объединенные органические слои высушивают (Na_2SO_4), отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (картридж 40 г), используя градиент 0-100% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения **3**.

4.3.3 Реакция; 7,7,8,8,10,10-гексадейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-N-тетрагидропиран-2-илокси-1,4-диокса-9-азаспиро[4.5]декан-6-карбоксамид; **4**



[0615] К смеси 7,7,8,8,10,10-гексадейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-1,4-диокса-9-азаспиро[4.5]декан-6-карбоновой кислоты **3** (1,01 г, 3,23 ммоль) и O-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)гидроксиламина (416 мг, 3,55 ммоль) в ДМФ (20,0 мл) при 0°C, добавляют EDCI·HCl (918 мг, 3,55 ммоль) и ДМАП (19,7 мг, 0,162 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (картридж 120 г), используя градиент 0-100% EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения **4**.

4.3.4 Реакция; 4,4,5,5,7,7-гексадейтеро-6H-изоксазоло[5,4-c]пиридин-3-он; Габоксадол D₆



7,7,8,8,10,10-гексадейтеро-9-[(4-метоксифенил)метил]-N-тетрагидропиран-2-илокси-1,4-диокса-9-азаспиро[4.5]декан-6-карбоксамид **4** (1,02 г, 2,48 ммоль) порциями добавляют к 12N DCl при 0°C. Смесь нагревают при 50°C в течение 2 ч, охлаждают до комнатной температуры. pH доводят до 7 с помощью водного раствора 2 н. NaOH и добавляют EtOAc (100 мл). Отделенный водный слой экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивают (MgSO_4), отфильтровывают и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют дейтерированную ТФУК (20 мл). Смесь нагревают при 60°C в течение 30 мин, затем охлаждают до комнатной температуры. По каплям добавляют MeOH (50 мл). Осадок отфильтровывают и

промывают MeOH. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ с использованием 10 mM AmBis pH 10 и MeCN с получением указанного в заголовке соединения **Габоксадола-D₆**, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло[5,4-с]пиридин-3(2H)-она-4,4,5,5,7,7-d₆.

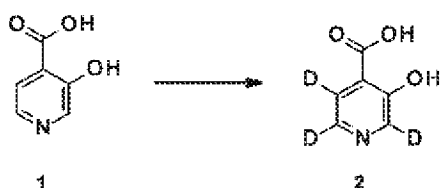
ПРИМЕР 5: СИНТЕЗ ДЕЙТЕРИРОВАННОГО ГАБОКСАДОЛА D6 (т. е. D6-ГАБОКСАДОЛА)

[0616] Все температуры указаны в градусах Цельсия (°C) и не содержат поправок. Химически чистые реагенты и безводный растворитель были приобретены у коммерческих источников и, если не указано иначе, использовались без дополнительной очистки. Названия продуктов были определены с помощью программного обеспечения для наименования, включенного в электронную лабораторную тетрадь Biovia. Хроматографию на силикагеле выполняли на приборах Teledyne Isco с использованием предварительно упакованных одноразовых колонок с неподвижной фазой SiO₂ с диапазоном скоростей потока элюента от 15 до 200 мл/мин, УФ-детектированием (254 и 280 нм). Препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой проводили с использованием колонок C18, УФ-детектирования (214 и 254 нм) с элюированием градиентами MeCN в H₂O (0,03% (NH₄)₂CO₃/0,375% NH₄OH, высокий pH) или MeCN в H₂O (0,1% HCOOH, низкий pH). Аналитические хроматограммы ВЭЖХ получали с использованием прибора серии Agilent 1100 с детектором DAD (от 190 нм до 300 нм). Масс-спектры регистрировали с помощью детектора Waters Micromass ZQ при 130°C. Масс-спектрометр был оборудован источником электрораспыления ионов (ESI), работающим в режиме положительных или отрицательных ионов, и был настроен на сканирование в диапазоне m/z 150-750 или m/z 100-750 со временем сканирования 0,3 с. Продукты и интермедиаты анализировали с помощью ВЭЖХ/МС на Gemini-NX (5 мкМ, 2,0 × 30 мм) с использованием градиента буфера с высоким pH от 5% до 100% MeCN в H₂O (0,03% (NH₄)₂CO₃/0,375% NH₄OH) в течение 2,5 мин при 1,8 мл/мин в течение 3,5 мин цикл (B05) и EVO C18 (5 мкМ, 3,0 × 50 мм) с использованием градиента буфера с низким pH от 5% до 100% MeCN в H₂O (0,1% HCOOH) в течение 2,5 мин при 2,2 мл/мин в течение 3,5 мин цикл (A05). Спектры ¹H ЯМР были записаны на приборе Bruker UltraShield 500 МГц/54 мм (BZH 43/500/70B, D221/54-3209). Химические сдвиги относятся к пикам растворителя, которые в ¹H ЯМР появляются при 7,26 м.д. для CDCl₃, 2,50 для DMSO-d₆ и 3,31 м.д. для CD₃OD и в ¹³C ЯМР появляются при 77,16 м.д. для CDCl₃, 39,52 для DMSO-d₆ и 49,00 м.д. для CD₃OD.

Схема синтеза для d6-габоксадола

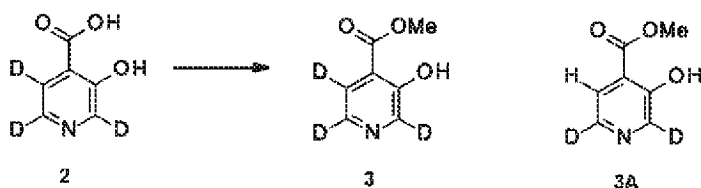
[0617] Схема для этого синтеза показана на Фигуре 11.

5.1.1 2,3,6-Тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоновая кислота; 2 (Фигура 11)



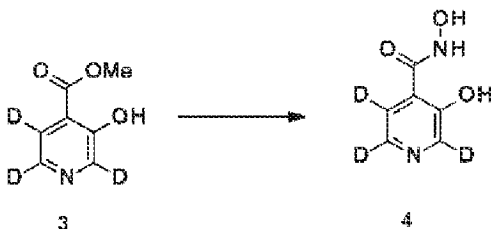
[0618] В сосуд высокого давления из нержавеющей стали загружали 3-гидроксипиридин-4-карбоновую кислоту **1** (5,0 г, 35,9 ммоль), 10% масс. Pt/C (6,31 г, 3,23 ммоль) и 10% масс. Pd/C (1,15 г, 1,08 ммоль) с последующим добавлением оксида дейтерия (175 мл, 9,70 моль). Реакционную смесь барботировали H₂ в течение 5 минут, затем аппарат герметизировали и реакцию перемешивали при 155°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем дегазировали N₂ в течение 5 мин. Добавляли водный раствор 1 н. HCl (250 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь отфильтровывали на целите и промывали 1М HCl в MeOH (3×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **2** (6 г) в виде твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

5.1.2 Метил-2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоксилат; 3 (Фигура 11)



[0619] К раствору 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты **2** (5,11 г, 36,0 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли концентрированную H₂SO₄ (9,63 мл, 0,18 моль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали до кт, выливали в воду со льдом (500 мл). Порциями добавляли твердый NaHCO₃ до достижения pH 7. Водный слой экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **3** (2,5 г, выход 45% за 2 стадии) в виде твердого вещества. Соединение **3** было подтверждено с помощью ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 3,87 (с, 3H). Пиридиновое кольцо было дейтерировано на 96% и содержало 3% примесей **3A**.

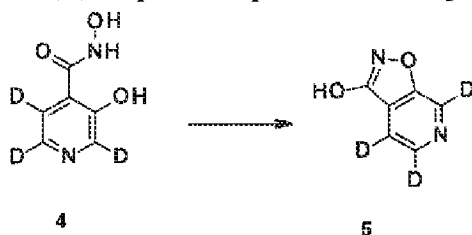
5.1.3 2,3,6-Тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбогидроксамовая кислота; 4
(Фигура 11)



[0620] К суспензии метил-2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоксилата **3** (2,5 г, 16 ммоль) в ледяной воде (15 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (1,67 г, 24 ммоль) с последующим добавлением по каплям 28% масс./об. водного раствора NaOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч, затем нагревали до 60°C. При этой температуре по каплям добавляли концентрированную HCl до достижения pH

5,4. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и pH доводили до 4 с помощью концентрированной HCl с последующим перемешиванием при 0°C в течение 90 мин. Суспензию отфильтровывали и твердое вещество промывали водой (3×10 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **4** (1,90 г, выход 76%) в виде твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **4** было подтверждено с помощью ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,65 (уш.с, 1H), 11,38 (уш.с, 1H), 9,48 (с, 1H). МС (ESI) [M-H]⁻ 156,0.

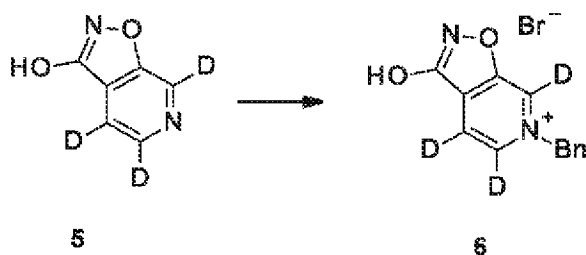
5.1.4 4,5,7-Тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-он; **5** (Фигура 11)



[0621] Суспензию 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбогидроксамовой кислоты **4** (1,65 г, 10,5 ммоль) в пиридине (13 мл) перемешивали в течение 15 мин, затем охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям тионилхлорид (1,42 мл, 19,4 ммоль), поддерживая температуру ниже 10°C, с последующим нагреванием до кт после завершения добавления. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл) при интенсивном перемешивании, затем добавляли концентрированную HCl до pH 3. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч при 0°C и суспензию отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой (10 мл), EtOH (10 мл) и Et₂O (10 мл), затем высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения **5** (680 мг, выход 47%) в виде твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **5** было подтверждено с помощью ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,91 (уш.с, 1H).

[0622] Изобретатели отмечают, что это соединение было создано впервые специально для осуществления этого синтеза.

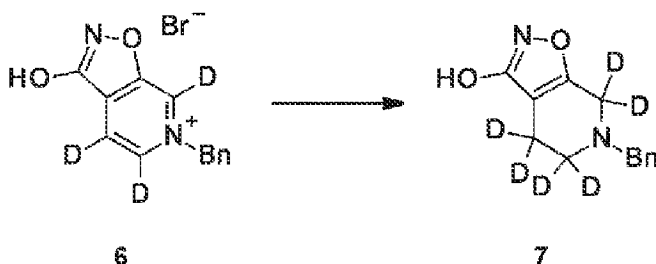
5.1.5 6-Бензил-4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-6-ия-3-ола бромид; **6** (Фигура 11)



[0623] К раствору 4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-она **5** (680 мг, 4,89 ммоль) в N-метилпирролидоне (NMP) (2 мл) добавляли бензилбромид (697 мкл, 5,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Добавляли ацетон (5,00

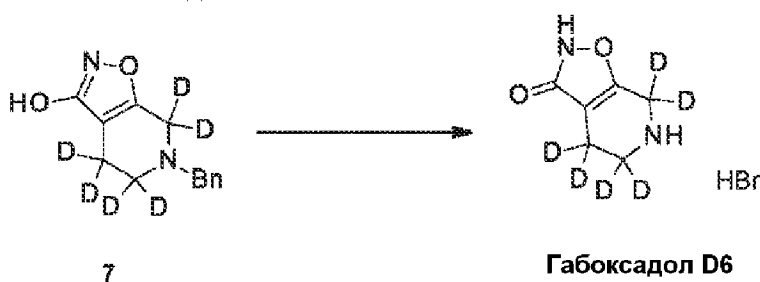
мл) и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетоном (2 мл), Et₂O (5 мл) и высушивали под давлением с получением указанного в заголовке соединения **6** (650 мг, выход 43%) в виде твердого вещества, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **6** было подтверждено с помощью ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,58 (д, J=5,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=5,6 Гц, 3H), 6,00 (с, 2H). МС (ESI) [M+H]⁺ 230,1.

5.1.6 6-Бензил-4,4,5,5,7,7-гексадейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-ол; **7** (Фигура 11)



[0624] К перемешиваемому раствору 6-бензил-4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-6-ия-3-ола бромида **6** (770 мг, 2,48 ммоль) в этаноле-OD (8 мл) и D₂O (8 мл) добавляли NaBD₄ (208 мг, 4,97 ммоль). *Примечание:* при добавлении NaBD₄ реакционная смесь вспенивалась. Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Добавляли ацетон (1 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ВЕН, C18, 30×150 мм), используя градиент 10-40% MeCN и 10 mM формиата аммония (pH 3,8) в воде, с получением указанного в заголовке соединения **7** (490 мг, выход 99%) в виде твердого вещества. Соединение **7** было подтверждено с помощью ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,35-7,31 (м, 4H), 7,30-7,24 (м, 1H), 3,67 (с, 2H). МС (ESI) [M+H]⁺ 237,1.

5.1.7 Габоксадол D6



[0625] К раствору 6-бензил-4,4,5,5,7,7-гексадейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-ола **7** (67 мг, 0,28 ммоль) в EtOAc (5 мл) при кт добавляли DIEA (100 мкл, 0,57 ммоль) и метилхлорформиат (130 мкл, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 48 ч при кт. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 25% масс./об. раствор водного аммиака (1 мл). Через 15 мин водную фазу отделяли и pH доводили до 1 с помощью концентрированной HCl. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органические фракции высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ВЕН, C18, 30×150 мм) с

использованием MeCN и 10 mM формиата аммония (pH 3,8) в воде. Фракции объединяли и лиофилизировали. Остаток разбавляли 33% HBr в AcOH (2 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт и сразу же лиофилизировали. Твердое вещество растирали в MeCN (5 мл) и суспензию отфильтровывали; маточный раствор сливали. Твердое вещество лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **Габоксадола d6** (20 мг, выход 44% за 3 стадии) в виде твердого вещества. MS (ESI) $[M+H]^+$ 147,1.

Анализ конечного продукта синтеза показан ниже в Таблице IV.

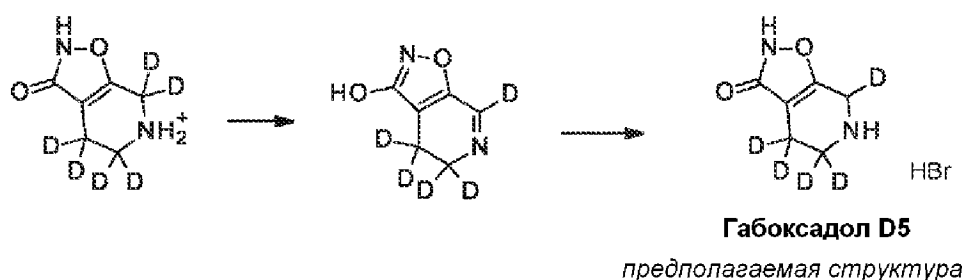
Таблица IV

Количество атомов дейтерия в молекуле	m/z $[M+H]^*$	Интенсивность	Скорректированная интенсивность	Относительный % молекул в образце
3	144,0900	4	4	0,1
4	145,0903	55	54	1,7
5	146,0977	633	629	19,8
6	147,1037	2542	2495	78,4

*При условии одинаковой чувствительности MS для каждого соединения.

[0626] Измеренная масса соединения $C_6H_2D_6N_2O_2$ отличалась от расчетной величины на -0,0008 Дальтон.

[0627] Анализ продукта данного конкретного синтеза показал, что он представлял собой 78,4% d6 габоксадола по данным МСВР. Присутствия габоксадола, габоксадола d1 и габоксадола d2 не наблюдалось; но следовые количества габоксадола d3 (0,1%) и габоксадола d4 (1,7%) были обнаружены с помощью МСВР. Присутствие габоксадола d5 (19,8%) может быть связано с неполным дейтерированием в первой стадии и/или изотопной эрозией в последней стадии по следующей схеме:



[0628] Потенциальную изотопную эрозию можно улучшить, выполнив снятие бензильной защиты с использованием DBr в AcOD. Точное положение H в d5 габоксадоле в настоящее время неизвестно.

Поскольку недейтерированный габоксадол не был обнаружен, конечная композиция, полученная вышеуказанным способом, может быть описана как содержащая, по меньшей мере, 98% дейтерированного габоксадола, по меньшей мере, 99%

дейтерированного габоксадола или возможно 100% дейтерированного габоксадола. Кроме того, конечная композиция, полученная вышеуказанным способом, может быть описана как 78,4% d6-габоксадола, чтобы конкретно указать количество d6-габоксадола.

ПРИМЕР 6: ПЛАТФОРМА ДЛЯ СКРИНИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВСЕГО ГОЛОВНОГО МОЗГА

[0629] В настоящее время используется множество доклинических анализов, чтобы попытаться выяснить или предсказать клиническое воздействие новых лекарственных средств на головной мозг. Они включают одновременные многопараметрические анализы *in vitro* (HCS), которые измеряют фармакокинетику лекарственного средства для конкретной молекулярной мишени(ей) и его эффект(ы) в простых клеточных анализах, анализах *in vivo*, которые измеряют глобальные ответы при относительно низком разрешении (ПЭТ/КТ), ПЭТ/МРТ, фМРТ) или локальные ответы при высоком клеточном разрешении (электрофизиология или двухфотонная визуализация), и поведенческие тесты, которые измеряют производительность животных при выполнении различных задач (Jain and Neutink, 2010; Judenhofer et al., 2008; Markou et al., 2009).

[0630] Для оценки активности нейронов в областях, менее доступных для живой визуализации, в качестве индикаторов использовались немедленные ранние гены (НРГ), такие как *c-fos*, уровни экспрессии которых отражают недавние изменения активности нейронов. Первый *in vivo* пример индуцированной экспрессии *c-fos* в нейронах был зарегистрирован в дорсальных рогах спинного мозга после ноцицептивного стимула (Hunt et al., 1987). С того момента повышающая регуляция экспрессии НРГ, таких как *c-fos*, *arc*, *egr-1*, *fosb* и *npas4*, использовалась в качестве суррогатных маркеров активности нейронов в большинстве нейронных систем и в большинстве областей головного мозга.

[0631] Подход фармакологического картирования к доклиническим исследованиям психиатрических препаратов основан на предположении, что прямое считывание вызванной лекарственным средством активации или ингибирования головного мозга у животного является наиболее подходящим доклиническим анализом, потому что психиатрические препараты оказывают свое действие через активацию или ингибирование определенных нервных цепей и типов клеток головного мозга.

[0632] Важно отметить, что в отличие от ограничений других методов измерения активации головного мозга, таких как ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ и фМРТ, которые страдают от низкого пространственного разрешения, или электрофизиология или двухфотонная визуализация, которые страдают от ограниченного пространственного объема, раскрытый подход «фармакологического картирования» позволяет напрямую визуализировать и измерять вызванную лекарственными средствами активацию или ингибирование мозга по всему головному мозгу мыши с беспрецедентным одноклеточным разрешением.

[0633] Данный способ, называемый «фармакологическое картирование» (внедренный CRO Certerra, Inc. в Фармингдейле, Нью-Йорк), основан в значительной степени на автоматизированной платформе для скрининга лекарственных средств (Renier, et al., (2016); Azevedo, et. al 2020a; Azevedo, et al., 2020b), который включает обнаружение

в целом мозге вызванной лекарственным средством активации нейронов, представленной вызванной лекарственным средством экспрессией немедленного раннего гена (НРГ) *c-fos* (Herrera and Robertson 1996). До фармакологического картирования обнаружение *c-fos* в качестве маркера активации головного мозга требовало времязатратных, трудоемких способов, таких как гибридизация *in situ* или иммуногистохимия в срезах ткани головного мозга с последующим размещением срезов на микроскопических предметных стеклах, визуализацией вручную и в основном визуальной количественной оценкой. Тем не менее, за последние два десятилетия в ряде исследований эти способы использовали для исследования вызванной лекарственными средствами активности в головном мозге мышей или крыс различных психоактивных препаратов, включая нейролептики, антидепрессанты, стимуляторы и анксиолитики, (Engber et al., 1998; Kiss, 2018; Salminen et al., 1996; Semba et al., 1996; Slattery et al., 2005; Sumner et al., 2004). Эти исследования, хотя обычно исследующие только несколько областей головного мозга одновременно, представляют собой подтверждение концепции использования экспрессии *c-fos* в головном мозге грызунов при скрининге психоактивных веществ (Sumner, et al., 2004).

[0634] В отличие от более старых способов в способе фармакологического картирования используется в значительной степени автоматизированное и стандартизированное иммуноокрашивание всего головного мозга и очистка головного мозга вместе с расширенной микроскопией (флуоресцентной микроскопией плоскостного освещения, LSM), вычислительными (например, машинное обучение) и статистическими методами (Фигура 12; см., например, опубликованная заявка на патент США № 2014/0297199, содержание которой включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки). В первом поколении этой платформы использовалась серийная двухфотонная томография (STPT) в качестве метода визуализации и мыши *c-fos*-GFP, экспрессирующие зеленый флуоресцентный белок (GFP) под контролем промотора *c-fos* (см., например, опубликованная заявка на патент № 2014/0297199, содержание которой включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки).

[0635] Платформа фармакологического картирования второго поколения, применяемая в настоящее время Certerra, использует методику иммуноокрашивания и очистки всего головного мозга под названием iDISCO+ и визуализацию всего мозга с помощью флуоресцентной микроскопии плоскостного освещения для обнаружения *c-fos*-позитивных нейронов у мышей дикого типа (Renier et al., 2016). Таким образом, платформа фармакологического картирования использует хорошо отработанную концепцию экспрессии *c-fos* в качестве клеточного маркера активации нейронов и применяет ее в качестве стандартизированного и высококоличественного анализа всего головного мозга, способного генерировать подробные и воспроизводимые паттерны активации всего мозга, вызванные лекарственным средством, под названием PHARMACOMAPS®.

ПРИМЕР 7: КАРТИРОВАНИЕ ЭФФЕКТА ДЕЙТЕРИРОВАННОГО ГАБОКСАДОЛА НА ВЫЗВАННУЮ АКТИВАЦИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА,

ОТНОСЯЩУЮСЯ К ДОСТИЖЕНИЮ БЫСТРОГО ОБЛЕГЧЕНИЯ СИМПТОМОВ ДЕПРЕССИИ

[0636] Использование фармакологического картирования было описано выше со ссылкой на Фигуру 12. Для проверки активности дейтерированного d2-габоксадола, 4,5,6,7-тетрагидроизоксазол[5,4-с]пиридин-3(2H)-она-7,7-d2 (d2-габоксадола 7,7) в анализе фармакологического картирования всего мозга d2-габоксадол 7,7 сначала исследовали при концентрации 6 мг на кг, что является нижним диапазоном ожидаемой клинической эффективности эквивалентной для человека дозы (ЭДЧ) в дозе 30 мг.

[0637] Состав d2-габоксадола 7,7 (или наполнитель в качестве контроля), полученный в соответствии с Примером 1B выше, был приготовлен в фармацевтически приемлемом носителе и введен 6 мышам путем внутрибрюшинной (в/б) инъекции в указанных дозах (см. Фигуры 13-19). Через 2,5 часа после введения мышей подвергали эвтаназии и головной мозг немедленно консервировали 4% параформальдегидом (ПФА).

[0638] Как показано на Фигурах 13 и 14, d2-габоксадол 7,7 в дозе 6 мг/кг неожиданно вызывал значительно более высокую активацию головного мозга, чем недейтерированный габоксадол в некоторых областях мозга, участвующих в когнитивной обработке и антидепрессантной лекарственной активности. Эти области включали фронтальные области коры головного мозга, такие как медиальная орбитальная кора (ORBm), инфралимбическая кора (ILA), дорсальная передняя поясная кора (ППКд), ассоциативные области коры, такие как агранулярная инсулярная кора (AI), вкусовая кора (GU), висцеральная кора (VISC) и клауструм (CLA), ростральная часть латеральной перегородки (LSr) и передняя часть ядер ложа терминальной полоски (BSTa). В этих областях величина активации головного мозга, вызванной d2-габоксадолом, была более сравнима с недейтерированным габоксадолом при более высоких дозах 10 или 20 мг/кг (Фигура 13-15). Эти данные показывают сдвиг влево формы дозозависимого ответа d2-габоксадола, при этом более низкая доза d2-габоксадола необходима для того, чтобы вызвать активацию головного мозга, сравнимую с недейтерированным габоксадолом. Следует отметить, что зависимость доза лекарственного средства-ответ описывает величину ответа, вызванного лекарственным средством, как функцию увеличения дозы, которая может быть описана кривыми доза-ответ. Измерение доза-ответ, кривая доза-ответ и разработка моделей доза-ответ имеют центральное значение для определения безопасных дозировок лекарственных средств. Сдвиг влево зависимости доза-ответ или кривой может означать, например, что лекарственное средство, демонстрирующее сдвиг влево, вызывает сравнимый желаемый биологический ответ при более низких дозах, что может привести к более безопасному профилю лекарственного средства.

[0639] Другой способ просмотра данных состоит в наблюдении за тем, что возрастающие дозы как дейтерированного габоксадола, так и недейтерированного габоксадола вызывают определенный максимальный уровень активации головного мозга во многих конкретных областях, за которым следует снижение вызванной активации при более высоких дозах лекарственного средства. Физиологическая основа снижения

вызванной лекарственным средством активации головного мозга при более высоких дозах в определенных областях полностью не изучена, но предполагается, что она имеет большое значение для терапевтических последствий лечения. Для дейтерированного габоксадола максимальная активация области головного мозга достигается при значительно более низкой дозе, чем для недейтерированного габоксадола. Это также демонстрирует сдвиг влево доза-ответ.

[0640] Габоксадол в более высоких дозах, чем 20 мг/кг демонстрирует более сложные паттерны активации головного мозга, при этом некоторые области головного мозга активируются меньше при более высоких дозах, например, фронтальные области коры ORBm, ILA и ППКд, и другие области головного мозга активируются только при более высоких чем 20 мг/кг дозах, такие как дорсальный стриатум, также известный как каудопутамен (CP).

[0641] Чтобы проверить, сохраняется ли сдвиг влево в зависимости доза-ответ, наблюдаемой для d2-габоксадола, при более высоких дозах, авторы изобретения затем определили активацию головного мозга, вызванную d2-габоксадолом в дозах 6, 10 и 20, 30 мг/кг. Как показано на Фигурах 16 и 17, d2-габоксадол в дозах 6, 10 и в некоторых случаях 20 мг/кг действительно вызывал уровень активации головного мозга в определенных областях головного мозга (например, ILA и CP), который был выше, чем уровень активации, полученной теми же дозами недейтерированного габоксадола, что подтверждает ответ на изменение дозы, наблюдаемый выше для d2-габоксадола при 6 мг/кг. Это дополнительно количественно определено на Фигурах 18 и 19.

[0642] На Фигуре 19 представлено увеличение количества клеток c-fos⁺ у мышей, получавших лекарственное средство, выраженное в процентах от контрольных мышей, получавших физиологический раствор, для выбранных областей головного мозга: А) вентральная часть передней поясной коры (ППКв), В) клауструм (CLA) и С) каудопутамен (CP). На левых панелях концентрация d2-габоксадола представлена под графиком и выровнена для d2-габоксадола и габоксадола. На правой панели концентрация d2-габоксадола представлена над каждым графиком, и концентрация габоксадола представлена под каждым графиком, и кривые дозы сдвинуты, чтобы приблизительно соответствовать ответам, при этом d2-габоксадол в дозе 6 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 10 мг/кг, d2-габоксадол в дозе 10 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 20 мг/кг, d2-габоксадол в дозе 20 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 30 мг/кг и, наконец, d2-габоксадол в дозе 30 мг/кг соответствует габоксадолу в дозе 40 мг/кг.

ПРИМЕР 8: КАРТИРОВАНИЕ ЭФФЕКТА D6-ГАБОКСАДОЛА НА ВЫЗВАННУЮ АКТИВАЦИЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ОТНОСЯЩУЮСЯ К СНИЖЕНИЮ РИСКА СУИЦИДА И/ИЛИ ДОСТИЖЕНИЮ БЫСТРОГО ОБЛЕГЧЕНИЯ СИМПТОМОВ ДЕПРЕССИИ

[0643] Для исследования активности d6-габоксадола в анализе фармакологического картирования всего мозга d6-габоксадол тестировали по сравнению с недейтерированным габоксадолом в концентрациях 6, 10 и 20 мг на кг. Как показано на Фигурах 20-24, d6-

габоксадол вызывал значительно более высокую активацию головного мозга, чем недейтерированный габоксадол в той же дозе в ряде областей головного мозга, участвующих в когнитивной обработке и антидепрессантной лекарственной активности.

[0644] Состав d6-габоксадола (или наполнитель в качестве контроля) получали в соответствии с Примером 5 выше, и готовили в фармацевтически приемлемом носителе (0,9% солевой раствор), и вводили 6 мышам путем внутрибрюшинной (в/б) инъекции в указанных дозах. Через 2,5 часа после введения мышей подвергали эвтаназии и головной мозг немедленно консервировали 4% параформальдегидом (ПФА).

[0645] Начиная с Фигуры 20, изображения рядом друг с другом на верхних панелях показывают части паттернов фармакологических карт, вызванных d6-габоксадолом и габоксадолом в дозе 6 мг/кг (две левые панели), 10 мг/кг (две средние панели) и 20 мг/кг две правые панели с соответствующими количественными гистограммами под каждой панелью. В совокупности эти эксперименты показали, что d6-габоксадол вызывает последовательно более высокую активацию головного мозга, чем габоксадол, включая в периринальной коре (PERI) и центральной миндалине (ЦМ) в дозе 6 мг/кг, пириформной коре (PIRI) и ядре ложа терминальной полоски (BST) в дозе 10 мг/кг и BST и каудопутамене (КП) в дозе 20 мг/кг. Сравнение d6-габоксадола и габоксадола для каждой дозы лекарственного средства дополнительно количественно определено на Фигуре 21-23. В частности, d6-габоксадол вызывал более сильную активацию головного мозга, чем габоксадол, в дозе 6 мг на кг в ассоциативной коре, включая вкусовую (GU), висцеральную (VISC), агранулярную инсулярную (AI), как дорсальную (AId), так и заднюю (AIp), височную ассоциативную (TEa) область и клауструм (CLA), в дополнение к передней части ядра ложа терминальной полоски (BSTa), включая ромбовидное ядро BST (BSTrh) и голубое пятно (ГП) (Фигура 21), в то время как в дозе 10 мг на кг d6-габоксадол более эффективно, чем габоксадол, вызывал активацию головного мозга в передней поясной коре (ППК), включая дорсальную (ППКд) и вентральную (ППКв) части, инфраламбическую кору (ILA), ассоциативные области коры, включая вкусовую (GU), висцеральную (VISC), агранулярную инсулярную (AI), как дорсальную (AId), так и заднюю (AIp), височную ассоциативную (TEa) область и клауструм (CLA), в дополнение к передней части ядра ложа терминальной полоски (BSTa), включая ромбовидное ядро BST (BSTrh) (Фигура 22) и наконец d6-габоксадол в дозе 20 мг/кг вызывал более сильную активацию головного мозга, чем габоксадол, в передней части ядра ложа терминальной полоски (BSTa), включая ромбовидное ядро BST (BSTrh), овальное ядро BST (BSTov), задней части ядра ложа терминальной полоски (BSTp), включая главное ядро BST (BSTpr), межпучковое ядро BST (BSTif) и поперечное ядро BST (BSTtr), голубое пятно (ГП), каудопутамен (CP) и вентральный стриатум (STRv), включая прилежащее ядро (ACB) и обонятельный бугорок (OT) (Фигура 23). В совокупности эти данные показывают, что d6-габоксадол обладает более высокой эффективностью в отношении активации мозга, чем габоксадол, в трех протестированных дозах во многих областях коры головного мозга, связанных с когнитивными процессами, которые могут быть

затронуты при депрессии, и в подкорковых областях головного мозга, связанных с эмоциональными и мотивационными процессами также, вероятно, влияющими на депрессию.

[0646] В дополнительной серии экспериментов начало седативного эффекта у мышей сравнивали при применении d6-габоксадола, d2-габоксадола 7,7 и недеитерированного габоксадола с целью использования седативного эффекта, представленного в виде неподвижного состояния животного во время проведения видеозаписи в тесте открытого поля (OFT) - в качестве индикатора показатель момента времени, когда различные формы габоксадола достигают мозга животного и вызывают этот поведенческий эффект. Как показано на **Фигуре 24**, индуцированное d6-габоксадолом начало седации на 11-й минуте (отраженное началом неподвижности) было быстрее, чем у d2-габоксадола 7,7 на 13-й минуте, в то время как d6-габоксадол- и d2-габоксадол 7,7-индуцированное начало седации было быстрее, чем у габоксадола через 15 мин. Эти данные показали, что дейтерированные формы габоксадола имеют более быстрое начало своего эффекта в головном мозге, в дополнение к более высокой эффективности вызванной активации мозга, показанной в экспериментах фармакологического картирования, при этом эффект, индуцированный d6-габоксадолом, проявляется даже быстрее, чем эффект d2-габоксадола 7,7.

ПРИМЕР 9: Картирование активации головного мозга, лежащей в основе действия кетамина как быстродействующего антидепрессанта

[0647] Традиционные антидепрессанты при однократном применении, подобранном так, чтобы соответствовать эквивалентным для человека дозам, используемым при клиническом лечении депрессии, вызывают дискретный паттерн активации головного мозга, включающий лобную кору, ядро ложа терминальной полоски (BST), центральную миндалину (ЦМ), паравентрикулярное ядро гипоталамуса (PVN), паравентрикулярное ядро таламуса (PVT) и голубое пятно (ГП) (Slattery et al., 2005; Sumner et al., 2004). Было показано, что внутривенное введение кетамина, используемого точно в субанестетических дозах, действует как очень быстрый и надежный антидепрессант с положительным терапевтическим эффектом в течение нескольких часов вместо обычных двух-трех недель, необходимых для терапевтического эффекта традиционных антидепрессантов (Artigas, 2015; Greden, 2002). Хотя эта клиническая эффективность кетамина была воспроизведена в ряде клинических исследований, механизм, с помощью которого кетамин достигает этого эффекта, остается в значительной степени гипотетическим.

[0648] Используя платформу фармакологического картирования, эффект острой однократной дозы кетамина на весь мозг был проверен при трех дозах: 1) 5 мг/кг (эквивалентная доза для человека, ЭДЧ 25 мг), которая является ниже субанестетической дозы, которая, как показано, действует как быстродействующий антидепрессант; 2) 10 мг/кг (50 мг ЭДЧ), которая сравнима с клинической дозой быстродействующего антидепрессанта, 3) 100 мг/кг, которая является анестетической дозой, как известно, не

обладающей какими-либо антидепрессантными свойствами (Gálvez et al., 2018; Lapidus et al., 2014; Lowe et al., 2020). Этот эксперимент выявил поразительную колоколообразную кривую доза-ответ, которая включала умеренную активацию при дозах 5 и 100 мг/кг, но очень сильную и широкую активацию, включающую многие области коры и срединные ядра таламуса, также как некоторые другие структуры головного мозга только при дозе 10 мг/кг (Фигура 25). Этот паттерн является не только очень надежным, но полагают, что он не соответствует никаким другим паттернам из одобренных FDA препаратов, проверенных фармакологическим картированием на сегодняшний день.

[0649] Начиная с роstralной части мозга при брегме 1,5 мм, кетамин в дозе 10 мг/кг (но не в дозе 5 или 100 мг/кг) вызывал заметную активацию передней поясной коры (ППК), прелимбической (PL) и инфралимбической (ILA) коры, также как пириформной коры (PIR) и прилежащего ядра вентрального стриатума (ACB) (Фигура 25). Двигаясь каудально, ППК и PIR продолжают демонстрировать заметную активацию кетаминотом в дозе 10 мг/кг, и аналогичная активация наблюдается для ассоциативно-висцеральной (VISC), вкусовой (GU), агранулярной инсулярной (AIp) областей коры. Латеральная перегородка (LS) и передняя часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa) также активируются. На уровне брегмы - 1,8 мм области коры продолжают демонстрировать очень широкий паттерн активации избирательно при дозе 10 мг/кг, включая ретроспленальную (РСК), моторную (МО), соматосенсорную (СС), слуховую (AUD), височную ассоциативную (Tea), периринальную (PERI) и энторинальную (ENT) кору. Кроме того, срединные ядра таламуса, включая паравентрикулярное ядро (PVT), промежуточно-дорсальное ядро (IMB), центральное медиальное ядро (СМ) и ромбовидное ядро (RH), также как корковая миндалина и центральная миндалина (ЦМ) также были активированы. Очень широкая активация коры продолжается дополнительно каудально и включает зрительную (VIS), екторинальную (ECT) TEa, AUD, PERI и ENT области коры, также как медиальный коленчатый комплекс (MG) и периакведуктальное серое вещество в мозге (PAG) и норадренергическое голубое пятно (ГП) (Фигура 25).

Пример 10: Открытие неожиданного потенциала габоксадола в качестве быстродействующего антидепрессанта и антисуицидального эффекта

[0650] Доза кетамина 10 мг/кг, которая вызывала широкую активацию в анализе фармакологического картирования, также как было показано другими исследователями, оказывает острый положительный эффект в ряде поведенческих исследований на мышах, используемых для моделирования депрессии, таких как принудительное плавание, подвешивание за хвост и выученная беспомощность. (Autry et al., 2011; Browne and Lucki, 2013). Важно отметить, что соответствующая ЭДЧ, равная 50 мг кетамина на 60 кг массы человека, находится в диапазоне доз для человека от 0,5 до 1 мг/кг, используемом для достижения быстродействующего антидепрессантного эффекта даже у резистентных к лечению пациентов и облегчения суицидальной идеации у пациентов с клинической депрессией (Domany et al., 2020; McIntyre et al., 2021; Marcantoni et al., 2020; Zhou et al., 2020; Lowe et al., 2020). Следовательно, основываясь на результатах фармакологического

картирования, можно предположить, что вышеописанный паттерн активации, индуцированный кетамин в дозе 10 мг/кг, представляет собой основанный на нейронных цепях механизм действия быстрого и значительного терапевтического эффекта кетамина при депрессии и суицидальной идеации, наблюдаемого в клиниках. Основываясь на этом предположении, авторы изобретения также могут предсказать, что другие соединения, которые вызывают сопоставимую фармакологическую карту в анализе, также должны действовать как быстродействующие антидепрессанты в клиниках.

[0651] Данное открытие продемонстрировало, что недейтерированный габоксадол в дозе 10 мг/кг вызывает активацию головного мозга, очень похожую на кетамин, что является первым свидетельством того, что габоксадол может действовать по существу как быстродействующий антидепрессант и антисуицидальный агент. Как показано на Фигуре 26, широкая корковая активация и, в меньшей степени, таламическая активация срединной линии, и активация PAG среднего мозга и ГП ствола мозга очень сходны между габоксадолом и кетамин, что позволяет предположить, что габоксадол при ЭДЧ 50 мг (60 кг человека) может иметь такую же терапевтическую эффективность, как у кетамина при лечении депрессии и суицидальной идеации.

[0652] Что еще поразительно и стоит отметить в этом раскрытии, так это то, что габоксадол и кетамин являются структурно неродственными молекулами и действуют через две совершенно разные молекулярные мишени: кетамин является антагонистом глутаматергических рецепторов NMDA-типа, которые являются важной частью возбуждающей синаптической передачи в головном мозге, тогда как габоксадол является агонистом δ -субъединицы, содержащей ГАМКергические рецепторы, которые являются важной частью тормозной синаптической передачи в головном мозге. Таким образом, открытие того, что габоксадол вызывает активацию всего мозга, совпадающую с паттерном кетамина, является совершенно неожиданным и не могло быть предсказано на основе предыдущей научной литературы или знаний. Неожиданный характер этого открытия также очевиден из того факта, что габоксадол был наиболее протестирован Лундбеком в качестве снотворного с ожиданием, что он будет действовать через целевые ингибирующие ГАМК-рецепторы для подавления возбуждения головного мозга, хотя в клинических испытаниях он не дал результатов по этому показанию. Подобным образом габоксадол был проверен в отношении его способности подавлять аномально повышенное возбуждение головного мозга при двух нарушениях развития, синдроме Ангельмана и синдроме ломкой X-хромосомы (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03697161 и NCT04106557). Таким образом, предполагаемое ингибирующее действие габоксадола является полной противоположностью существующему раскрытию вызываемого габоксадолом обширного возбуждения головного мозга.

Пример 11: Синергический эффект габоксадола и кетамина

[0653] Основываясь на этой гипотезе об общих нисходящих цепях, данные показывают, что недейтерированный габоксадол в дозе 10 мг/кг и кетамин в дозе 10 мг/кг

вызывали сопоставимые паттерны активации головного мозга. Как упоминалось выше, габоксадол и кетамин действуют через очень различные молекулярные мишени, ГАМК_A-рецепторы и NMDA-рецепторы, соответственно, и таким образом можно ожидать, что первоначально они будут включать различные сигнальные события. В то же время сходство паттернов вызванной активации позволяет предположить, что первоначальные сигнальные события, специфичные для соединения, приводят к активации общей нижестоящей цепи головного мозга.

[0654] Затем было проверено, действительно ли недейтерированный габоксадол и кетамин могут по существу синергизировать свои эффекты активации головного мозга. Как показано на **Фигуре 27А**, ни габоксадол в дозе 3 мг/кг, ни кетамин в дозе 6 мг/кг отдельно не вызывали какой-либо активации головного мозга, обнаруживаемой с помощью анализа. Однако комбинация габоксадола в дозе 3 мг/кг и кетамина в дозе 6 мг/кг вызывала отчетливую активацию ряда областей коры головного мозга; эти области также активировались каждым лекарственным средством отдельно при введении полной дозы 10 мг/кг, как описано выше. Синергический эффект также наблюдался при комбинации недейтерированного габоксадола в дозе 5 мг/кг и кетамина в дозе 5 мг/кг, как показано на **Фигуре 27В**. Эти данные показывают, что недейтерированный габоксадол и кетамин могут проявлять синергизм в своем активирующем мозг действии, предполагая, что комбинированная терапия в подпороговой дозе каждого из них (синергическая доза) является эффективной стратегией для достижения желаемого быстрого терапевтического эффекта, избегая возможные побочные эффекты, специфичные для каждого лекарственного средства.

Пример 12: Эффект габоксадола и кетамина в тесте принудительного плавания

[0655] Тест принудительного плавания является часто используемым поведенческим протоколом с хорошо отработанной терапевтической предсказуемостью для широкого спектра антидепрессантов, включая кетамин (Porsolt et al. 1977; Cryan and Mombereau 2004; Cryan et al. 2005; Lucki et al. 2001). В этом тесте мышь помещают в стакан, наполненный водой, и измеряют время, затрачиваемое на борьбу, плавание и состояние на плаву, при этом время, проведенное в состоянии на плаву, когда мышь перестает пытаться плавать, используется как поведенческий коррелят депрессии.

[0656] Чтобы проверить, проявляет ли недейтерированный габоксадол такой же поведенческий эффект, как и кетамин, сравнивали эффект однократной дозы кетамина (10 мг/кг) или недейтерированного габоксадола (10 мг/кг) на принудительное плавание через 1 час и 24 часа после доставки лекарственных средств. Как показано на **Фигуре 28**, были воспроизведены предыдущие результаты других групп, показывающие, что кетамин в этой дозе значительно снижает время, в течение которого мыши, получавшие лекарственное средство, проводили в состоянии на плаву как через 1 час, так и через 24 часа, по сравнению с контрольной группой, получавшей наполнитель (Autry et al., 2011; Browne and Lucki, 2013). Примечательно, что группа мышей, получавших габоксадол,

демонстрировала почти такой же поведенческий эффект, как и группа мышей, получавших кетамин (Фигура 28). Это подтверждает вывод из данных об активации головного мозга фармакологических карт, показанных на Фигуре 26, о том, что габоксадол (10 мг/кг) действует аналогично кетамину (10 мг/кг) и, вероятно, продемонстрирует аналогичную эффективность при лечении терапевтически резистентной депрессии и суицидальной идеации. Данные на Фигурах 13-19, также как 20-24 дополнительно подтверждают, что дейтерированный габоксадол демонстрирует более высокую эффективность при более низких дозах, чем недейтерированный габоксадол.

[0657] Таким образом, данные показали, что 1) кетамин (10 мг/кг) действует совершенно по-новому в качестве антидепрессанта, вызывая очень широкую корковую и срединную активацию таламуса, в отличие от традиционных антидепрессантов, которые вызывали гораздо более ограниченную активацию головного мозга; 2) габоксадол (10 мг/кг), несмотря на то, что он не имеет структурного сходства и действует через различные молекулярные мишени, вызывает очень похожий паттерн активации, как кетамин; 3) габоксадол и кетамин обладают синергическим эффектом активации головного мозга, 4) в соответствии с данными об активации головного мозга габоксадол также демонстрирует почти идентичный эффект в тесте принудительного плавания. Таким образом, на основании этих данных габоксадол может иметь сравнимую с кетамином эффективность при лечении психических расстройств, таких как депрессия и суицидальная идеация. Кроме того, в определенных случаях дейтерированный габоксадол демонстрирует более высокий уровень активации головного мозга в определенных областях головного мозга, чем уровень активации головного мозга, обеспечиваемый более низкими дозами недейтерированного габоксадола.

[0658] Другие модели поведения грызунов обычно используются для тестирования нейropsychиатрических модуляторов и могут использоваться для демонстрации эффекта соединений на животных. Стандартные тесты, как описано в Wang et al (2017) Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry Volume 77, 3 July 2017, Pages 99-109 <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.008>; и в Krishnan and Nestler «Animal Models of Depression: Molecular Perspectives» (in J.J. Hagan (ed.), Molecular and Functional Models in Neuropsychiatry, Current Topics in Behavioral Neurosciences 7, DOI 10.1007/7854_2010_108 ©Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2011, опубликовано в интернете 12 января 2011 года), включены в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

Пример 13: Перорально распадающаяся пленка дейтерированного габоксадола

[0659] Гидрофильный пленкообразующий агент изготовлен из привитого сополимера, имеющего пленкообразующий блок поливинилового спирта (ПВС) Kollicoat IR® (продаваемый BASF) с молекулярной массой приблизительно 45000 Да, и полиэтиленгликолевого (ПЭГ) пластификатора. Гелеобразующим агентом является Гелкарин 379 (коммерчески доступный от FMC Biopolymer), соединение семейства

каррагинанов. Kollicoat IR® вводят в 70% количества очищенной воды при перемешивании. Перемешивание продолжают до растворения Kollicoat IR®. Поскольку образуются пузырьки газа, раствор может растворяться под вакуумом или раствор может отстаиваться (его вязкость является очень низкой) до тех пор, пока газ не диспергируется. В перемешиваемый раствор вводят Твин 80 и добавляют ароматизаторы (концентрированный экстракт солодки и эфирное масло мяты перечной) и подсластитель (ацесульфам калия). Перемешивание продолжают до полного растворения всего порошка. Дейтерированный габоксадол вводят при перемешивании до его диспергирования в смеси, затем добавляют оставшуюся воду (30%). Гелкарин 379® вводят в суспензию при перемешивании, чтобы предотвратить образование агрегатов. Конечная смесь состоит из дейтерированного габоксадола 6% масс./масс., Kollicoat IR® 15% масс./масс., Гелкарина 379® 5% масс./масс., Твина 80 0,2% масс./масс., ацесульфама калия 0,05% масс./масс., ароматизаторов 1,5% масс./масс., очищенной воды в достаточном количестве. Затем смешанные аликвоты наносят на полиэфирную подложку и высушивают в сушилке для нанесения покрытий типа Lab Dryer Coater (оборудование Mathis). Поверхности с покрытием нарезают с помощью ручного пресса на секции по 6 см² и затем вручную упаковывают в герметизированные пакеты.

Пример 14: Проспективная оценка эффективности дейтерированного габоксадола у пациентов с риском суицида

[0660] Данное исследование предназначено для определения того, приведет ли дейтерированный габоксадол к улучшению одного или более симптомов риска суицида, таких как суицидальная идеация. Рандомизированное клиническое исследование перорального дейтерированного габоксадола по сравнению с интраназальным кетамином гидрохлоридом проводится у пациентов с большим депрессивным расстройством, у которых есть клинически значимая суицидальная идеация, оцениваемая по шкале для суицидальной идеации (SSI) (Beck AT, Kovacs M, Weissman A: Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. J Consult Clin Psychol 1979; 47:343-352). Первичным критерием эффективности является оценка SSI через 24 часа после введения. Другие критерии эффективности включают глобальные рейтинги депрессии, клинические рейтинги во время 6-недельного открытого последующего лечения и меры по обеспечению безопасности. В исследовании будет проверено, может ли дейтерированный габоксадол вызывать такое же или большее снижение суицидальной идеации через 24 часа по сравнению с кетамином, но без диссоциативных эффектов кетамина. Исследования адаптировано из Murrough et al. (2015) and Grunebaum et al (2017), (Grunebaum et al., 2018).

Способы

а) Участники

Подходящими пациентами являются пациенты в возрасте 18-65 лет, имеющие диагноз большого депрессивного расстройства по DSM-IV, оценку >16 по Шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D) из 17 пунктов (Hamilton, 1960) и оценку >4 по шкале SSI,

которая считается клинически значимым предельным уровнем для суицидальной идеации (Brown et al., 2000; Holi et al., 2005; Price et al., 2014). Проспективное исследование 6891 психиатрического амбулаторного пациента (Brown et al., 2000) обнаружило, что исходная оценка по шкале SSI >2 предсказывает суицид в течение до 20 лет наблюдения с поправкой на другие факторы риска. Подходящие пациенты имеют добровольную госпитализацию в стационарное исследовательское отделение, и пациенты выписываются, если они оцениваются как стабильные и не представляющие неминуемого риска для безопасности. Критерии исключения включают нестабильное медицинское или неврологическое заболевание, значительные отклонения на электрокардиограмме, беременность или лактацию, текущий психоз, злоупотребление или зависимость от габоксадола или кетамина в анамнезе, зависимость от других лекарственных средств или алкоголя в течение последних 6 месяцев, суицидальную идеацию вследствие чрезмерного употребления или отмены психоактивных веществ, предшествующее неэффективное исследование или побочную реакцию на габоксадол или кетамин, ежедневное употребление опиоидов в дозе более 20 мг оксикодона или эквивалента в течение 3 дней до инфузии, оценку <25 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса для лиц <60 лет, отсутствие способности давать согласие и недостаточное понимание английского языка. Не имеется исключений для индекса массы тела или массы. Участникам разрешается продолжать принимать стабильные дозы текущих психиатрических препаратов, за исключением того, что бензодиазепины не принимаются в течение 24 часов до инфузии. Набор осуществляется через Интернет, и рекламу в местных средствах массовой информации, и через направление к врачу. Протокол утверждается Экспертным советом медицинского учреждения, и от всех участников получено письменное информированное согласие.

б) Вмешательство

Участников случайным образом распределяют для ежедневного приема дейтерированного габоксадола гидрохлорида в исследовании с диапазоном доз, например, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг или 100 мг в день в виде пероральной капсулы или кетамина в дозе 0,5 мг/кг в 100 мл физиологического раствора, вводимого в течение 40 минут. Артериальное давление, частоту сердечных сокращений и частоту дыхания контролируют каждые 5 минут. Психиатр или психиатрическая медсестра, сертифицированная в области интенсивной терапии по поддержанию сердечной деятельности на догоспитальном этапе, проводит лечение, и анестезиолог доступен для консультации по телефону.

Исходный уровень ЭЭГ или МЭГ может быть установлен за 30 минут, предшествующих лечению пациента. ЭЭГ или МЭГ могут продолжаться на протяжении всего лечения или могут быть повторно оценены в определенные моменты времени, например, через 30, 45, 60, 90, 120, 150 или 160 минут после введения.

Если обследование пациента выявляет недостаточный ответ на лечение дейтерированным габоксадолом, наблюдаемый в течение первых 160 минут после

введения, по какой-либо причине, лечащий врач может необязательно назначить второе введение дейтерированного габоксадола. Недостаточный ответ может быть определен как увеличение плотности мощности ЭЭГ менее чем на 30% в момент времени через 160 минут после первого введения. Предпочтительно плотность мощности ЭЭГ рассчитывается в диапазоне 4,75-8,0 Гц.

В качестве альтернативы недостаточным ответом является увеличение плоскостного градиентометра МЭГ всей головы менее +3 в комбинированной дельта-, тета- и альфа-активности в момент времени через 160 минут после первого введения. Второе введение дейтерированного габоксадола проводят приблизительно через 12 часов после первого введения. Недостаточный ответ может также включать наблюдаемые клинические симптомы, свидетельствующие об отсутствии ответа.

После оценки через 24 часа участники получают оптимизированное стандартное клиническое фармакологическое лечение в течение 6 месяцев с еженедельной оценкой результатов исследований в течение первых 6 недель при неконтролируемом последующем наблюдении.

б) Результат и критерии

Оценивающими специалистами являются психологи с докторской или магистерской степенью. Диагнозы, включая злоупотребление психоактивными веществами или зависимость, ставятся с использованием Структурированных клинических интервью для DSM-IV расстройств I и II осей (SCID I и II) (First et al., 1995a, б) на еженедельной консенсусной конференции психологов-исследователей и психиатров. Суицидальная идеация вследствие чрезмерного злоупотребления психоактивными веществами оценивается по клиническому анамнезу, и прошлые исследования антидепрессантов и текущие лекарственные препараты учитываются с помощью базовой клинико-демографической формы изобретателей, в которой исследуется ряд переменных, не учитываемых другими инструментами. Видеозаписи оценок используются для еженедельного мониторинга надежности. Коэффициенты внутриклассовой корреляции для ключевых клинических рейтингов составили 0,94 для SCID I, 0,96 для HAM-D и 0,98 для SSI. Оцениваемая клиницистами SSI определяла текущую степень тяжести суицидальной идеации по 19 пунктам по шкале от 0 (наименее серьезная) до 2 (наиболее серьезная) (Beck et al., 1979). Объекты исследуют в отношении желания умереть, пассивных и активных мыслей о попытках суицида, продолжительности и частоты идеации, чувства контроля, сдерживающих факторов и подготовительного поведения к попытке (Brown et al., 2000). SSI имеет умеренно высокую внутреннюю согласованность и хорошую параллельную и дискриминантную достоверность. Ее вводят при скрининге на исходном уровне в течение 24 часов до инфузии, через 230 минут после инфузии, через 24 часа после инфузии и на 1-6 неделе наблюдения. Для краткости авторы изобретения используют «день 1» для обозначения 24-часовой оценки лечения. Симптомы депрессии оценивают с помощью шкалы HAM-D из 17 и 24 пунктов (Hamilton, 1960), Шкалы депрессии Бека (BDI) (Beck et al, 1961) и профиля состояний настроения (POMS) (McNair

et al., 1992). Тревожность измеряют с помощью 5-балльной шкалы Лайкерта, в которой пациентов просят оценить себя от 0 (полное отсутствие) до 4 (чрезвычайно тревожное). Побочные эффекты измеряют с помощью Систематической оценки событий, возникших после лечения - Общее исследование (Levine and Schooler, 1986), Шкалы диссоциативных состояний, проводимой клиницистом (CADSS; диапазон оценки 0-92) (Bremner et al., 1998) и подшкалы положительных симптомов Краткой психиатрической оценочной шкалы (BPRS), которая включает концептуальную дезорганизацию, идеи величия, галлюцинации и бред (диапазон подшкалы 0-24) (Overall and Gorham, 1962). Оценки эффективности и подшкалы положительных симптомов CADSS и BPRS (на исходном уровне, через 230 минут и через день 1) собираются оценивающими психологами, которые не присутствуют во время лечения. Введение подшкал положительных симптомов CADSS и BPRS непосредственно после лечения и оценку всех побочных эффектов выполняет врач, который наблюдает за инфузией. Через 3 и 6 месяцев участников спрашивают об использовании дейтерированного габоксадола после исследования.

д) Рандомизация и маскирование

Используется блочный рандомизированный дизайн с распределением 1:1 между лечением и размером блока, рандомизированным от 4 до 6 с равной вероятностью. Рандомизация стратифицируется по двум исходным факторам: принимает ли пациент психиатрические препараты (да/нет) и является ли исходная оценка SSI пациента <8 или >8 . Последний фактор стратификации, основанный на медианной исходной оценке SSI в предыдущем клиническом исследовании у пациентов с суицидальной депрессией (Grunebaum et al., 2012), должен повысить вероятность того, что группы лечения схожи по исходной степени тяжести SSI. Пациенты и исследовательский персонал слепы к лечению. Чтобы оценить адекватность слепого исследования, пациентов и оценивающих специалистов спрашивают в оценках 1-го дня, думали ли они, что инфузия представляет собой кетамин или дейтерированный габоксадол, или они «не имеют представления».

Ответ на лечение определяется как оценка SSI на 1-й день $>50\%$ ниже исходного уровня. Авторы изобретения определяют ремиссию более строго, когда показатель SSI $>50\%$ в 1-й день ниже исходного уровня и ниже порога приемлемости, равного 4. Уровень ремиссии улучшения определяется, чтобы гарантировать, что у группы кетамина есть все возможности для приема дейтерированного габоксадола. Пациенты без ремиссии расслеплены, и тем, кто получил кетамин, предлагается открытая инфузия дейтерированного габоксадола, обычно на следующий день. Ранее существовавшие лекарственные препараты остаются постоянными от исходного уровня до инфузии до завершения оценок 1-го дня после последней инфузии. Пациенты с ремиссией остаются слепыми и получают письмо из аптеки после завершения последующего лечения, информирующее их о рандомизированном препарате.

е) Статистический анализ

Исследование основано на двухстороннем тесте группового эффекта с альфа-

уровнем 0,05. Оценки размера эффекта, стандартные отклонения и корреляции основаны на предыдущих отчетах (Grunebaum et al., 2012) (Price et al., 2009). Запланированный размер выборки 70 человек, назначенный 1:1 для каждого лечения, предоставляет мощность исследования $>80\%$ для обнаружения 25%-го снижения оценки SSI в течение 24 часов в группе дейтерированного габоксадола и ни одного в группе кетамина. Фактический размер выборки составляет приблизительно 80. Гистограммы и остаточные графики результатов проверяются на нормальность. Сравнение групп по исходным характеристикам проводится с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера в зависимости от того, что подходит для категориальных переменных, и двухвыборочного t-критерия для непрерывных переменных. Модифицированный анализ «по намеченному лечению» включает всех рандомизированных участников, которые оцениваются по первичному критерию эффективности, оценке SSI в 1-й день ($N=80$). Первичная гипотеза проверяется с использованием модели ковариационного анализа (ANCOVA) изменения оценки SSI от исходного уровня в 1-ый день с группой лечения и исходного уровня SSI в качестве прогнозирующих параметров. Слой рандомизации (принимающие или не принимающие психиатрические препараты), по определению не связанный с группой лечения, не связан с первичным критерием эффективности ($p=0,84$) и поэтому не включен в модель.

В расчетах размера эффекта используется стандартизированный размер эффекта по Коуэну и количество, необходимое для лечения. Стандартизированный размер эффекта по Коуэну рассчитывается как разница в среднем групповом изменении, деленная на стандартное отклонение исходных значений для всей выборки. Вторичные анализы используют модели ANCOVA для проверки дифференциального изменения между группами в оценках SSI и оценках симптомов депрессии (HAM-D из 17 и 24 пунктов, BDI и POMS) от исходного уровня до 230 минут и в оценках симптомов депрессии от исходного уровня до 1-го дня.

Ответ сравнивается по лекарственному средству с использованием логистической регрессии. Линейная регрессия используется в исследовательском анализе эффектов лечения на подшкалы суицидального желания/идеации и подшкалы планирования SSI (Witte et al., 2006). Анализы посредничества проводят с использованием методики моделирования структурными уравнениями в Mplus, версия 7 (Muthén and Muthén, 1998). Парные t-критерии используются для определения того, испытывают ли участники, которым назначали кетамин, получавшие открытое лечение дейтерированным габоксадолом после 1-го дня ($N=35$), значительные последующие изменения в оценках SSI или HAM-D. Для анализа данных продольного исследования линейную регрессию со смешанными эффектами оценок SSI и HAM-D из 17 пунктов за 6-недельный период наблюдения используют для проверки значительных изменений по сравнению с исходным уровнем по всей выборке, независимо от группы лечения, поскольку 35 из 40 пациентов в группе кетамина не имеют ремиссии и получают последующую открытую инфузию дейтерированного габоксадола. Анализы безопасности включают одномерные критерии,

сравнивающие связанные с инфузией кардиореспираторные эффекты, нежелательные явления и степень тяжести положительных, диссоциативных и тревожных симптомов после инфузии между группами. Для анализов используют SAS, версия 9.4 (Институт SAS, Кэри, Северная Каролина) и SPSS, версия 23 (IBM, Армонк, Нью-Йорк).

f) Результаты

Первичный критерий эффективности: День 1 суицидальной идеации. Средняя оценка SSI в 1-ый день в группе дейтерированного габоксадола сравнивается с группой кетамина. Стандартизированный размер эффекта по Коуэну для разницы в среднем групповом изменении рассчитывается, чтобы определить, демонстрирует ли он эффект больше среднего размера эффекта. Исходный диагноз пограничного расстройства личности включен в качестве ковариаты, чтобы определить, оказывает ли это незначительный эффект на результаты.

g) Вторичные критерии эффективности

Суицидальная идеация. Определяют, является ли доля пациентов, ответивших на SSI в день 1, значительно выше в группе дейтерированного габоксадола, чем в группе кетамина. Определяют, является ли снижение суицидальной идеации через 230 минут после инфузии большим в группе дейтерированного габоксадола по сравнению с группой кетамина.

Симптомы депрессии. Определяют, демонстрируют ли общее улучшение настроения по шкале POMS на 1-й день и/или оценки по подшкале депрессии большее улучшение в группе дейтерированного габоксадола по сравнению с группой кетамина.

ПРИМЕР 15: КАРТИРОВАНИЕ АКТИВАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОСНОВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИТИЯ В ПСИХИАТРИИ

[0661] Чтобы понять механизм действия лития на весь мозг, была использована вышеупомянутая методика фармакологического картирования для картирования активации мозга, вызванной литием, в ответ на следующие дозы у мышей (мг/кг): 120, 150, 200 и 300, которые соответствуют приблизительно эквивалентным дозам для человека (мг): 600, 750, 1000 и 1500. Эти эксперименты выявили дозозависимое увеличение паттерна активации мозга, которое включало активацию нескольких областей мозга от незначительной до умеренной при дозах 120 и 150 мг/кг и значительно более обширную активацию при дозах 200 и 300 мг/кг (Фигура 29). Паттерны активации, наблюдаемые при дозе лития 120 и 150 мг/кг, включали переднюю часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa), центральную миндалину (ЦМ) и голубое пятно (ГП) (Фигура 29, два верхних ряда). Те же самые области также заметно активировались литием в дозе 200 и 300 мг/кг в дополнение к активации прелимбической (PL) и инфраламбической (ILA) коры, пириформной коры (PIR) и прилежащего ядра (ACB) при брегме 1,5 мм, вкусовой (GU), агранулярной инсулярной (AIp) коры, моторной (МО), соматосенсорной (CC), слуховой (AUD), височной ассоциативной (TEa), периринальной (PERI) и энторинальной коры, также как срединных ядер таламуса, включая паравентрикулярное ядро (PVT), интермедиодорсальное ядро (IMB), центральное

медиальное ядро (CM) и ромбовидное ядро (RH) при брегме от 0,15 до 1,8 мм, также как визуальной (VIS), екторинальной (ECT) TEa, AUD, PERI и ENT областей коры, также как медиального коленчатого комплекса (MG) коры миндалины при брегме 2,7 мм (Фигура 29, два нижних ряда).

ПРИМЕР 16: ПАТТЕРН ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛИТИЕМ АКТИВАЦИИ c-fos БЛИЗКО СООТВЕТСТВУЕТ ПАТТЕРНУ ГАМК_A-АГОНИСТА, ГАБОКСАДОЛА

[0662] Картирование эффекта лития на головной мозг мыши с использованием вышеупомянутой платформы для фармакологического картирования позволяет провести прямое сравнение паттерна активации головного мозга, вызванной литием, с паттерном других исследуемых соединений. Поразительно, но паттерн фармакологической карты, вызванный дозой лития 300 мг/кг, точно соответствовал паттерну габоксадола в дозе 20 мг/кг, включая активацию c-fos 1) широкой корковой активации, включающей двигательную (MO), вкусовую (GU), висцеральную (VISC), агранулярную инсुлярную (AI), соматосенсорную (CC), слуховую, зрительную (VIS), слуховую (AUD), прелимбическую (PL) и инфралимбическую (ILA), ретроспленальную (PCK), теменную (PTL), височную ассоциативную (TEa), екторинальную (ECT), энторинальную (ENT), периринальную (PERI), пириформную (PIR) и переднюю поясную (ППК) кору, клауструм (CLA), также как 2) подкорковой активации, включающей область CA1 гиппокампа, ядро ложа терминальной полоски (BST), центральную миндалину (ЦМ), кортикальную миндалину (КМ), базолатеральную и базомедиальную миндалины (БЛМ и БММ), медиальную миндалину (ММ), вентральное постеромедиальное ядро таламуса (ВПМ), субпарафасцикулярное ядро (СПФ), медиальный коленчатый комплекс (МК), супраколенчатое ядро (СКЯ), ядро воссоединения (RE), ромбовидное ядро (RH) и центральное медиальное ядро (CM) таламуса, паравентрикулярное гипоталамическое ядро (ПВЯ), дорсомедиальное ядро гипоталамуса (ДМЯ), туберомаммилярное ядро (ТМ), парасубталамическое ядро (ПСТЯ) и субталамическое ядро (СТЯ), парабрахияльное ядро, голубое пятно (ГП) и ядро солитарного тракта (ЯСТ) (Фигура 30).

[0663] Данное открытие тем более удивительно, что габоксадол и литий являются структурно неродственными молекулами с различными механизмами действия: габоксадол является агонистом дельта-субъединицы, содержащей ГАМК_A рецепторы, которые, как полагают, составляют внесинаптическую популяцию ингибирующих ГАМК_A-рецепторов в головном мозге, в то время как механизм действия лития в головном мозге остается недостаточно установленным, хотя несколько исследований предполагают участие в сигнальных каскадах после ингибирования киназы гликогенсинтазы 3-бета, что приводит к нейротрофическим эффектам и повышенной нейропластичности и клеточной устойчивости (Won and Kim, 2017). Таким образом, открытие того, что литий вызывает активацию всего мозга, которая соответствует паттерну, наблюдаемому с габоксадолом, является совершенно неожиданным и не могло быть предсказано на основе сообщений в научной литературе.

ПРИМЕР 17: СИНЕРГИЗМ МЕЖДУ ЛИТИЕМ И ГАБОКСАДОЛОМ В

АНАЛИЗЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО КАРТИРОВАНИЯ

[0664] Сходство фармакологических карт лития и недейтерированного габоксадола позволяет предположить, что первоначальные сигнальные события, специфичные для соединения, приводят к активации общей нижестоящей цепи мозга. В этом примере проверяли, способны ли недейтерированный габоксадол и литий действовать синергически друг с другом, две дозы каждого соединения объединяли в условиях, когда доза каждого соединения сама по себе не вызывала какой-либо острой активации головного мозга. Как показано на **Фигуре 31**, ни габоксадол в дозе 3 мг/кг, ни литий в дозе 85 мг/кг отдельно не вызывали какой-либо активации головного мозга у мышей, обнаруживаемой с помощью анализа фармакологического картирования (**Фигура 31**, два верхних ряда). Однако комбинация габоксадола в дозе 3 мг/кг и лития в дозе 85 мг/кг вызывала сильную активацию ряда областей головного мозга мыши (**Фигура 31**, нижний ряд), демонстрируя синергический эффект; эти области активировались каждым лекарственным средством отдельно при введении более высоких доз 20 мг/кг (габоксадола) и 300 мг/кг (лития), как описано выше в Примере 16.

[0665] Кроме того, этот синергизм не ограничивается самыми низкими дозами лития (<100 мг/кг) и габоксадола (<5 мг/кг), но также наблюдается в комбинациях двух соединений в более высоких дозах, таких как габоксадол в дозе 6 мг/кг и литий в дозе 150 мг/кг (**Фигура 32А**) или габоксадол в дозе 6 мг/кг и литий в дозе 200 мг/кг (**Фигура 32В**). При комбинациях более высоких доз лекарственных средств, помимо синергизма, также наблюдаются аддитивные эффекты между габоксадолом и литием. Взятые вместе, эти данные ясно демонстрируют, что литий и габоксадол могут усиливать активацию головного мозга, указывая на то, что комбинированная терапия является эффективной стратегией для достижения эффективности лития при снижении побочных эффектов, индуцированных литием. Также важно отметить, что габоксадол был протестирован в клинических исследованиях, и было обнаружено, что он не имеет значительных побочных эффектов при дозах для человека, эквивалентных дозе 6 мг/кг для мыши, использованной в текущем исследовании. Например, в начале 1980-х годов габоксадол был предметом серии экспериментальных исследований, в которых проверялась его эффективность в качестве анальгетика и анксиолитика, также как в качестве средства для лечения поздней дискинезии, болезни Гентингтона, болезни Альцгеймера и мышечной спастичности (Foster et al., 1983; Hoehn-Saric, 1983; Kasper et al., 2012; Kjaer and Nielsen, 1983; Korsgaard et al., 1982; Mohr et al., 1986; Mondrup and Pedersen, 1983). В 1990-х годах габоксадол перешел на позднюю стадию разработки для лечения бессонницы, но разработка была прекращена после того, как соединение не показало значительного влияния на засыпание и поддержание сна в трехмесячном исследовании эффективности (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00209963).

ПРИМЕР 18: СИНЕРГИЗМ ЛИТИЯ И ГАБОКСАДОЛА НА АМФЕТАМИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ МОДЕЛИ МАНИИ У ГРЫЗУНОВ

[0666] Гиперактивность, индуцированная стимулятором d-амфетамином,

использовалась в качестве терапевтического предиктивного теста на манию у грызунов, поскольку было показано, что предварительная обработка литием подавляет индуцированную амфетамином гиперлокомоцию (Berggren et al., 1978; Cappeliez and Moore, 1990; Kato et al., 2007). Синергическое действие лития и габоксадола на активацию головного мозга, наблюдаемое в описанных выше экспериментах по фармакологическому картированию, предполагает, что эти две молекулы также должны проявлять синергизм в тесте с d-амфетамином, приводя к усиленному подавлению гиперлокомоции, чем при использовании любой из молекул отдельно.

[0667] Как показано на **Фигуре 33**, в то время как предварительная обработка нестандартной дозой лития (14,1 мг/кг) не оказывала поведенческого эффекта, предварительная обработка субэффективной дозой лития 14,1 мг/кг в комбинации с дозой 3 мг/кг габоксадола имела эффект при подавлении индуцированной амфетамином гиперлокомоции, который был выше, чем у лития или габоксадола отдельно.

ПРИМЕР 19: КАРТИРОВАНИЕ СИНЕРГИЗМА МЕЖДУ D2-ГАБОКСАДОЛОМ И ЛИТИЕМ ПРИ ВЫЗЫВАНИИ АКТИВАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

[0668] Результаты, представленные в этом примере, демонстрируют, что комбинация d2-габоксадола 7,7 и лития вызывает синергетическую активацию мозга по сравнению с действием каждого соединения отдельно. Фармакологическое картирование проводили на шести мышах за эксперимент. Представленные изображения представляют собой среднее значение шести мышей.

[0669] Чтобы проверить, комбинируется ли синергически габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце с литием, авторы изобретения сравнили активацию головного мозга, вызванную d2-габоксадолом 7,7 в дозе 6 мг/кг, литием в дозе 150 мг/кг и комбинацией d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг. Как показано на **Фигурах 34-38**, эти эксперименты действительно выявили синергическую активацию между двумя соединениями в ряде областей головного мозга, включая прилежащее ядро (ACB) (**Фигура 34**), переднюю часть ядра ложа терминальной полоски (BSTa) (**Фигура 35**), вентральную область покрышки (ВОП) (**Фигура 36**) и голубое пятно (ГП) (**Фигура 37**). В этих областях активация головного мозга комбинацией d2-габоксадола 7,7 и лития была значительно выше, чем суммарный эффект активации головного мозга, вызываемый каждым соединением отдельно, что демонстрирует синергизм между d2-габоксадолом 7,7 и литием (**Фигура 38**).

[0670] Ссылаясь на **Фигуру 34**, белым цветом показаны пространственные области значимой вызванной лекарственным средством активации для А) d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг, В) лития в дозе 150 мг/кг и С) комбинации d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг. Область прилежащего ядра (ACB) выделена пунктирными линиями. Комбинация d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг, по-видимому, вызывала синергическую активацию ACB по сравнению с каждым соединением отдельно.

[0671] На Фигуре 35 белым цветом показаны пространственные области значимой вызванной лекарственным средством активации для А) d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг, В) лития в дозе 150 мг/кг и С) комбинации d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг. Область передней части ядра ложа терминальной полоски (BSTa) выделена пунктирными линиями. Комбинация d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг, по-видимому, вызывала синергическую активацию BSTa по сравнению с каждым соединением отдельно.

[0672] На Фигуре 36 белым цветом показаны пространственные области значимой вызванной лекарственным средством активации для А) d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг, В) лития в дозе 150 мг/кг и С) комбинации d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг. Область вентральной области покрышки (ВОП) выделена пунктирными линиями. Комбинация d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг, по-видимому, вызывала синергическую активацию АСВ по сравнению с каждым соединением отдельно.

[0673] На Фигуре 37 белым цветом показаны пространственные области значимой вызванной лекарственным средством активации для А) d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг, В) лития в дозе 150 мг/кг и С) комбинации d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг. Область голубого пятна (ГП) выделена пунктирной линией. Комбинация d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг, по-видимому, вызывала синергическую активацию АСВ по сравнению с каждым соединением отдельно.

[0674] На Фигуре 38 определена количественная оценка сравнений, показанных на Фигурах 34-37. Увеличение количества клеток c-fos⁺ у мышей, получавших лекарственное средство, выражено в процентах от контрольных мышей, получавших физиологический раствор, для каждой группы: d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг, лития в дозе 150 мг, d2-габоксадола 7,7 в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг, габоксадола в дозе 6 мг/кг и габоксадола в дозе 6 мг/кг и лития в дозе 150 мг/кг для (А) прилежащего ядра (АСВ), (В) передней части ядра ложа терминальной полоски (BSTa), (С) вентральной области покрышки (ВОП) и (D) периакведуктального серого вещества (РАГ). Пунктирная линия указывает на 100%-й контрольный базовый уровень. Каждая колонка комбинации d2-габоксадола 7,7+лития и габоксадола+лития включает рассчитанный аддитивный эффект суммирования (над пунктирной линией) и измеренный дополнительный синергический эффект (над сплошной линией) в процентах от контроля.

[0675] Таким образом, d2-габоксадол 7,7 предоставляет значительно более активное усиление синергизма с литием, чем, как обнаружено, с недеитерированным габоксадолом. Более сильный эффект дейтерированного габоксадола по сравнению с недеитерированным также показан в вышеприведенных Примерах. Авторы изобретения предполагают, что значительно более низкие дозы дейтерированного габоксадола могут использоваться также эффективно, как и более высокие дозы недеитерированного габоксадола, и синергизм с литием может быть выше, также как показано на Фигуре 38.

[0676] В этом раскрытии были сделаны различные ссылки, такие как патенты,

патентные заявки, патентные публикации, журналы, научные статьи, книги, документы, веб-контент и другие публикации. Все такие документы включены в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки для всех целей. Любой материал или его часть, который, как утверждается, включен в настоящее описание посредством ссылки, но который противоречит существующим определениям, заявлениям или другим материалам раскрытия, явно изложенным в настоящем описании, включается только в той мере, в какой не возникает противоречия между этим включенным материалом и материалом настоящего раскрытия. В случае противоречия конфликт должен быть разрешен в пользу настоящего раскрытия как предпочтительного раскрытия.

[0677] Специалист в данной области техники распознает или сможет установить, используя не более чем стандартные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящей заявке. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются формулой изобретения.

[0678] Хотя данное изобретение было описано с определенной степенью конкретности, следует понимать, что настоящее раскрытие было сделано только в качестве иллюстрации и что можно прибегнуть к многочисленным изменениям в деталях толкования и расположении частей, не отступая от сущности и объема изобретения.

ПРОТИВОПОСТАВЛЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

[0679] Abou-Saleh, M.T., Müller-Oerlinghausen, B., and Coppen, A.J. (2017). Lithium in the episode and suicide prophylaxis and in augmenting strategies in patients with unipolar depression. *International journal of bipolar disorders* 5, 11.

[0680] Ando, S., Koike, S., Shimodera, S., Fujito, R., Sawada, K., Terao, T., Furukawa, T.A., Sasaki, T., Inoue, S., and Asukai, N. (2017). Lithium Levels in Tap Water and the Mental Health Problems of Adolescents: An Individual-Level Cross-Sectional Survey. *The Journal of clinical psychiatry* 78, e252-e256.

[0681] Andrade Nunes, M., Araujo Viel, T., and Sousa Buck, H. (2013). Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 10, 104-107.

[0682] Artigas, F. (2015). Developments in the field of antidepressants, where do we go now? *European Neuropsychopharmacology* 25, 657-670.

[0683] Association, A.P. (2002). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision) (American Psychiatric Pub).

[0684] Autry, A.E., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E.S., Los, M.F., Cheng, P.-f., Kavalali, E.T., and Monteggia, L.M. (2011). NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 475, 91-95.

[0685] Azevedo, H., Ferreira, M., Mascarello, A., Osten, P., and Guimarães, C.R.W. (2020a). Brain-wide mapping of c-fos expression in the single prolonged stress model and the effects of pretreatment with ACH-000029 or prazosin. *Neurobiology of Stress*, 100226.

[0686] Azevedo, H., Ferreira, M., Mascarello, A., Osten, P., and Werneck Guimaraes,

C.R. (2020b). The serotonergic and alpha-1 adrenergic receptor modulator ACH-000029 ameliorates anxiety-like behavior in a post-traumatic stress disorder model. *Neuropharmacology* 164, 107912.

[0687] Baldessarini, R.J., Tondo, L., Davis, P., Pompili, M., Goodwin, F.K., and Hennen, J. (2006). Decreased risk of suicides and attempts during long- term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar disorders* 8, 625-639.

[0688] Baldessarini, R.J., Tondo, L., and Hennen, J. (2003). Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *Journal of clinical psychiatry* 64, 44-52.

[0689] Beck AT, Kovacs M, Weissman A: Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol* (1979); 47:343-352.

[0690] Beck, A., Ward, C., Mendelsohn, M., Mock, J., and Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571.

[0691] Berggren, U., Tallstedt, L., Ahlenius, S., and Engel, J. (1978). The effect of lithium on amphetamine-induced locomotor stimulation. *Psychopharmacology* 59, 41-45.
Bersani, G., Quartini, A., Zullo, D., and Iannitelli, A. (2016). Potential neuroprotective effect of lithium in bipolar patients evaluated by neuropsychological assessment: preliminary results. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 31, 19-28.

[0692] Boateng et al., *Int J Pharm.* 2010 Apr. 15; 389 (1-2):24-31.

[0693] Bremner, J.D., Krystal, J.H., Putnam, F.W., Southwick, S.M., Marmar, C., Charney, D.S., and Mazure, C.M. (1998). Measurement of dissociative states with the clinician-administered dissociative states scale (CADSS). *Journal of Traumatic Stress: Official Publication of The International Society for Traumatic Stress Studies* 11, 125-136.

[0694] Brown, G.K., Beck, A.T., Steer, R.A., and Grisham, J.R. (2000). Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: a 20-year prospective study. *Journal of consulting and clinical psychology* 68, 371.

[0695] Browne, C.A., and Lucki, I. (2013). Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Frontiers in pharmacology* 4, 161.

[0696] Cade JF *Med J Aust.* 1949; 2(10):349-52

[0697] Cappeliez, P., and Moore, E. (1990). Effects of lithium on an amphetamine animal model of bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 14, 347-358.
Carter, L., Zolezzi, M., and Lewczyk, A. (2013). An updated review of the optimal lithium dosage regimen for renal protection. *The Canadian Journal of Psychiatry* 58, 595-600.

[0698] Ciper and Bodmeier, *Int J Pharm.* 2005 Oct. 13; 303 (1-2):62-71.

[0699] Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., and Geddes, J.R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *Bmj* 346, f3646.

[0700] Cipriani, A., Pretty, H., Hawton, K., and Geddes, J.R. (2005). Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *American Journal of Psychiatry* 162, 1805-1819.

- [0701] Chaturvedi et al., *Curr Drug Deliv.* 2011 July; 8 (4):373-80.
- [0702] Cogram, Deacon et al. (2019) *Front Behav Neurosci.* 2019;13: 141.
- [0703] Cryan and Mombereau (2004) *Mol Psychiatry* Apr;9(4):326-57.
- [0704] Cryan JF, Valentino RJ, Lucki I. (2005) *Neurosci Biobehav Rev.*;29(4-5):547-69.
- [0705] Davis, J., Desmond, M., and Berk, M. (2018a). Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. *BMC nephrology* 19, 305.
- [0706] Davis, J., Desmond, M., and Berk, M. (2018b). Lithium and nephrotoxicity: Unravelling the complex pathophysiological threads of the lightest metal. *Nephrology* 23, 897-903.
- [0707] Deligiannidis, K.M., Byatt, N., and Freeman, M.P. (2014). Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *Journal of clinical psychopharmacology* 34, 244.
- [0708] Dijk et al. (2010) *J. Psychopharmacology.* 24(11) 1613-1618.
- [0709] Engber, T.M., Koury, E.J., Dennis, S.A., Miller, M.S., Contreras, P.C., and Bhat, R.V. (1998). Differential patterns of regional c-Fos induction in the rat brain by amphetamine and the novel wakefulness-promoting agent modafinil. *Neuroscience letters* 241, 95-98.
- [0710] Domany, Y., Shelton, R.C., and McCullumsmith, C.B. (2020). Ketamine for acute suicidal ideation. An emergency department intervention: A randomized, double- blind, placebo- controlled, proof- of- concept trial. *Depression and anxiety* 37, 224-233.
- [0711] First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., and Williams, J.B. (1995a). The structured clinical interview for DSM-III-R personality disorders (SCID-II). Part I: Description. *Journal of Personality disorders* 9, 83-91.
- [0712] First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., and Williams, J.B. (1995b). Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders-patient edition (SCID-I/P, Version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute 722.
- [0713] Foster, N.L., Chase, T.N., Denaro, A., Hare, T.A., and Tamminga, C.A. (1983). THIP treatment of Huntington's disease. *Neurology* 33, 637-637.
- [0714] Gálvez, V., Li, A., Huggins, C., Glue, P., Martin, D., Somogyi, A.A., Alonzo, A., Rodgers, A., Mitchell, P.B., and Loo, C.K. (2018). Repeated intranasal ketamine for treatment-resistant depression-the way to go? Results from a pilot randomised controlled trial. *Journal of Psychopharmacology* 32, 397-407.
- [0715] Gelenberg, A.J., Kane, J.M., Keller, M.B., Lavori, P., Rosenbaum, J.F., Cole, K., and Lavelle, J. (1989). Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *New England Journal of Medicine* 321, 1489-1493.
- [0716] Grandjean, E.M., and Aubry, J.-M. (2009). Lithium: updated human knowledge using an evidence- based approach. *CNS drugs* 23, 397-418.
- [0717] Greden, J.F. (2002). Unmet need: what justifies the search for a new antidepressant? *Journal of Clinical Psychiatry* 63, 3-7.

- [0718] Grunebaum, M.F., Ellis, S.P., Keilp, J.G., Moitra, V.K., Cooper, T.B., Marver, J.E., Burke, A.K., Milak, M.S., Sublette, M.E., and Oquendo, M.A. (2017). Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam- controlled randomized clinical trial. *Bipolar disorders* 19, 176-183.
- [0719] Grunebaum, M.F., Ellis, S.P., Duan, N., Burke, A.K., Oquendo, M.A., and Mann, J.J. (2012). Pilot randomized clinical trial of an SSRI vs bupropion: effects on suicidal behavior, ideation, and mood in major depression. *Neuropsychopharmacology* 37, 697-706.
- [0720] Grunebaum, M.F., Galfalvy, H.C., Choo, T.-H., Keilp, J.G., Moitra, V.K., Parris, M.S., Marver, J.E., Burke, A.K., Milak, M.S., and Sublette, M.E. (2018). Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. *American Journal of Psychiatry* 175, 327-335.
- [0721] Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23, 56.
- [0722] Herrera, D.G., and Robertson, H.A. (1996). Activation of c-fos in the brain. *Prog Neurobiol* 50, 83-107.
- [0723] Hoehn-Saric, R. (1983). Effects of THIP on chronic anxiety. *Psychopharmacology* 80, 338-341.
- [0724] Holli, M.M., Pelkonen, M., Karlsson, L., Kiviruusu, O., Ruutu, T., Heilä, H., Tuisku, V., and Marttunen, M. (2005). Psychometric properties and clinical utility of the Scale for Suicidal Ideation (SSI) in adolescents. *BMC psychiatry* 5, 1-8.
- [0725] Horton, S., Tuerk, A., Cook, D., Cook, J., and Dhurjati, P. (2012). Maximum recommended dosage of lithium for pregnant women based on a PBPK model for lithium absorption. *Advances in bioinformatics* 2012.
- [0726] Hunt SP, Pini A and Evan G (1987) Induction of c-fos-like protein in spinal cord neurons following sensory stimulation. *Nature* 13-19; 328(6131):632-4.
- [0727] Ivkovic, A., and Stern, T.A. (2014). Lithium-induced neurotoxicity: clinical presentations, pathophysiology, and treatment. *Psychosomatics* 55, 296.
- [0728] Jain, S., and Heutink, P. (2010). From single genes to gene networks: high-throughput-high- content screening for neurological disease. *Neuron* 68, 207-217.
- [0729] Judenhofer, M.S., Wehrl, H.F., Newport, D.F., Catana, C., Siegel, S.B., Becker, M., Thielscher, A., Kneilling, M., Lichy, M.P., and Eichner, M. (2008). Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nature medicine* 14, 459-465.
- [0731] Kall et al (2007) *Journal of Chromatography B*, 858 (2007) 168-176.
- [0732] Kasper, S., Ebert, B., Larsen, K., and Tonnoir, B. (2012). Combining escitalopram with gaboxadol provides no additional benefit in the treatment of patients with severe major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 15, 715-725.
- [0733] Kato, T., Kubota, M., and Kasahara, T. (2007). Animal models of bipolar disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 31, 832-842.
- [0734] Kessing, L.V., Bauer, M., Nolen, W.A., Severus, E., Goodwin, G.M., and Geddes,

J. (2018). Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic review of evidence from observational studies. *Bipolar disorders* 20, 419-431.

[0735] Kiss, A. (2018). c-Fos expression in the hypothalamic paraventricular nucleus after a single treatment with a typical haloperidol and nine atypical antipsychotics: a pilot study. *Endocrine regulations* 52, 93-100.

[0736] Kjaer, M., and Nielsen, H. (1983). The analgesic effect of the GABA- agonist THIP in patients with chronic pain of malignant origin. A phase- 1- 2 study. *British journal of clinical pharmacology* 16, 477-485.

[0737] Korsgaard, S., Casey, D.E., Gerlach, J., Hetmar, O., Kaldan, B., and Mikkelsen, L.B. (1982). The Effect of Tetrahydroisoxazopyridinol (THIP) in Tardive Dyskinesia: A New β -Aminobutyric Acid Agonist. *Archives of general psychiatry* 39, 1017-1021.

[0738] Krogsgaard-Larsen (1982) *Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals* 19(5) 689-702.

[0739] Lamey and Lewis (1990) "Buccal and Sublingual Delivery of Drugs" Ch 2 in "Routes of Drug Administration" Ed. Florence and Salole (Butterworth- Heinemann).

[0740] Lapidus, K.A., Levitch, C.F., Perez, A.M., Brallier, J.W., Parides, M.K., Soleimani, L., Feder, A., Iosifescu, D.V., Charney, D.S., and Murrough, J.W. (2014). A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biological psychiatry* 76, 970-976.

[0741] Larsen et al. (2010) *Eur J Pharm Sci.* Jan 31;39(1-3):68-75.

[0742] Levine and Schooler (1986) SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials. *Psychopharmacology bulletin* 22, 343-381.

[0743] Ljubicic, D., Letica-Crepulja, M., Vitezic, D., Bistrovic, I.L., and Ljubicic, R. (2008). Lithium treatments: single and multiple daily dosing. *The Canadian Journal of Psychiatry* 53, 323-331.

[0744] Lowe, D.J., Müller, D.J., and George, T.P. (2020). Ketamine treatment in depression: a systematic review of clinical characteristics predicting symptom improvement. *Current topics in medicinal chemistry* 20, 1398-1414.

[0745] Lucki I, Dalvi A, Mayorga AJ. (2001) *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 May;155(3):315-22.

[0746] Lundahl et al. (2011) *J Psychopharmacol* 26: 1081

[0747] Madhusudhan, B. (2014). Nonconvulsive status epilepticus and Creutzfeldt-Jakob-like EEG changes in a case of lithium toxicity. *Epilepsy & behavior case reports* 2, 203-205.

[0748] Marcantoni, W.S., Akoumba, B.S., Wassef, M., Mayrand, J., Lai, H., Richard-Devantoy, S., and Beauchamp, S. (2020). A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009-January 2019. *Journal of Affective Disorders*.

[0749] Markou, A., Chiamulera, C., Geyer, M.A., Tricklebank, M., and Steckler, T.

(2009). Removing obstacles in neuroscience drug discovery: the future path for animal models. *Neuropsychopharmacology* 34, 74-89.

[0750] McIntyre, R.S., Rosenblat, J.D., Nemeroff, C.B., Sanacora, G., Murrough, J.W., Berk, M., Brietzke, E., Dodd, S., Gorwood, P., and Ho, R. (2021). Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *American Journal of Psychiatry*, appi. ajp. 2020.20081251.

[0751] McNair, D.M., Lorr, M., and Droppleman, L.F. (1992). EdITS Manual for the Profile of Mood States (POMS) (Educational and industrial testing service).

[0752] Megarbane, B., Hanak, A.-S., and Chevillard, L. (2014). Lithium-related neurotoxicity despite serum concentrations in the therapeutic range: risk factors and diagnosis. *Shanghai archives of psychiatry* 26, 243.

[0753] Mohr, E., Bruno, G., Foster, N., Gillespie, M., Cox, C., Hare, T.A., Tamminga, C., Fedio, P., and Chase, T.N. (1986). GABA-agonist therapy for Alzheimer's disease. *Clinical neuropharmacology* 9, 257-263.

[0754] Mondrup, K., and Pedersen, E. (1983). The acute effect of the GABA- agonist, THIP, on proprioceptive and flexor reflexes in spastic patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 67, 48-54.

[0755] Murrough, J.W., Soleimani, L., DeWilde, K., Collins, K., Lapidus, K., Iacoviello, B., Lener, M., Kautz, M., Kim, J., and Stern, J. (2015). Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 45, 3571-3580.

[0756] Öhlund, L., Ott, M., Oja, S., Bergqvist, M., Lundqvist, R., Sandlund, M., Renberg, E.S., and Werneke, U. (2018). Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC psychiatry* 18, 37.

[0757] Mohr, Bruno et al. *Clin Neuropharmacol.* 1986; 9(3):257-63

[0758] Muthén, L.K., and Muthén, B.O. (1998). *Mplus user's guide* (Version 7). Los Angeles, CA: Author.

[0759] Muthukumaraswamy SD. The use of magnetoencephalography in the study of psychopharmacology (pharmaco-MEG). *J Psychopharmacol.* 2014 Sep;28(9):815-29.

[0760] Muthukumaraswamy, S. (2015). Differences between magnetoencephalographic (MEG) spectral profiles of drugs acting on GABA at synaptic and extrasynaptic sites: a study in healthy volunteers. *Neuropharmacology* 88, 155-163.

[0761] Nagar et al., *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2011; 01 (04):35-45

[0762] Nutt, D., Wilson, S., Lingford-Hughes, A., Myers, J., Papadopoulos, A., and

[0763] Overall, J.E., and Gorham, D.R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological reports* 10, 799-812.

[0764] Porsolt, R., Le Pinchon, M. & Jalfre, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266, 730-732 (1977). Price, R.B., Nock, M.K., Charney, D.S., and Mathew, S.J. (2009). Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biological psychiatry* 66, 522-526.

[0765] Price, R.B., Iosifescu, D.V., Murrough, J.W., Chang, L.C., Al Jurdi, R.K., Iqbal, S.Z., Soleimani, L., Charney, D.S., Foulkes, A.L., and Mathew, S.J. (2014). Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: A randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depression and anxiety* 31, 335-343.

[0766] Quartini, A., Iannitelli, A., and Bersani, G. (2016). Lithium: from mood stabilizer to putative cognitive enhancer. *Neural regeneration research* 11, 1234.

[0767] Rej, S., Beaulieu, S., Segal, M., Low, N.C., Mucsi, I., Holcroft, C., Shulman, K., and Looper, K.J. (2014). Lithium dosing and serum concentrations across the age spectrum: from early adulthood to the tenth decade of life. *Drugs & aging* 31, 911-916.

[0768] Renier, N., Adams, E.L., Kirst, C., Wu, Z., Azevedo, R., Kohl, J., Autry, A.E., Kadiri, L., Umadevi Venkataraju, K., Zhou, Y., et al. (2016). Mapping of Brain Activity by Automated Volume Analysis of Immediate Early Genes. *Cell* 165, 1789-1802.

[0769] Roberts, E., Cipriani, A., Geddes, J.R., Nierenberg, A.A., and Young, A.H. (2017). The evidence for lithium in suicide prevention. *The British Journal of Psychiatry* 211, 396-396.

[0770] Rybakowski, J.K., and Suwalska, A. (2010). Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 13, 617- 622.

[0771] Salminen, O., Lahtinen, S., and Ahtee, L. (1996). Expression of Fos protein in various rat brain areas following acute nicotine and diazepam. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 54, 241- 248.

[0772] Sani, G., Perugi, G., and Tondo, L. (2017). Treatment of bipolar disorder in a lifetime perspective: is lithium still the best choice? *Clinical drug investigation* 37, 713-727.

[0773] Schou, M., Amdisen, A., and Trap-Jensen, J. (1968). Lithium poisoning. *American Journal of Psychiatry* 125, 520-527.

[0774] Scott, J., Geoffroy, P.A., Sportiche, S., Brichant-Petit-Jean, C., Gard, S., Kahn, J.-P., Azorin, J.- M., Henry, C., Etain, B., and Bellivier, F. (2017). Cross-validation of clinical characteristics and treatment patterns associated with phenotypes for lithium response defined by the Alda scale. *Journal of affective disorders* 208, 62-67.

[0775] Semba, J.I., Sakai, M., Miyoshi, R., Mataga, N., Fukamauchi, F., and Kito, S. (1996). Differential expression of c-fos mRNA in rat prefrontal cortex, striatum, N. accumbens and lateral septum after typical and atypical antipsychotics: an in situ hybridization study. *Neurochem Int* 29, 435-442.

[0776] Sechzer, J.A., Lieberman, K.W., Alexander, G.J., Weidman, D., and Stokes, P.E. (1986). Aberrant parenting and delayed offspring development in rats exposed to lithium. *Biological psychiatry* 21, 1258-1266

[0777] Severus, E., Taylor, M.J., Sauer, C., Pfennig, A., Ritter, P., Bauer, M., and Geddes, J.R. (2014). Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *International journal of bipolar disorders* 2, 15.

[0778] Shepard et al., *Suicide Life Threat Behav.* (2016) 46(3):352-62.).

[0779] Singh, L.K., Nizamie, S.H., Akhtar, S., and Praharaj, S.K. (2011). Improving tolerability of lithium with a once-daily dosing schedule. *American journal of therapeutics* 18, 288-291.

[0780] Slattery, D.A., Morrow, J.A., Hudson, A.L., Hill, D.R., Nutt, D.J., and Henry, B. (2005). Comparison of alterations in c-fos and Egr-1 (zif268) expression throughout the rat brain following acute administration of different classes of antidepressant compounds. *Neuropsychopharmacology* 30, 1278.

[0781] Sumner, B.E., Cruise, L.A., Slattery, D.A., Hill, D.R., Shahid, M., and Henry, B. (2004). Testing the validity of c-fos expression profiling to aid the therapeutic classification of psychoactive drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 171, 306-321.

[0782] Tiihonen, J., Lahtenvuo, M., Hoti, F., Vattulainen, P., Taipale, H., and Tanskanen, A. (2016). Real-World Effectiveness of Pharmacological Treatments in Severe Unipolar Depression in a Nationwide Cohort of 123,712 Patients. *American College of Neuropsychopharmacology: Hollywood, FL*.

[0783] Toffol, E., Hättönen, T., Tanskanen, A., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Joffe, G., Tiihonen, J., Haukka, J., and Partonen, T. (2015). Lithium is associated with decrease in all-cause and suicide mortality in high-risk bipolar patients: a nationwide registry-based prospective cohort study. *Journal of affective disorders* 183, 159-165.

[0784] Vita, A., De Peri, L., and Sacchetti, E. (2015). Lithium in drinking water and suicide prevention: a review of the evidence. *International clinical psychopharmacology* 30, 1-5.

[0785] Wang et al (2017) *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* Volume 77, 3 July 2017, Pages 99-109 <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.008> ; and by Krishnan and Nestler “Animal Models of Depression: Molecular Perspectives” (in J.J. Hagan (ed.), *Molecular and Functional Models in Neuropsychiatry*, Current Topics in Behavioral Neurosciences 7, DOI 10.1007/7854_2010_108 ©Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2011, published online 12 January 2011)

[0786] Wesseloo, R., Wierdsma, A.I., van Kamp, I.L., Munk-Olsen, T., Hoogendijk, W.J., Kushner, S.A., and Bergink, V. (2017). Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. *The British Journal of Psychiatry* 211, 31-36.

[0787] Wheatly and Keay (2007) *Journal of Organic Chemistry*, 72(19), 7253-7259.

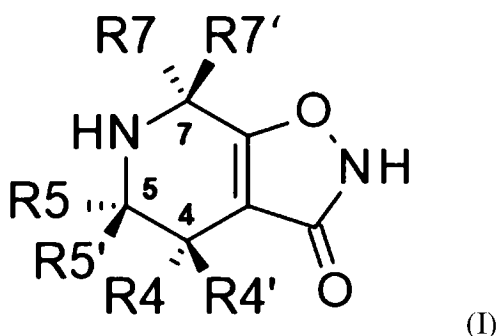
[0788] Witte, T.K., Joiner Jr, T.E., Brown, G.K., Beck, A.T., Beckman, A., Duberstein, P., and Conwell, Y. (2006). Factors of suicide ideation and their relation to clinical and other indicators in older adults. *Journal of affective disorders* 94, 165-172.

[0789] Won, E., and Kim, Y.-K. (2017). An oldie but goodie: lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *International journal of molecular sciences* 18, 2679.

[0790] Zhou, Y., Liu, W., Zheng, W., Wang, C., Zhan, Y., Lan, X., Zhang, B., Zhang, C., and Ning, Y. (2020). Predictors of response to repeated ketamine infusions in depression with suicidal ideation: an ROC curve analysis. *Journal of affective disorders* 264, 263-27.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце Формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль,

в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D и

в которой, по меньшей мере, один из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляет собой D.

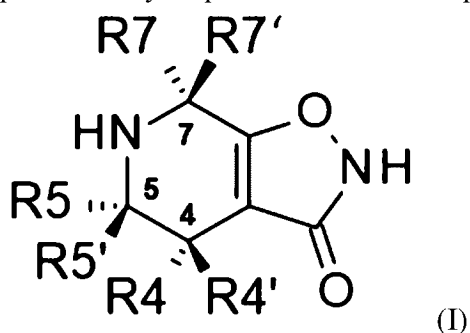
2. Соединение по п.1, в котором процентное включение дейтерия составляет, по меньшей мере, 1%.

3. Соединение по п.1, в котором если ни один из R4, R4', R5 и R5' не представляет собой H, то R7 и R7' не представляют собой оба D.

4. Соединение по п.1, в котором если все из R4, R4', R5 и R5' представляют собой D, то, по меньшей мере, один из R7 и R7' представляет собой D.

5. Соединение по п.1 или 2, в котором все из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D.

6. Композиция, содержащая одно или более соединений габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце Формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль,

в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D

и в которой, по меньшей мере, 1% соединений имеют D в одном или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7', в которой необязательно, по меньшей мере, 1% соединений имеют D во всех из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

7. Композиция по п.6, в которой, по меньшей мере, 10% соединений имеют D в одном или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

8. Композиция по п.6, в которой, по меньшей мере, 10% соединений имеют D в трех или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

9. Композиция по п.6, в которой, по меньшей мере, 10% соединений имеют D в пяти или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

10. Композиция по п.6, в которой, по меньшей мере, 70% соединений имеют D в пяти или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

11. Композиция по п.6, в которой, по меньшей мере, 90% соединений имеют D в пяти или более из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

12. Композиция по п.6, в которой, по меньшей мере, 75% соединений имеют D во всех из R4, R4', R5, R5', R7 и R7'.

13. Композиция по п.6, содержащая, по меньшей мере, два различных соединения Формулы I.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Фармацевтическая композиция по п.14, которая представляет собой пероральную дозированную форму.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, которая представляет собой таблетку.

17. Фармацевтическая композиция по п.15, в которой пероральная лекарственная форма представляет собой перорально распадающуюся форму.

18. Фармацевтическая композиция по п.14, содержащая от приблизительно 1 мг до приблизительно 300 мг соединения.

19. Фармацевтическая композиция по п.14, содержащая от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг соединения.

20. Фармацевтическая композиция по п.14, содержащая приблизительно 50 мг, приблизительно 75 мг или приблизительно 100 мг соединения.

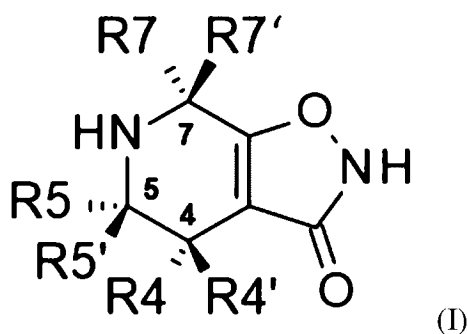
21. Фармацевтическая композиция по п.14, содержащая от приблизительно 25 мг до приблизительно 50 мг соединения.

22. Фармацевтическая композиция по п.14, содержащая от приблизительно 10 мг до приблизительно 30 мг соединения.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая (а) соединение по любому одному из пп.1 или 6; (b) по меньшей мере, одно другое соединение, выбранное из группы, состоящей из лития, кетамина, AXS-05 (фиксированной комбинации декстрометорфана и бупропиона), SAGE-217, аллопрегнанолона, ганаксолон, альфадолон, альфаксолон, гидроксидон, минаксолон, прегнанолон, ренанолон, AV-101 (L-4-хлоркинурины), рапастинел (GLYX-13), MGS0039, LY-341495, MK-801 (дизоцилпина), Ro 25-6981, рилленемдаза (CERC-301, MK-0657), апимостинел (NRX-1074), ланицемин (AZD6765), тракопродила (CP-101606), (2R,6R)-гидроксиноркетамин, декогулант (INN) (RG1578, RO4995819), мемантин, тиагабин, клозапин и этилового эфира [2-амино-4-(2,4,6-триметилбензиламино)фенил]карбаминовой кислоты (AA29504); и (с) фармацевтически приемлемый носитель.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, в которой, по меньшей мере, одно другое соединение представляет собой литий.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений
Формулы I

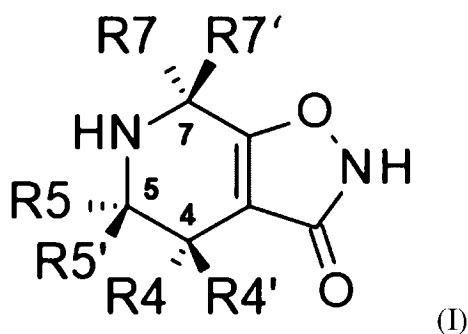


или его фармацевтически приемлемую соль,
в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D
и в которой все из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D, по меньшей
мере, в 75% соединений.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, в которой, по меньшей мере, 95% от
общего количества всех положений R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D.

27. Фармацевтическая композиция по п.25, в которой не более приблизительно
20% соединений представляют собой d5-габоксадол.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений
Формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль,
в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D
и в которой 3 или более положений R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой
D не менее чем приблизительно в 10% соединений.

29. Фармацевтическая композиция по п.28, в которой 3 или более положений R4,
R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D не менее чем приблизительно в 50%
соединений.

30. Фармацевтическая композиция по п.28, в которой 3 или более положений R4,
R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D не менее чем приблизительно в 70%
соединений.

31. Фармацевтическая композиция по п.28, в которой 3 или более положений R4,
R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой D не менее чем приблизительно в 95%
соединений.

32. Способ получения d6-габоксадола, включающий:

(а) обработку 3-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты оксидом дейтерия в условиях каталитического гидрирования с получением 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты;

(b) обработку 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты из стадии (а) выше метилирующим агентом с получением метил-2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоксилата;

(с) обработку метил-2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоксилата из стадии (b) выше гидрохлоридом гидроксиламина с получением 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбогидроксамовой кислоты;

(d) обработку 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбогидроксамовой кислоты из стадии (с) выше активирующим агентом с получением 4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-она;

(е) обработку 4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-она из стадии (d) выше бромлирующим агентом с получением 6-бензил-4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-6-ия-3-ола бромида;

(f) обработку 6-бензил-4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-6-ия-3-ола бромида из стадии (е) выше восстанавливающим агентом с получением 6-бензил-4,4,5,5,7,7-гексадейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-ола и

(g) снятие защиты с 6-бензил-4,4,5,5,7,7-гексадейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-ола из стадии (f) выше для удаления бензильной группы с получением d6-габоксадола.

33. Способ по п.32, включающий:

(а) обработку 3-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты оксидом дейтерия в присутствии Pt/C и/или Pd/C и газообразного водорода при температуре выше 100°C с получением 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты;

(b) обработку 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоновой кислоты из стадии (а) выше метанолом и серной кислотой при температуре нагревания с обратным холодильником с получением метил-2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоксилата;

(с) обработку метил-2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбоксилата из стадии (b) выше хлоридом гидроксиламина и водным раствором гидроксида натрия с получением 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбогидроксамовой кислоты;

(d) обработку 2,3,6-тридейтеро-5-гидроксипиридин-4-карбогидроксамовой кислоты из стадии (с) выше тионилхлоридом с получением 4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-она;

(е) обработку 4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-она из стадии (d) выше бензилбромидом с получением 6-бензил-4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-6-ия-3-ола бромида;

(f) обработку 6-бензил-4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-6-ия-3-ола бромида из стадии (е) выше дейтерированным боргидридом натрия (NaBD₄) в смеси

дейтерированного этанола и/или оксида дейтерия с получением 6-бензил-4,4,5,5,7,7-гексадейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-ола и

(g) обработку 6-бензил-4,4,5,5,7,7-гексадейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-ола из стадии (f) выше (i) метилхлорформиатом в присутствии неорганического основания с последующей обработкой бромистоводородной кислотой или (ii) дейтерированной бромистоводородной кислотой с получением d6-габоксадола.

34. Продукт способа по п.32 или 33.

35. Соединение 4,5,7-тридейтероизоксазоло[5,4-с]пиридин-3-она.

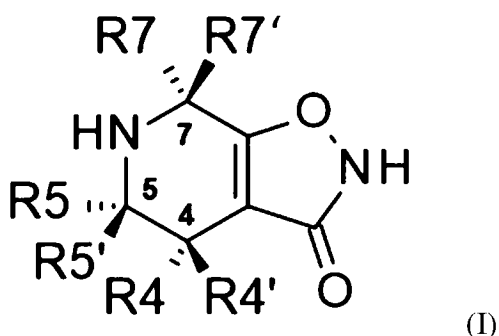
36. Применение фармацевтической композиции по п.14 для лечения психического расстройства.

37. Применение соединения по п.1 при изготовлении лекарственного препарата.

38. Применение соединения по п.1 при изготовлении лекарственного препарата для применения при лечении психического расстройства.

39. Применение комбинации габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце и лития или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений при изготовлении лекарственного препарата для лечения психического расстройства.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце Формулы I



или его фармацевтически приемлемую соль,

в которой R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляют собой независимо H или D и

в которой, по меньшей мере, один из R4, R4', R5, R5', R7 и R7' представляет собой D;

и (b) литий или фармацевтически приемлемую соль лития.

41. Фармацевтическая композиция по п.40, в которой габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце присутствует в фармацевтической композиции в количестве, которое составляет приблизительно две трети или менее от дозы недейтерированного габоксадола, необходимой для достижения эквивалентного эффекта.

42. Фармацевтическая композиция по п.40, в которой литий присутствует в фармацевтической композиции в количестве, которое представляет собой нестандартную суточную дозу лития.

43. Фармацевтическая композиция по п.42, в которой нестандартная доза лития при ежедневном введении объекту, нуждающемуся в таком лечении, является ниже

рекомендуемой с медицинской точки зрения дозы для лечения психических расстройств, включая биполярное расстройство, депрессию, терапевтически резистентную депрессию, суицидальное поведение.

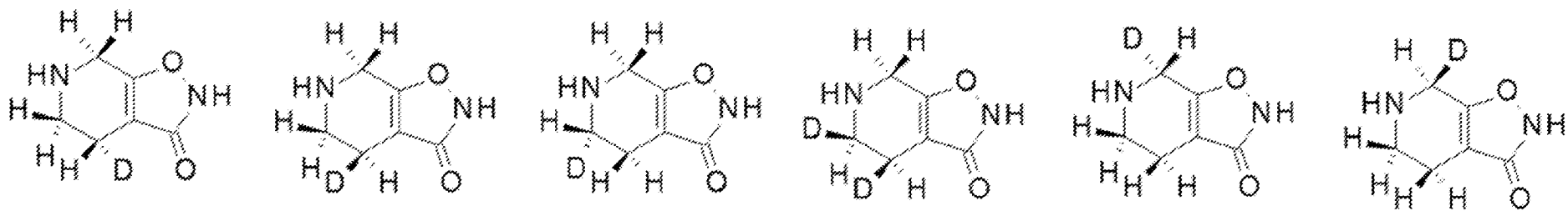
44. Фармацевтическая композиция по п.41, в которой доза габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце составляет приблизительно одну треть или менее от количества недейтерированного габоксадола, необходимого для достижения эквивалентного эффекта.

45. Фармацевтическая композиция по п.40, в которой фармацевтическая композиция находится в форме однократной единицы дозы, имеющей отдельные отсеки для лития и габоксадола с дейтерированным углеродом в кольце или фармацевтически приемлемой соли одного или обоих их соединений.

46. Фармацевтическая композиция по любому одному из пп.40-45, в которой габоксадол с дейтерированным углеродом в кольце представляет собой d6-габоксадол.

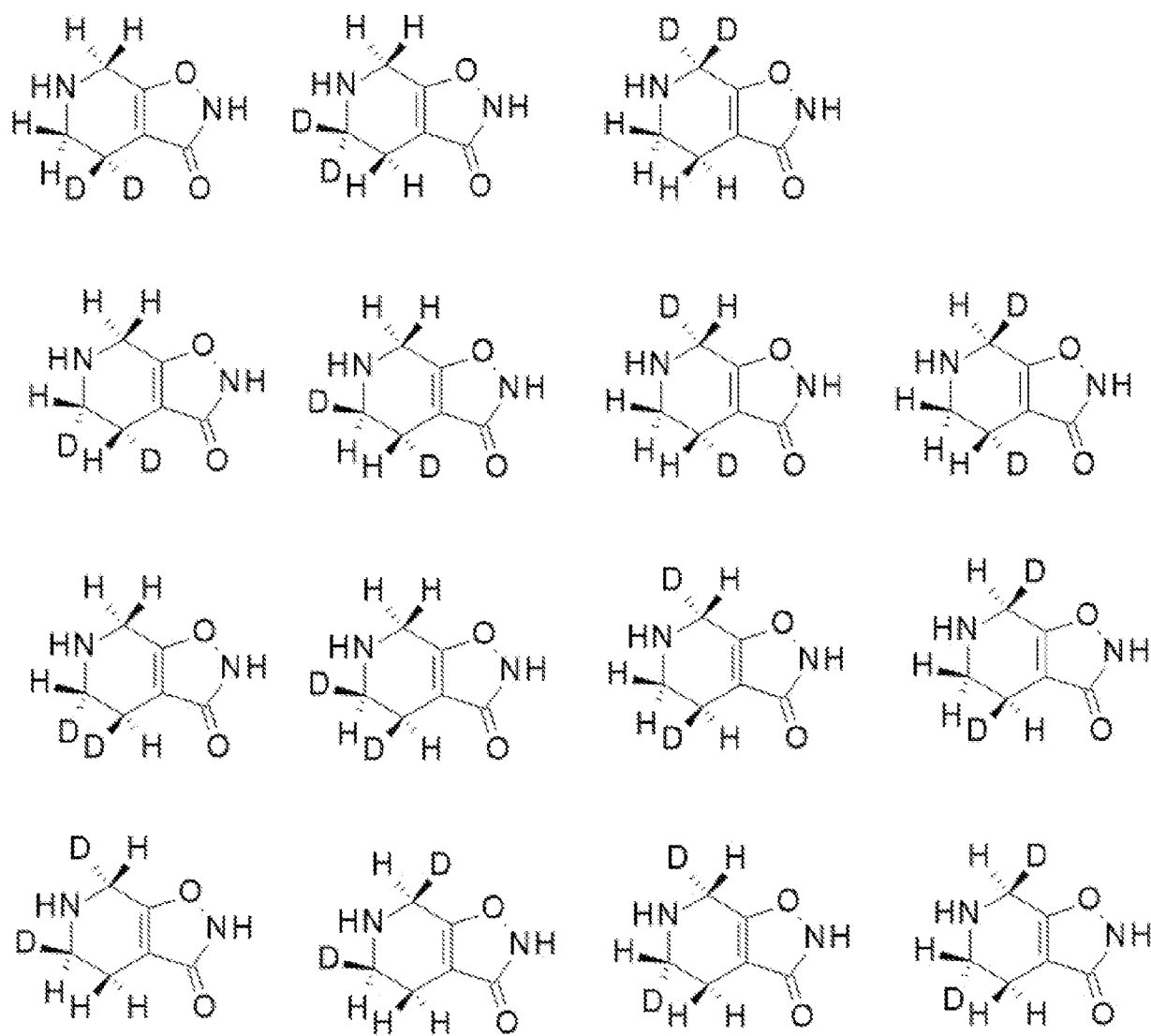
47. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому одному из пп.40-46.

По доверенности

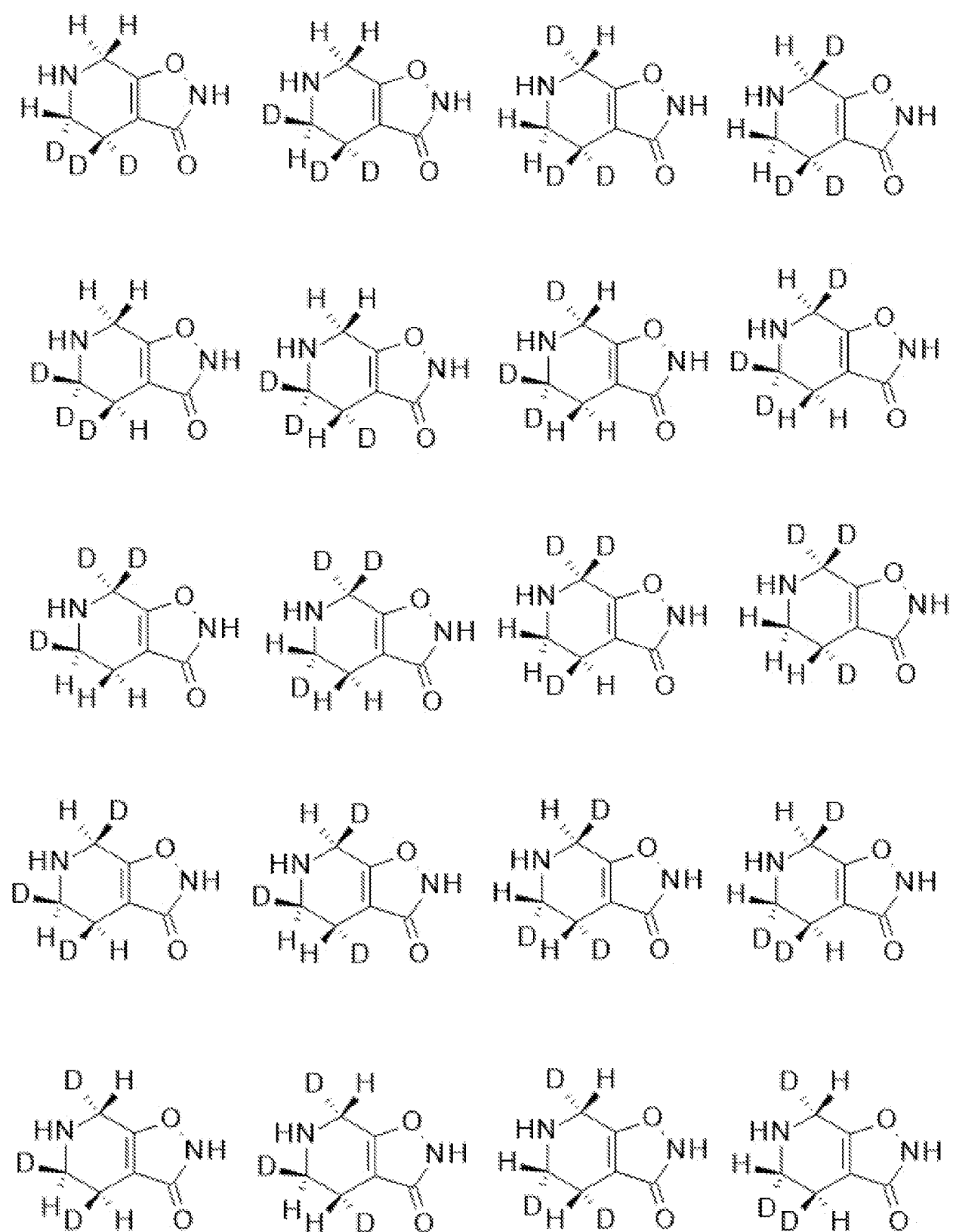


ФИГ. 1А

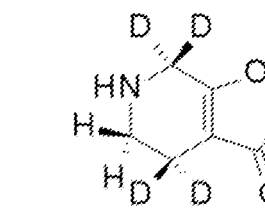
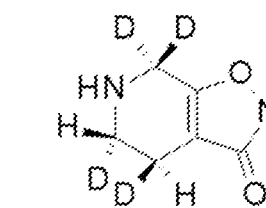
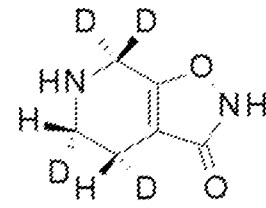
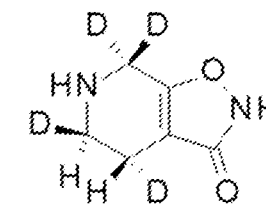
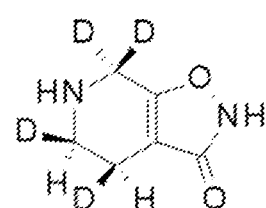
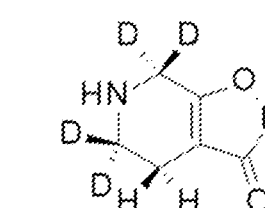
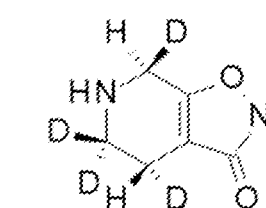
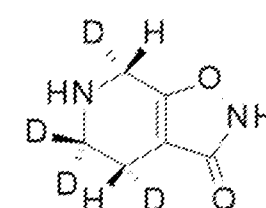
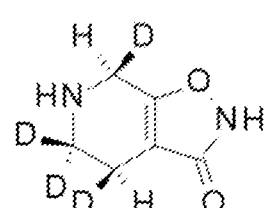
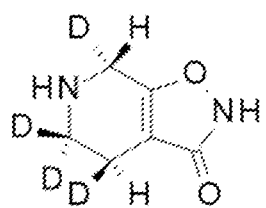
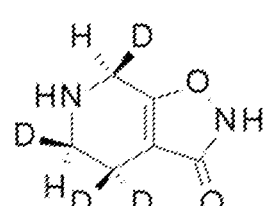
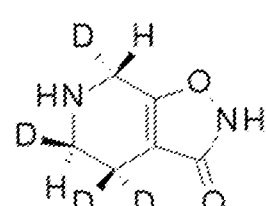
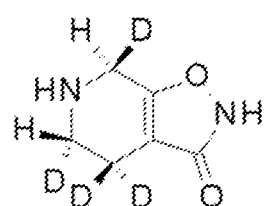
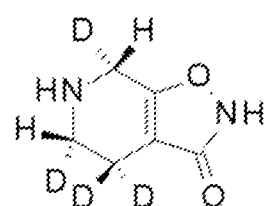
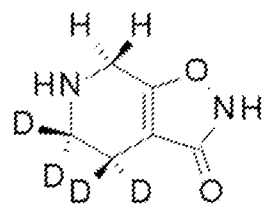
1/44



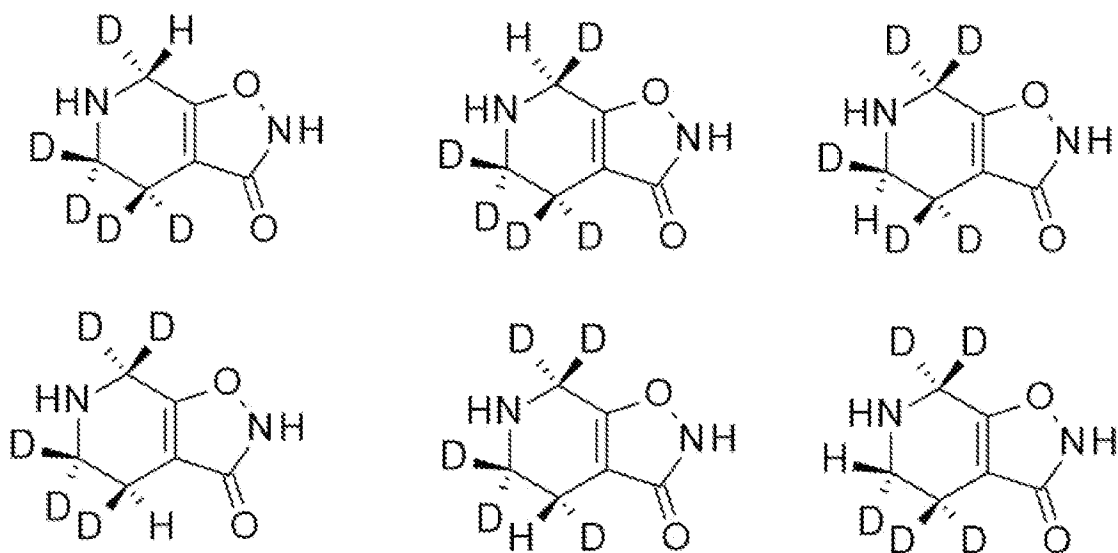
ФИГ. 1В



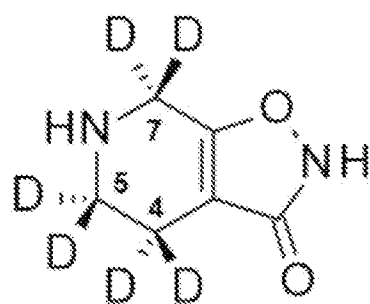
ФИГ. 1С



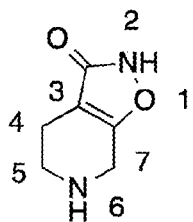
ФИГ. 1D



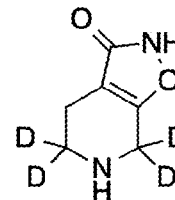
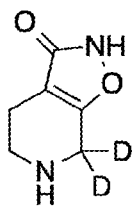
ФИГ. 1Е



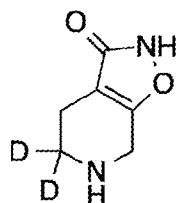
ФИГ. 1F



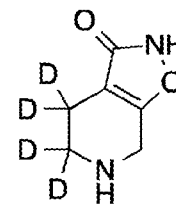
4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2H)-он-7,7-d₂



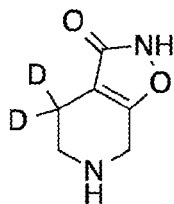
4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2H)-он-5,5,7,7-d₄



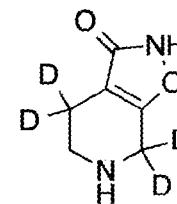
4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2H)-он-5,5-d₂



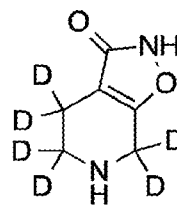
4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2H)-он-4,4,5,5-d₄



4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2H)-он-4,4-d₂

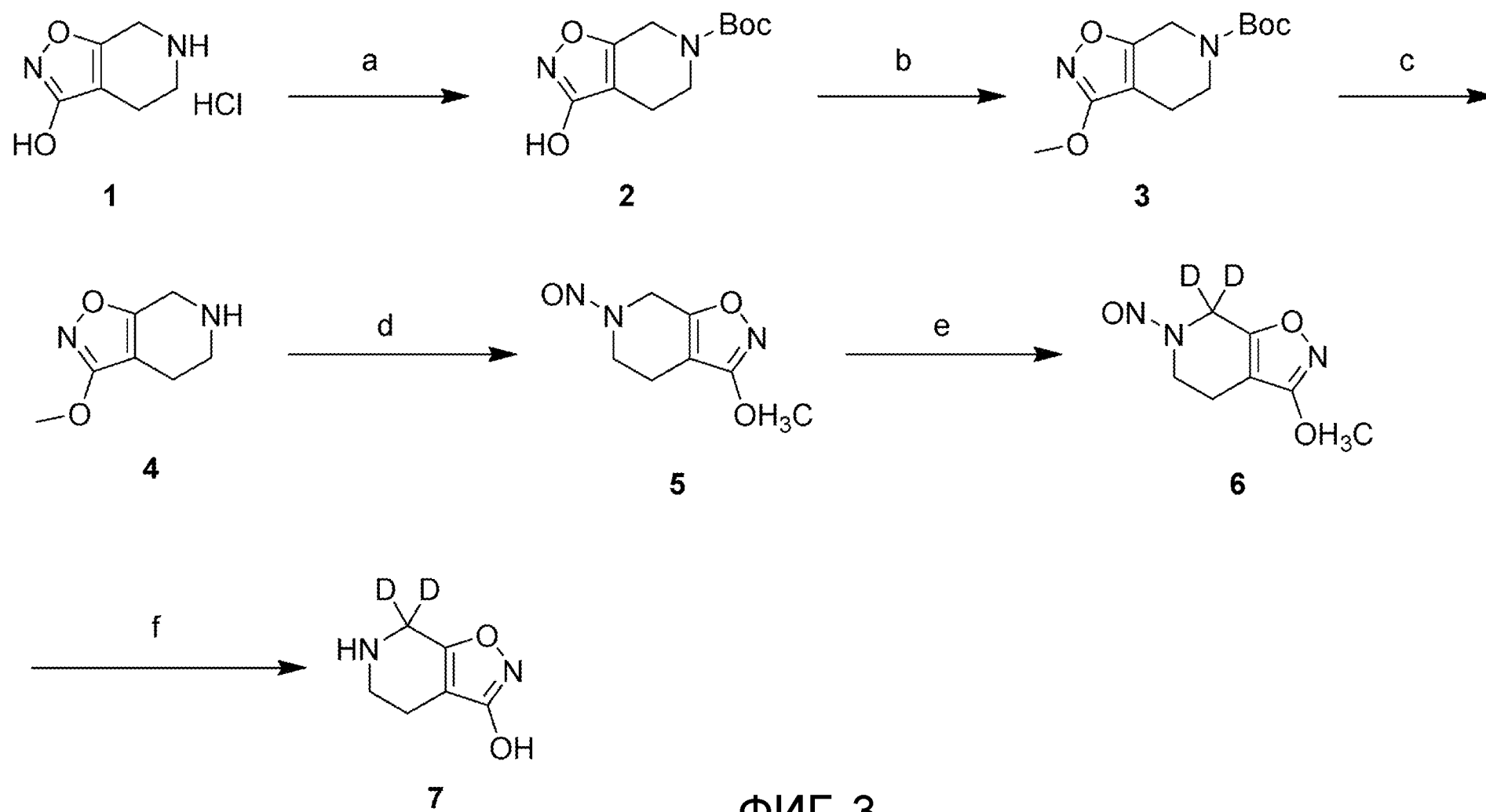


4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2H)-он-4,4,7,7-d₄



4,5,6,7-тетрагидроизоксазоло(5,4-с)пиридин-3(2H)-он-4,4,5,5,7,7-d₆

ФИГ. 2



7/44

ФИГ. 3

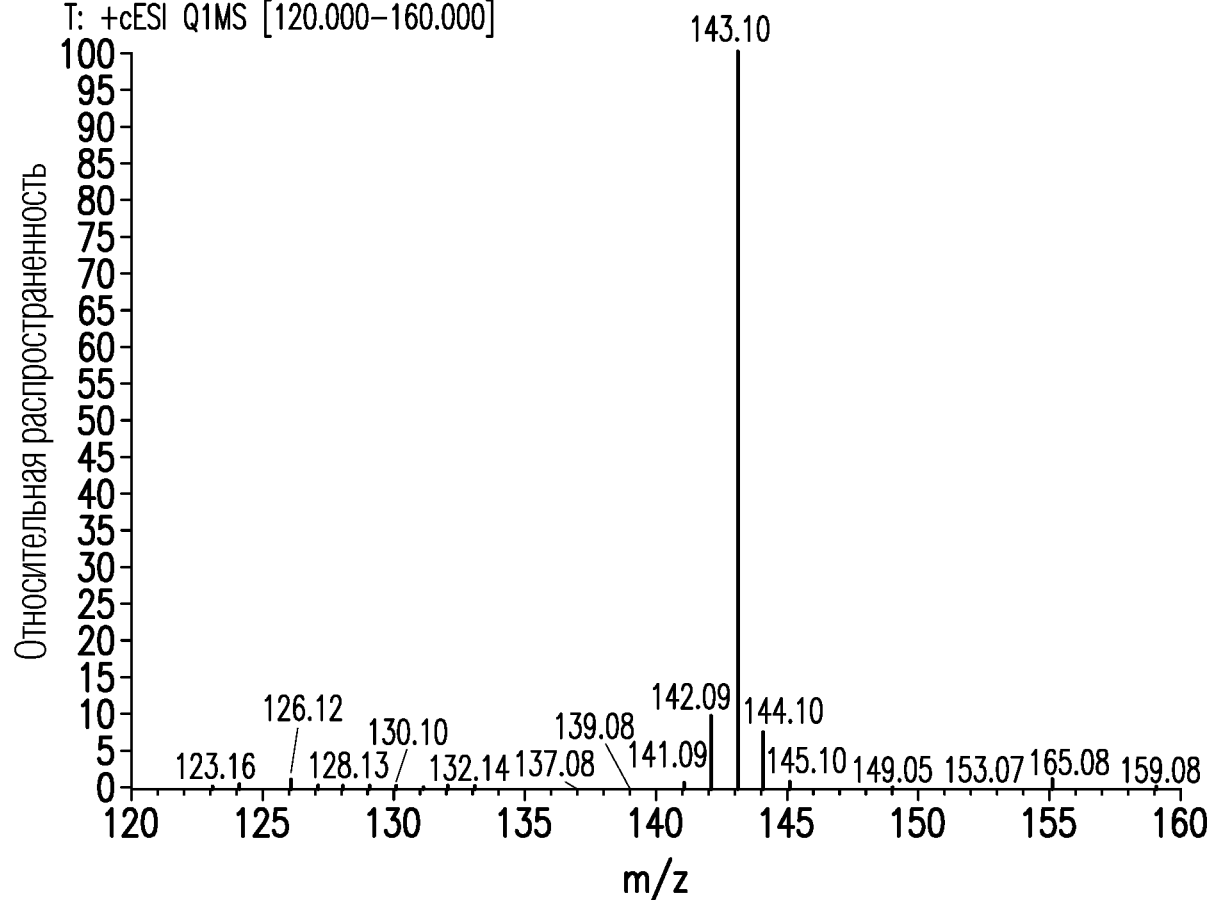
Идентификация заявителя	Исследуемые показатели	Результат исследования	Способы исследования	Примечание
D2-THIP	Распространенность изотипа	91.35% d2 габоксадол	ESI-MS, SCAN, ESI(+)	/

Название образца: D2-THIP

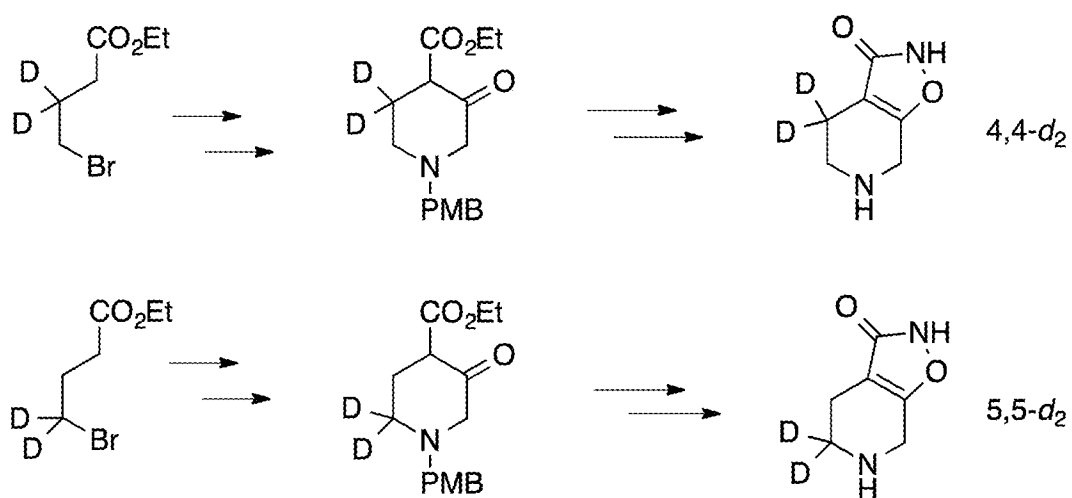
Режим сканирования: Full Scan Полярность: ESI+

Y2-SCAN2 #5-254 RT: 0.04-2.26 AV: 250 NL: 1.19E8

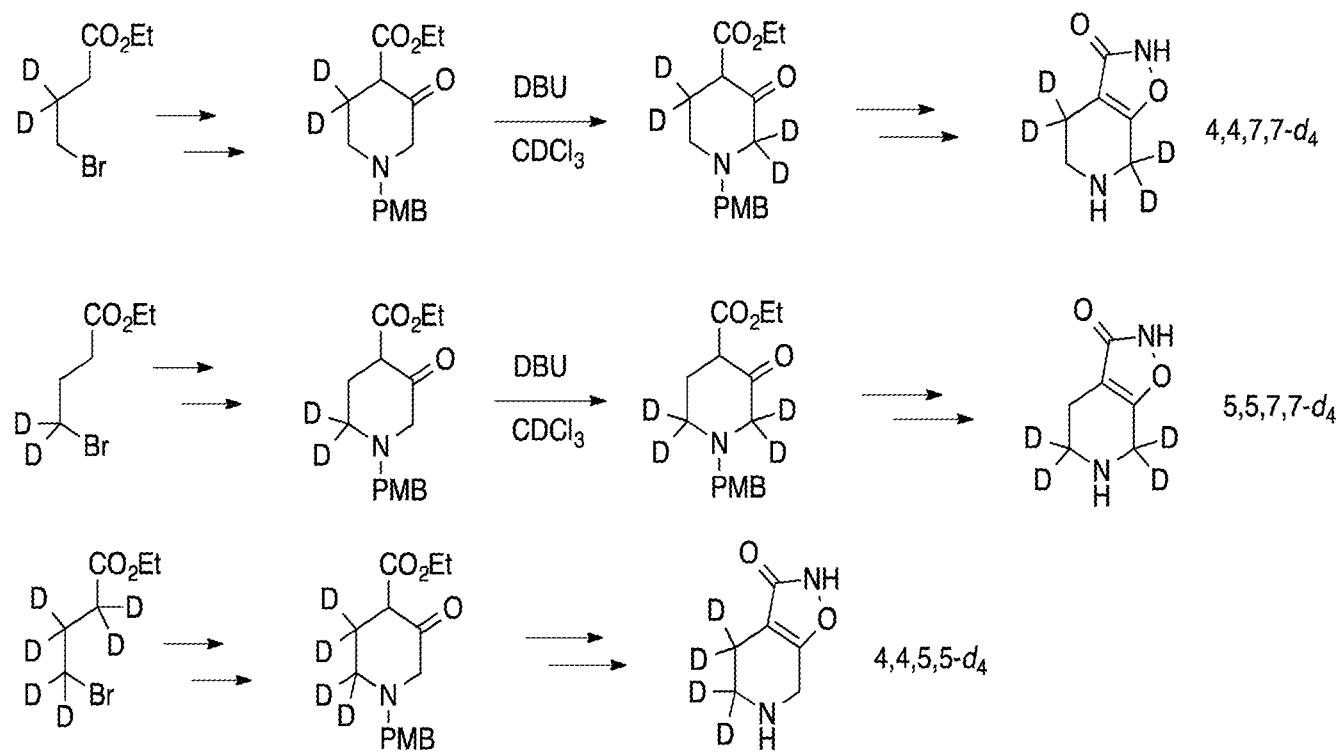
T: +cESI Q1MS [120.000-160.000]



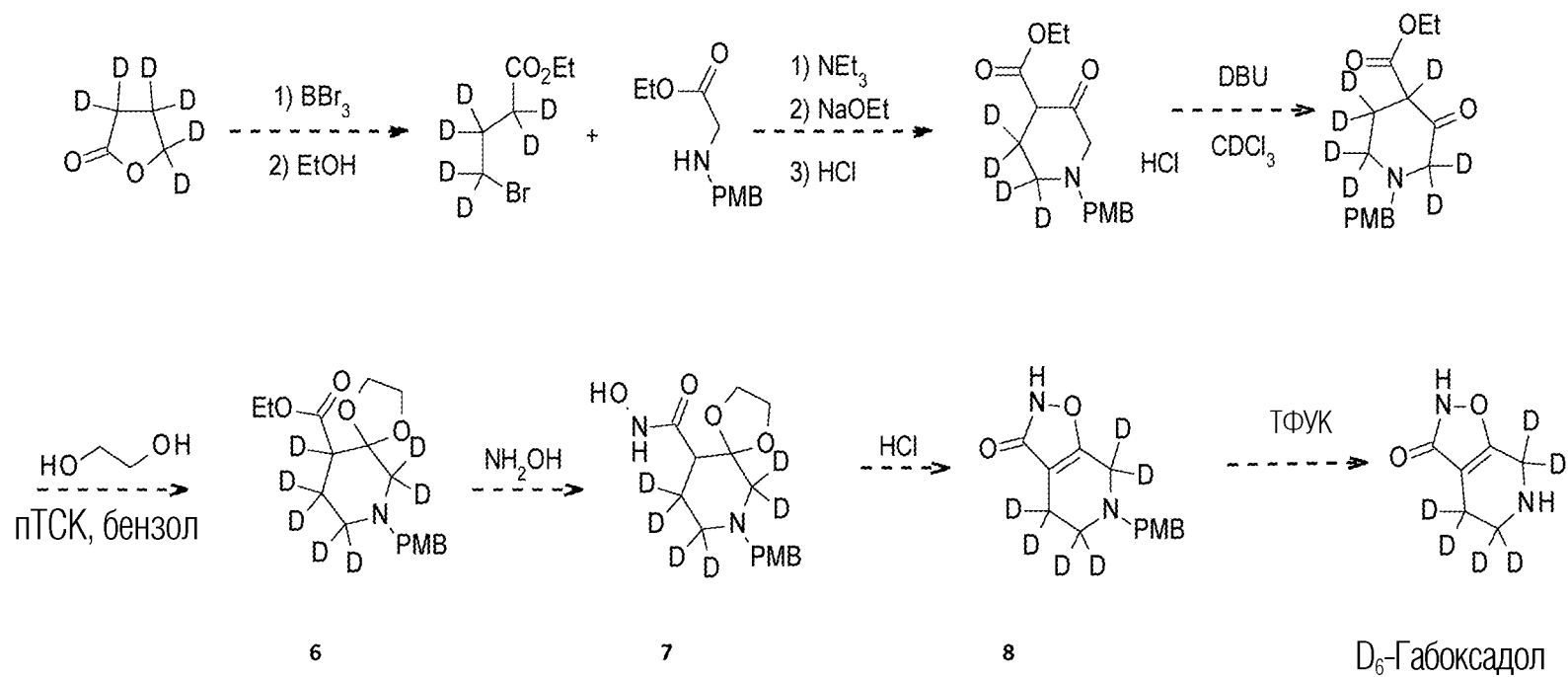
ФИГ. 4



ФИГ. 5

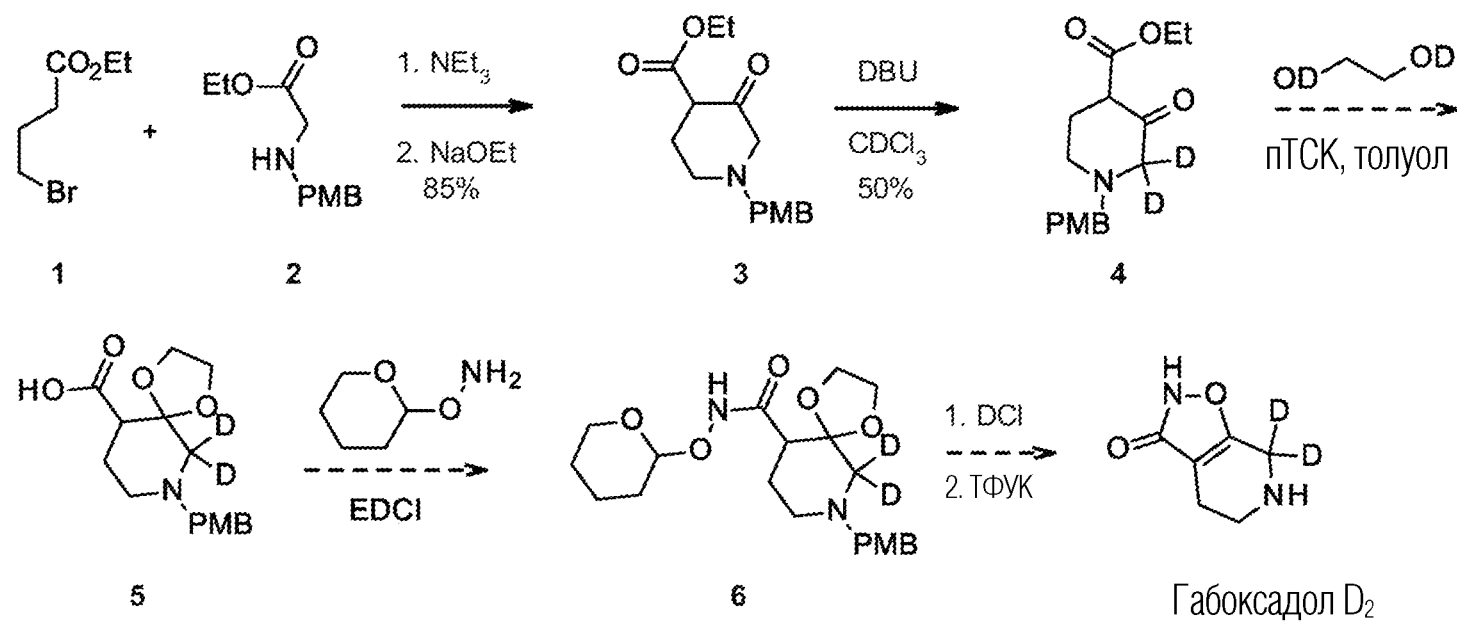


ФИГ. 6



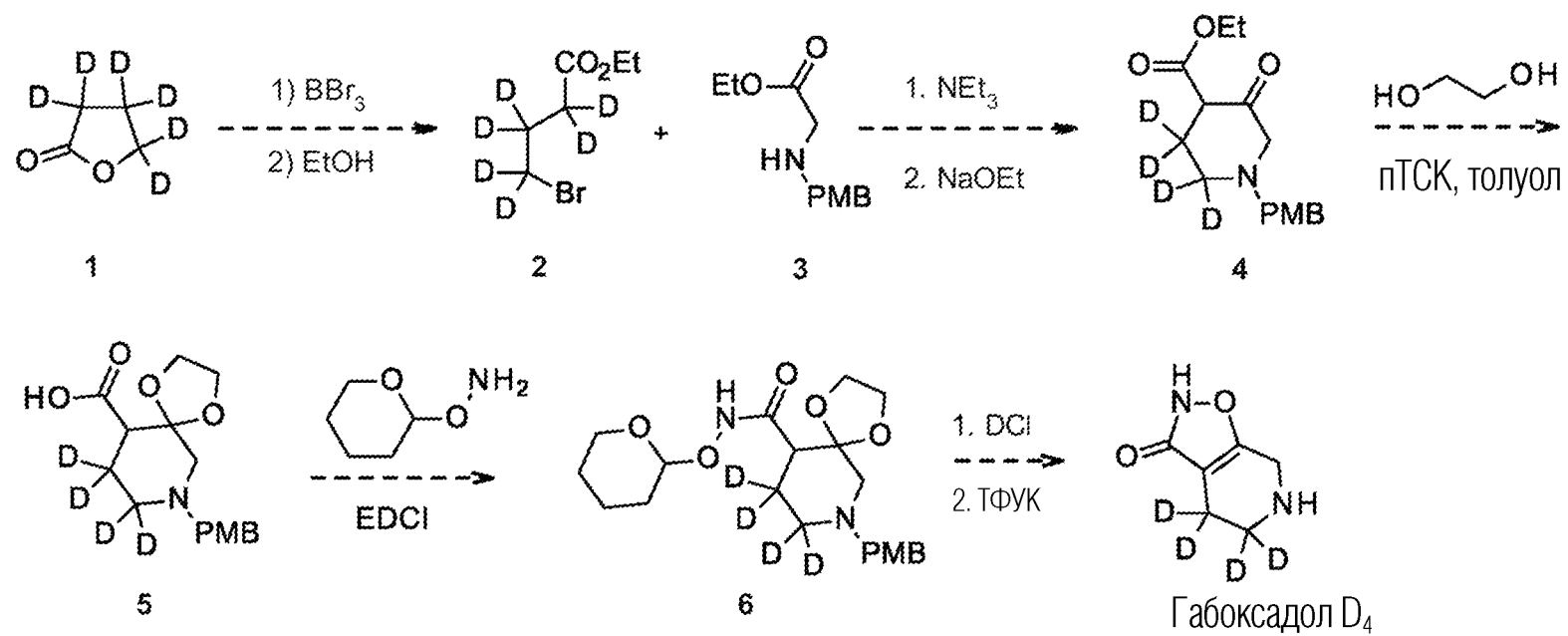
ФИГ. 7

Синтез габоксадола-d2



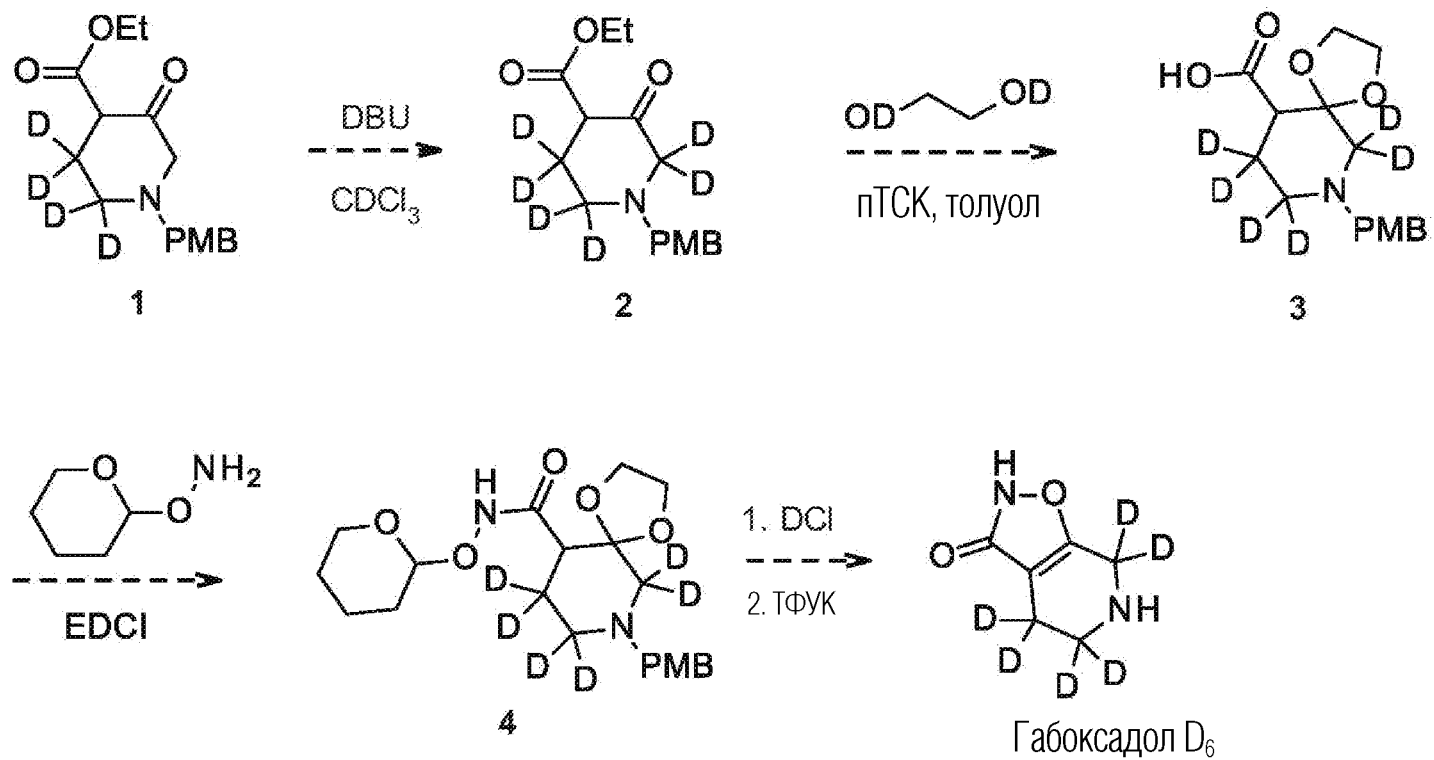
ФИГ. 8

Синтез габоксадола-d4

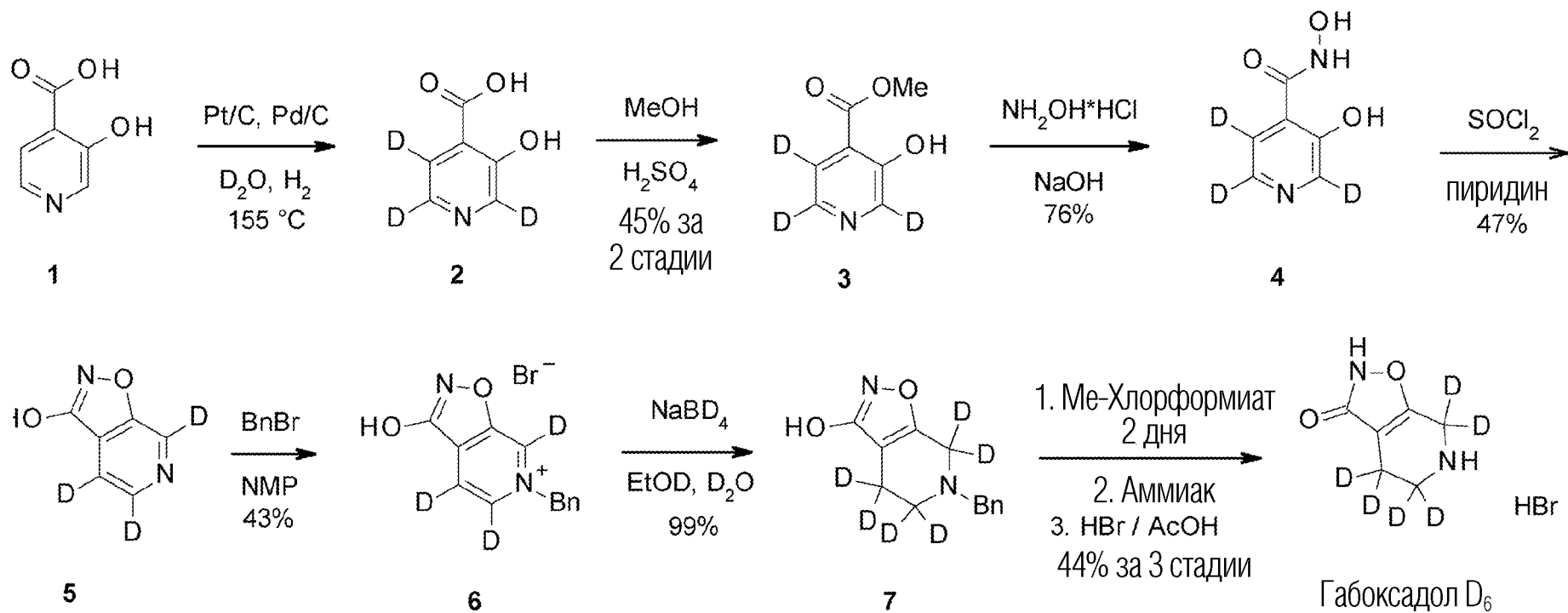


ФИГ. 9

Синтез габоксадола-d6

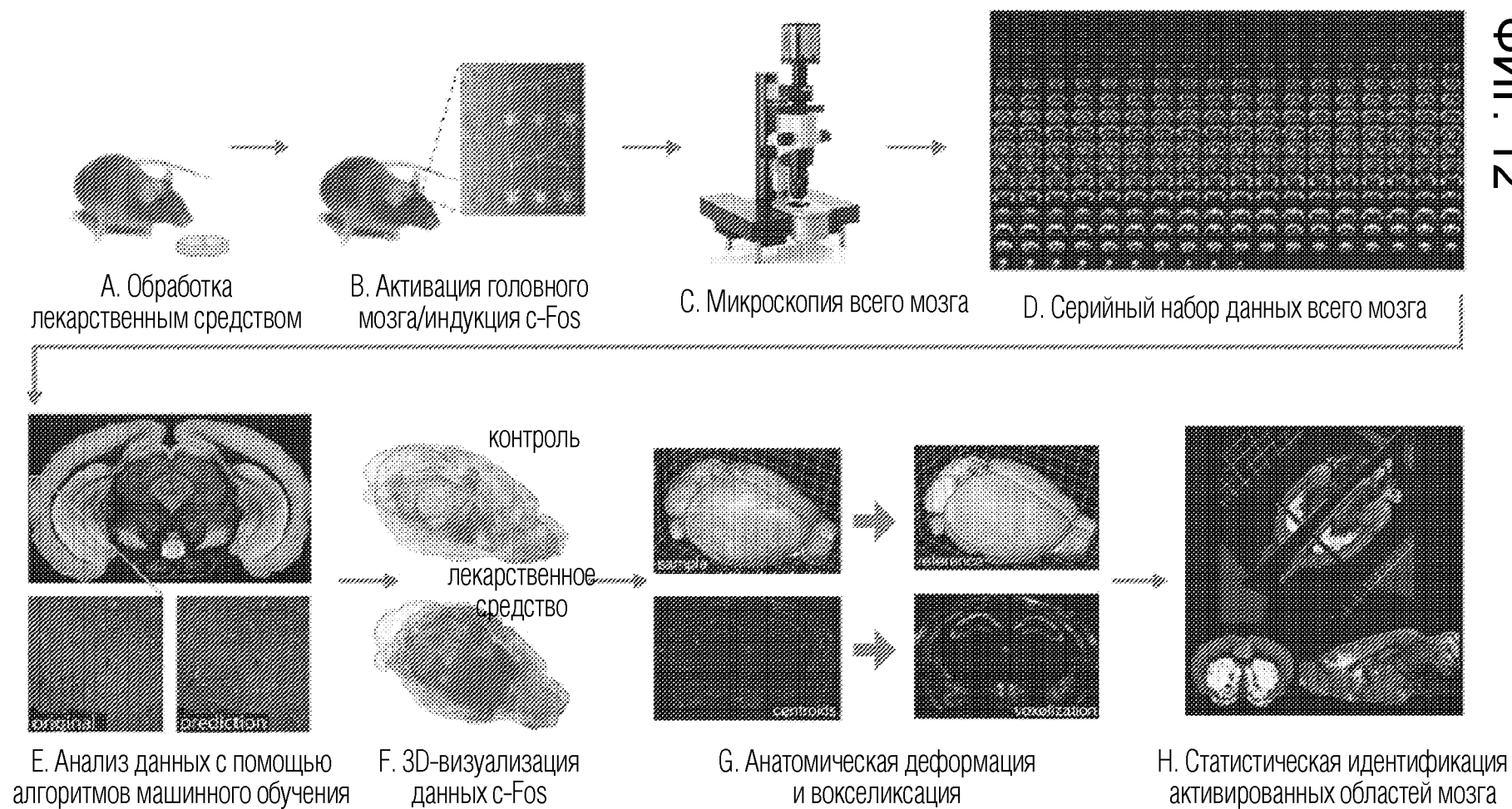


ФИГ. 10

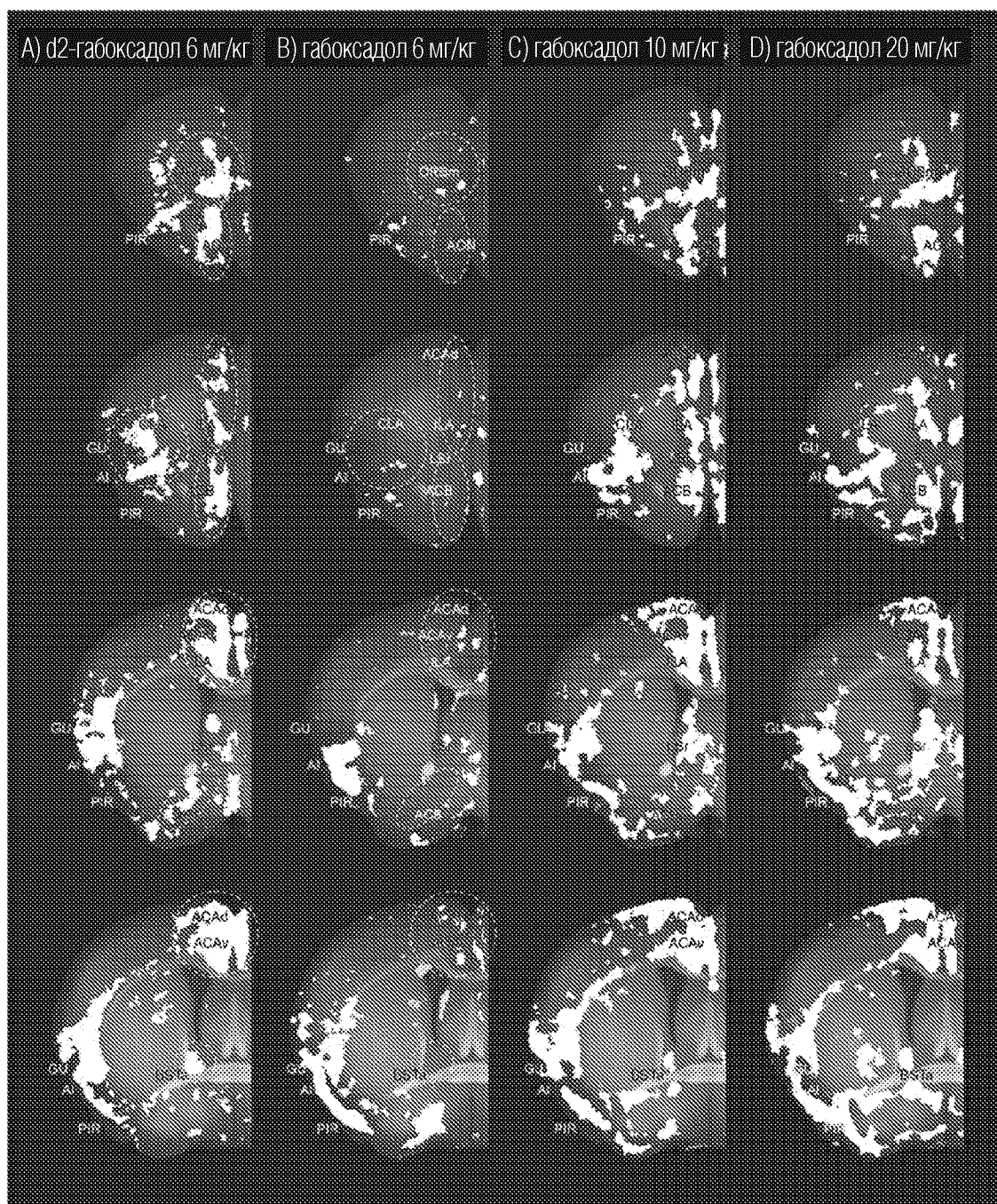


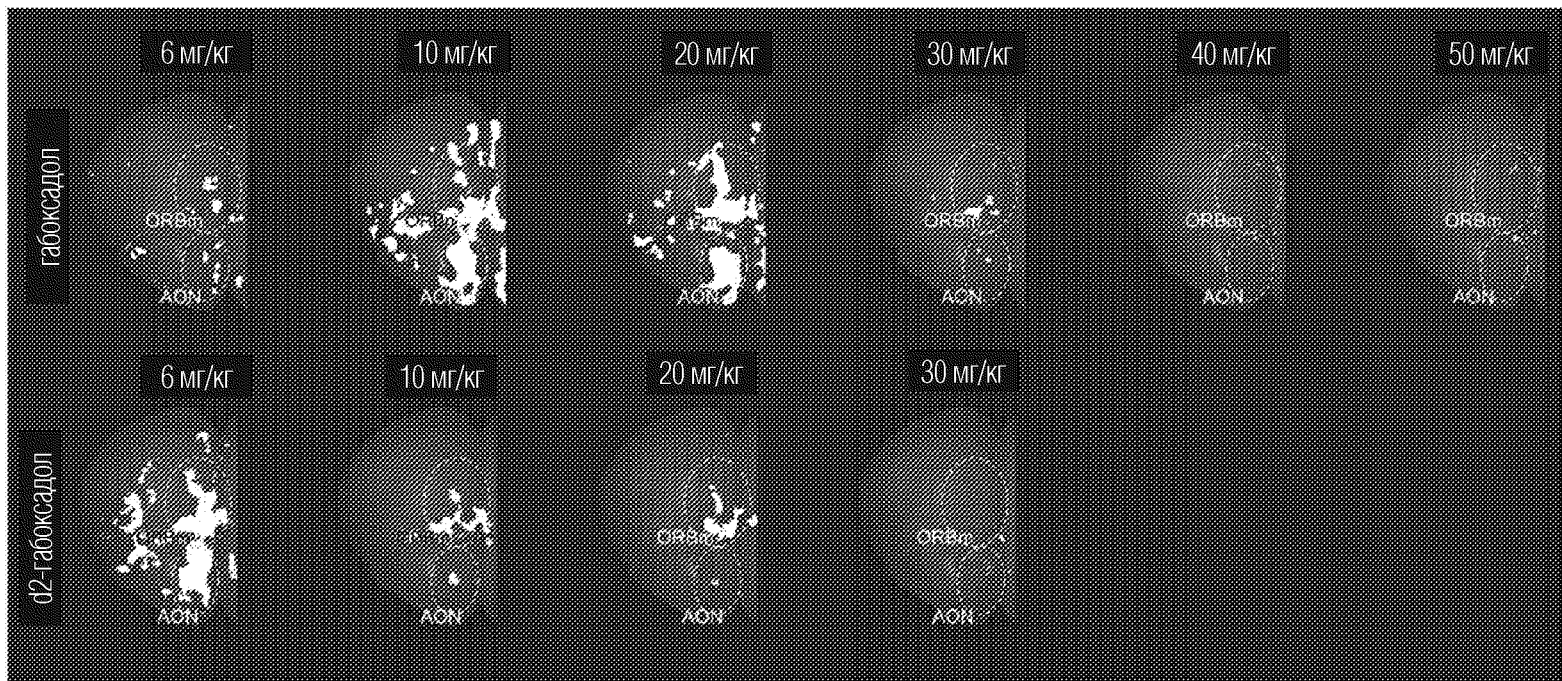
ФИГ. 11

ФИГ. 12

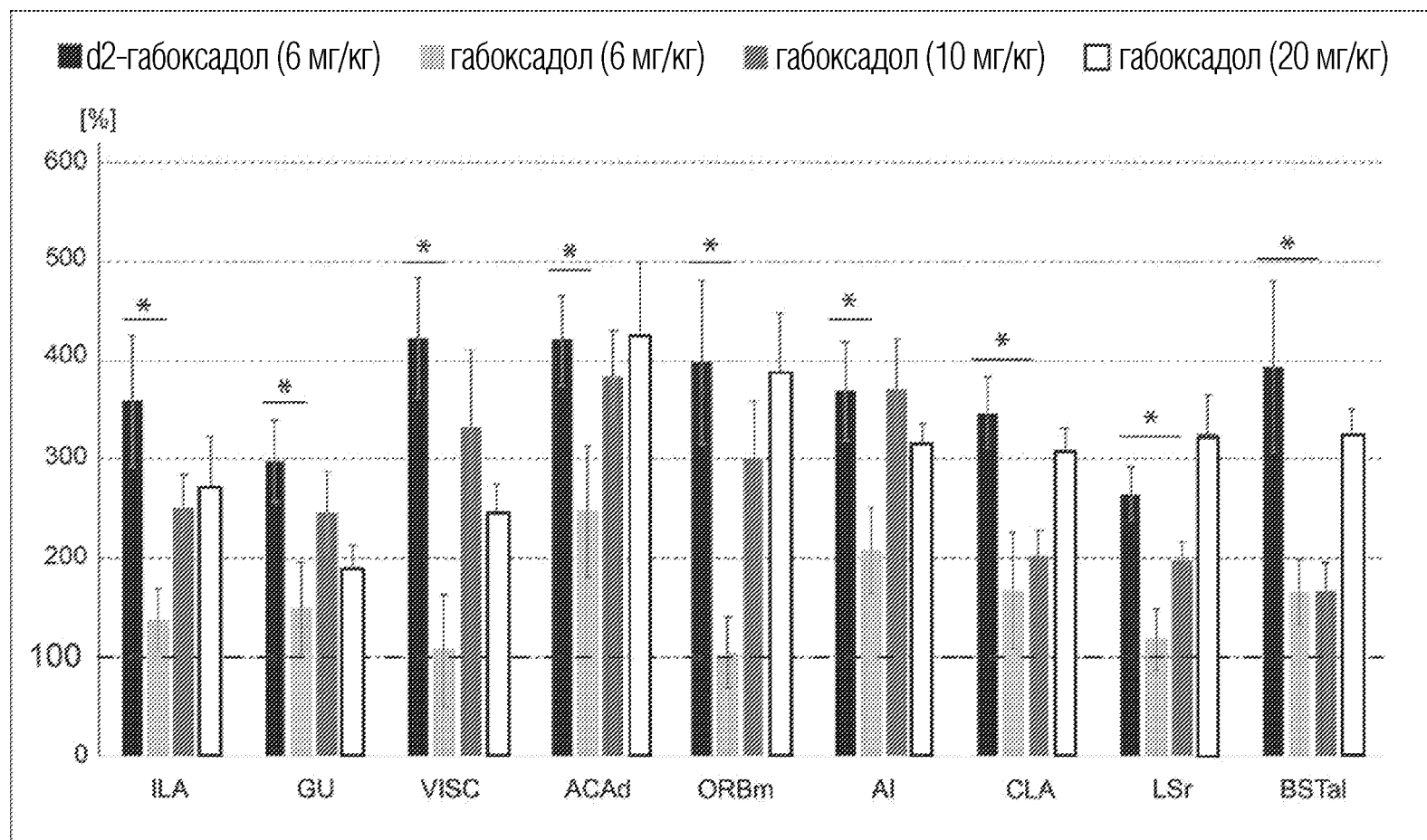


ФИГ. 13



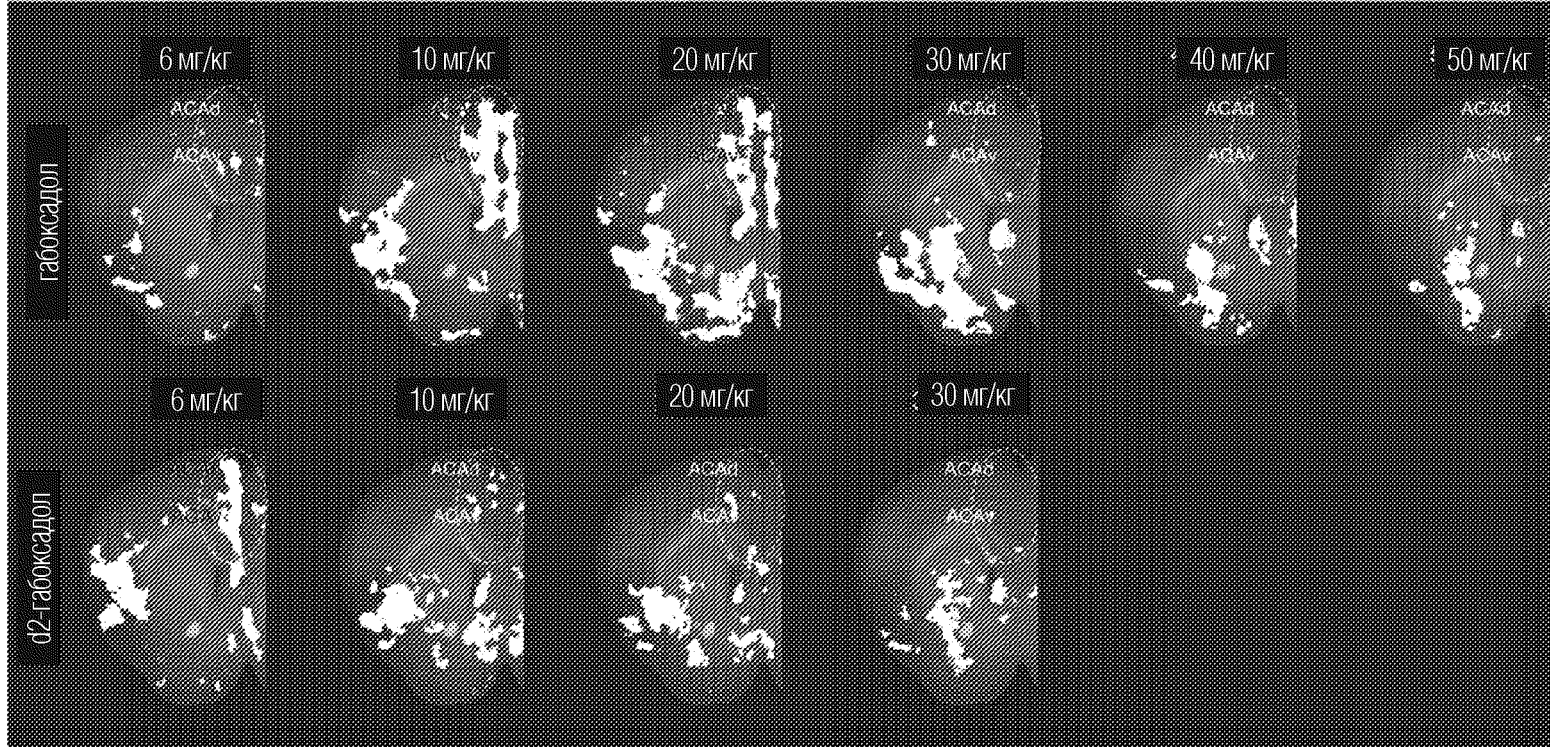


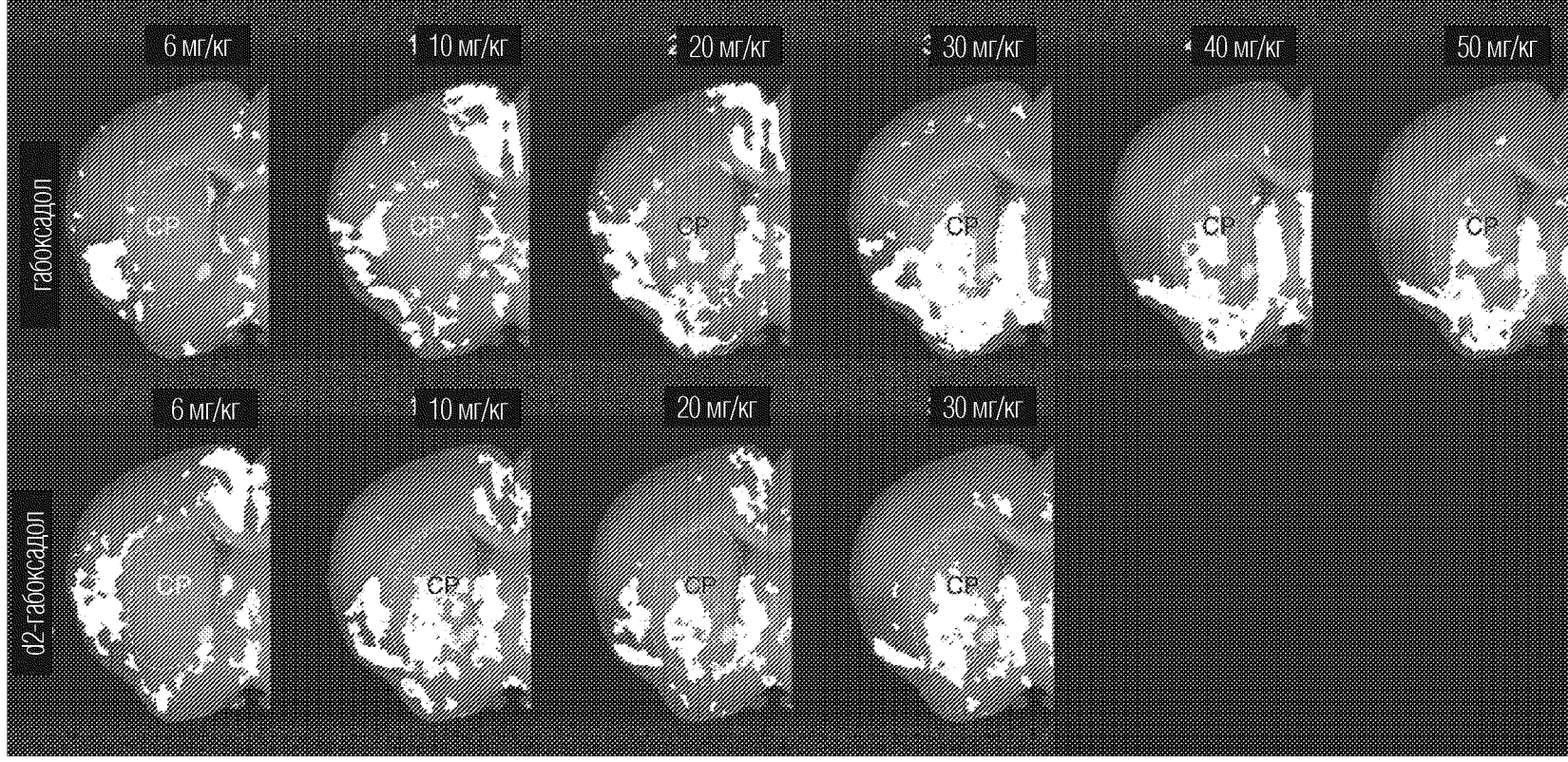
Фиг. 14



ФИГ. 15

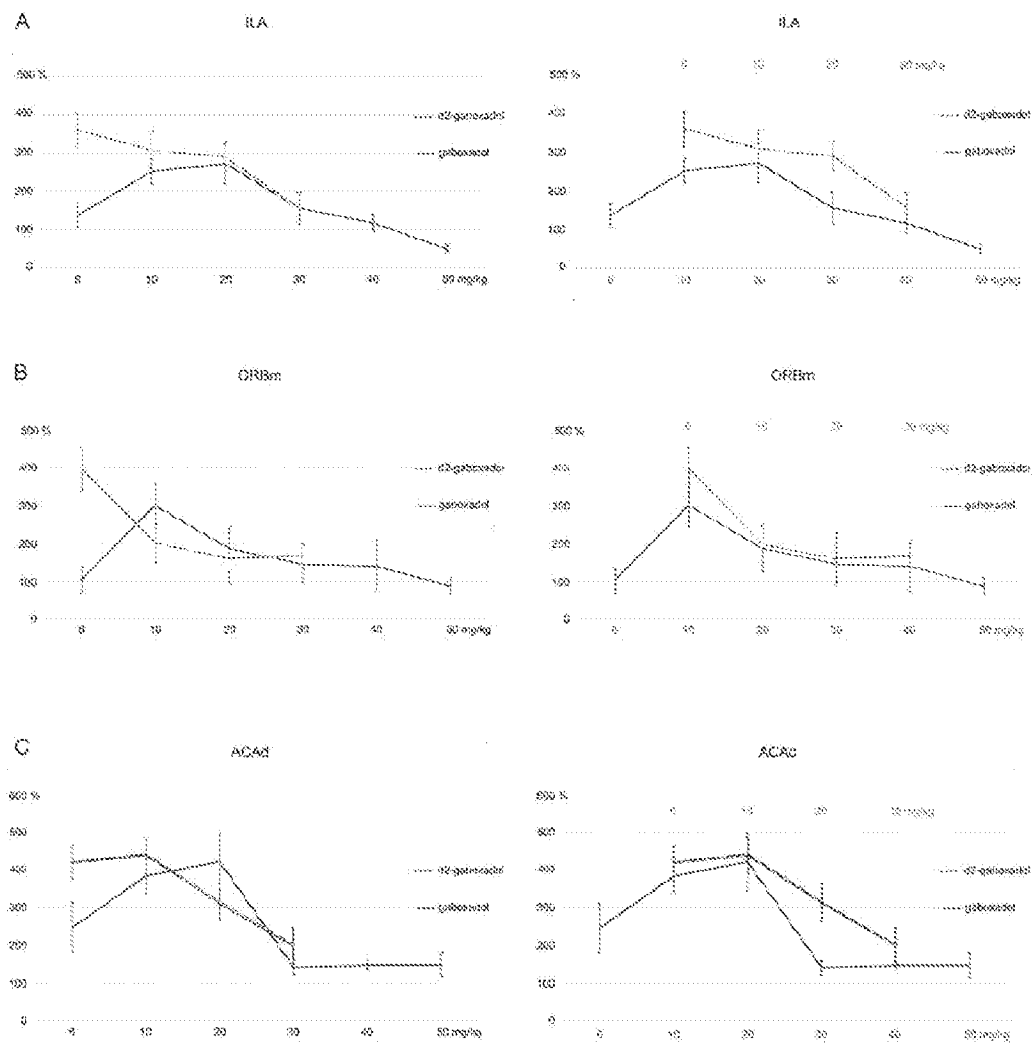
ФИГ. 16



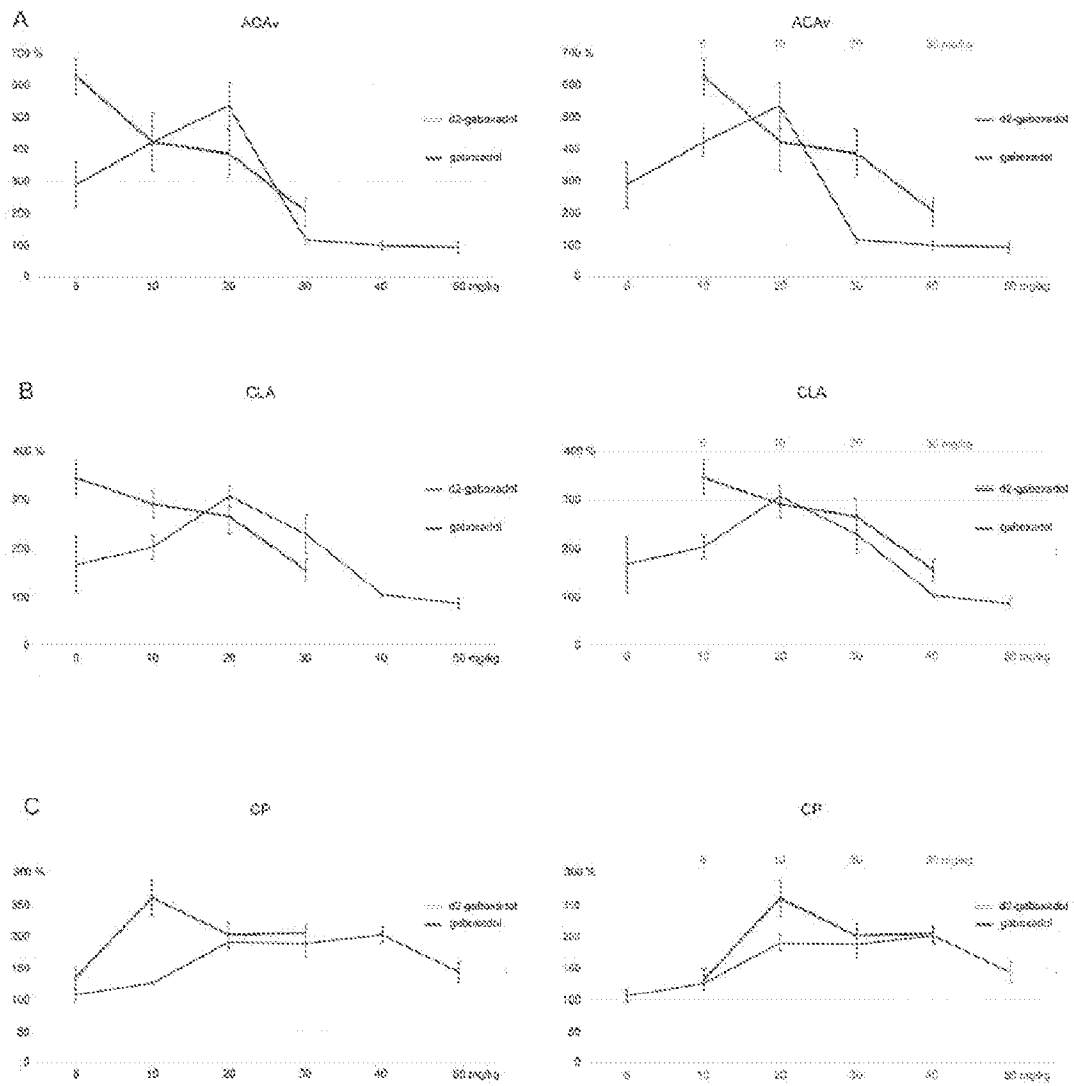


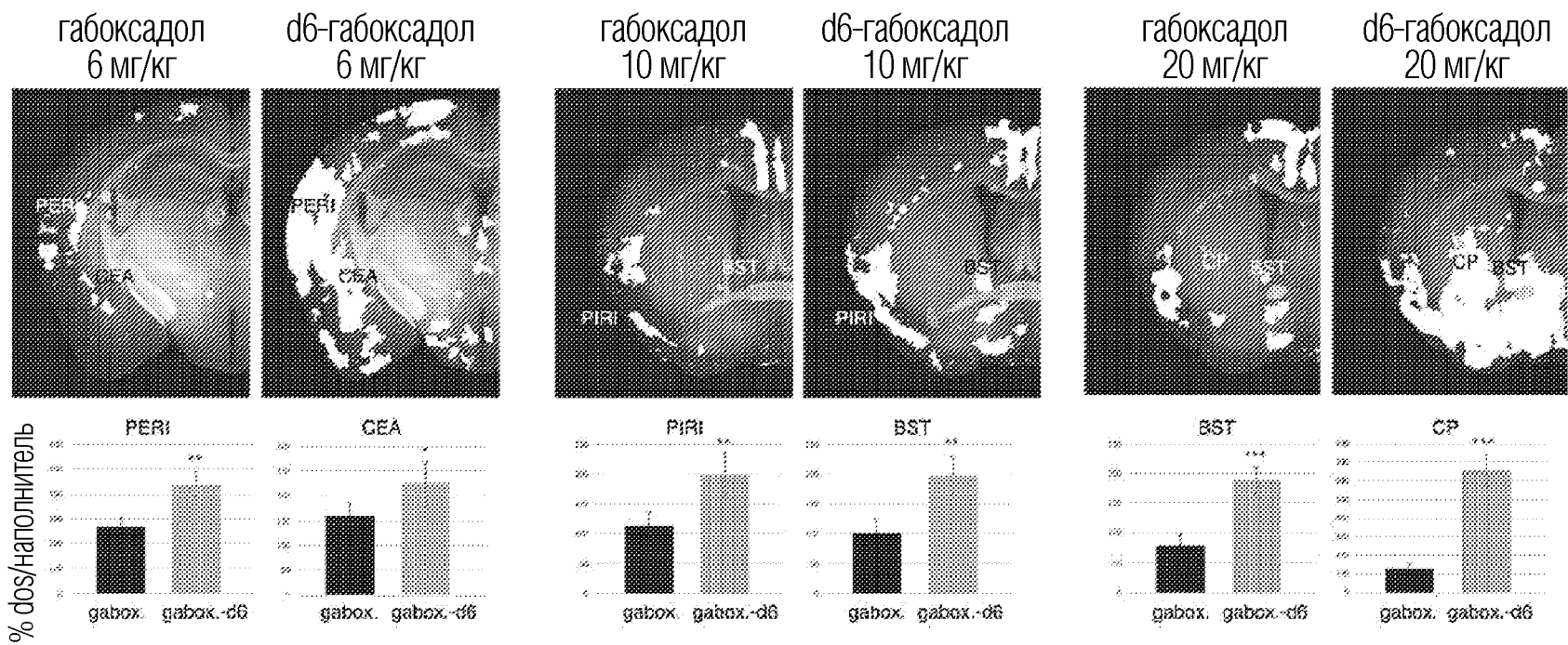
ФИГ. 17

ФИГ. 18

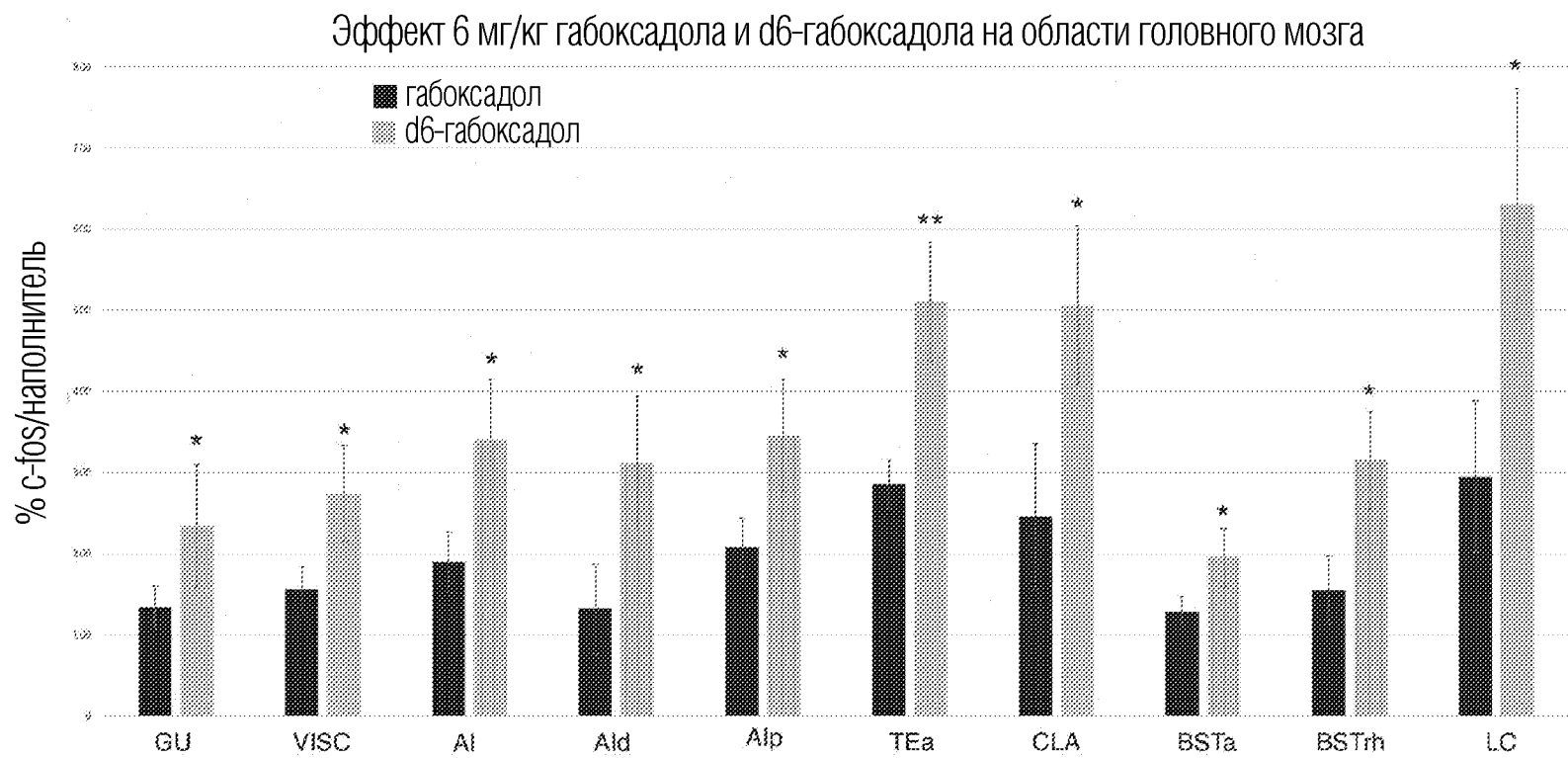


ФИГ. 19

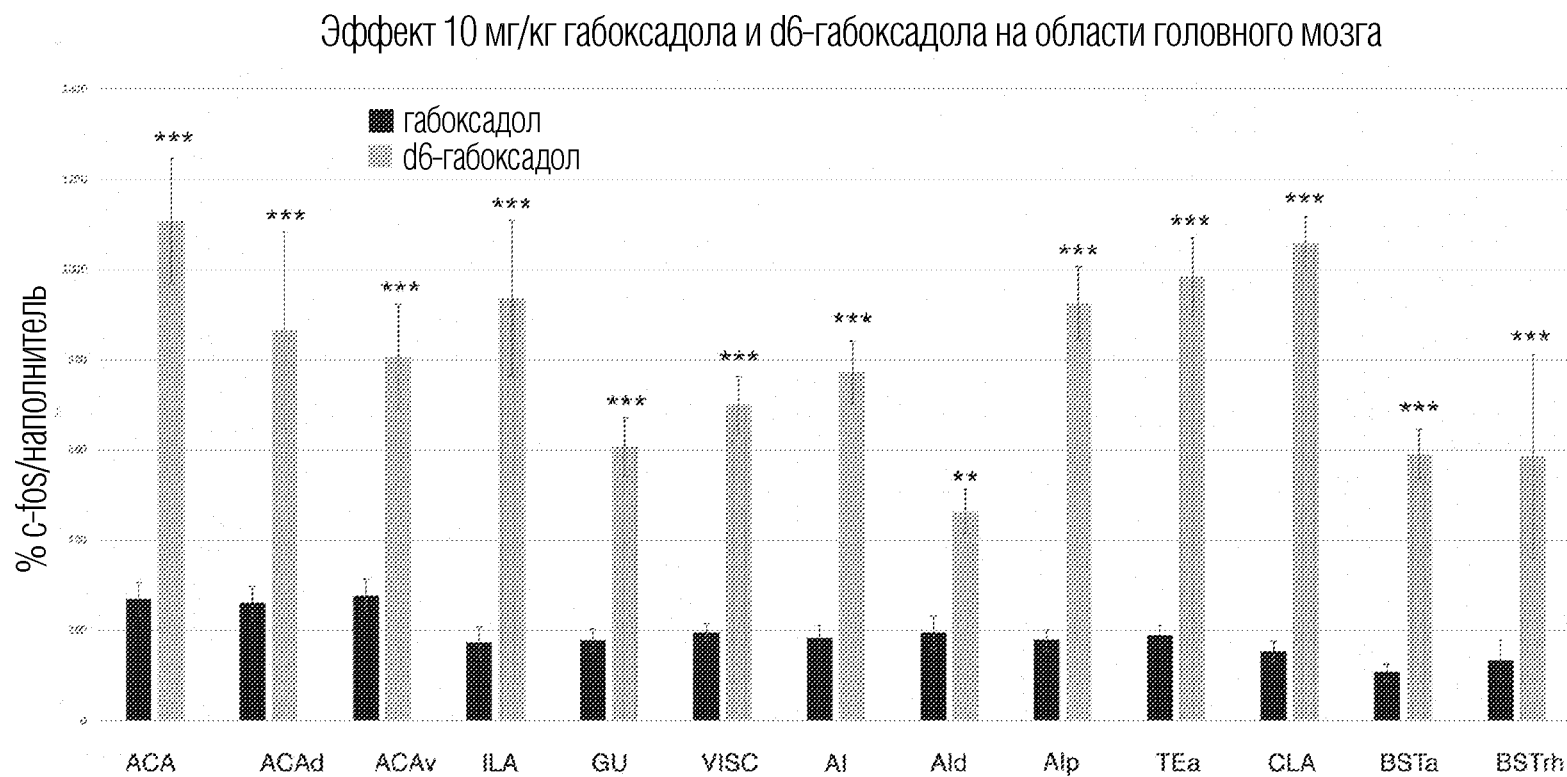




ФИГ. 20

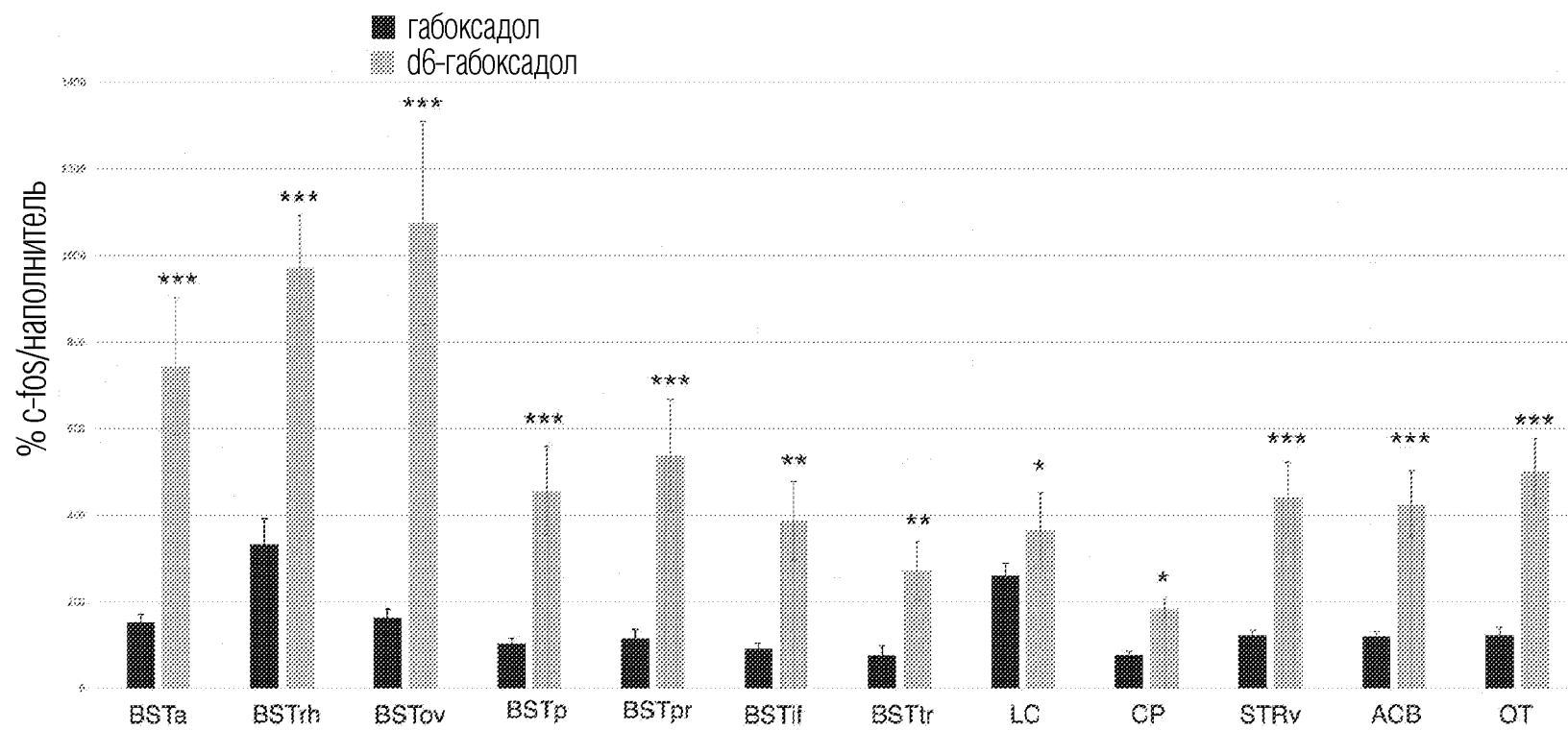


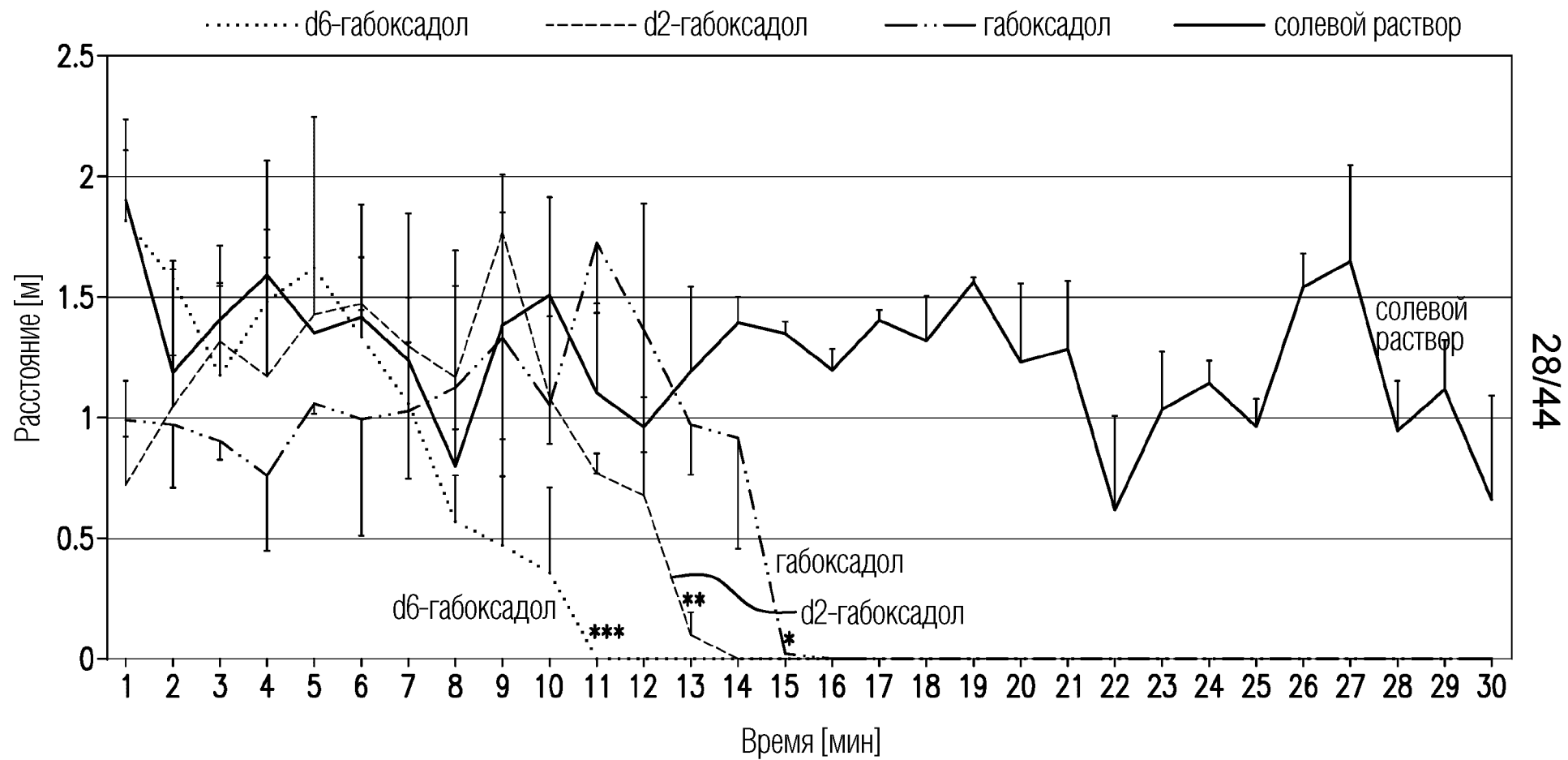
ФИГ. 21



ФИГ. 22

Эффект 20 мг/кг габоксадола и d6-габоксадола на области головного мозга

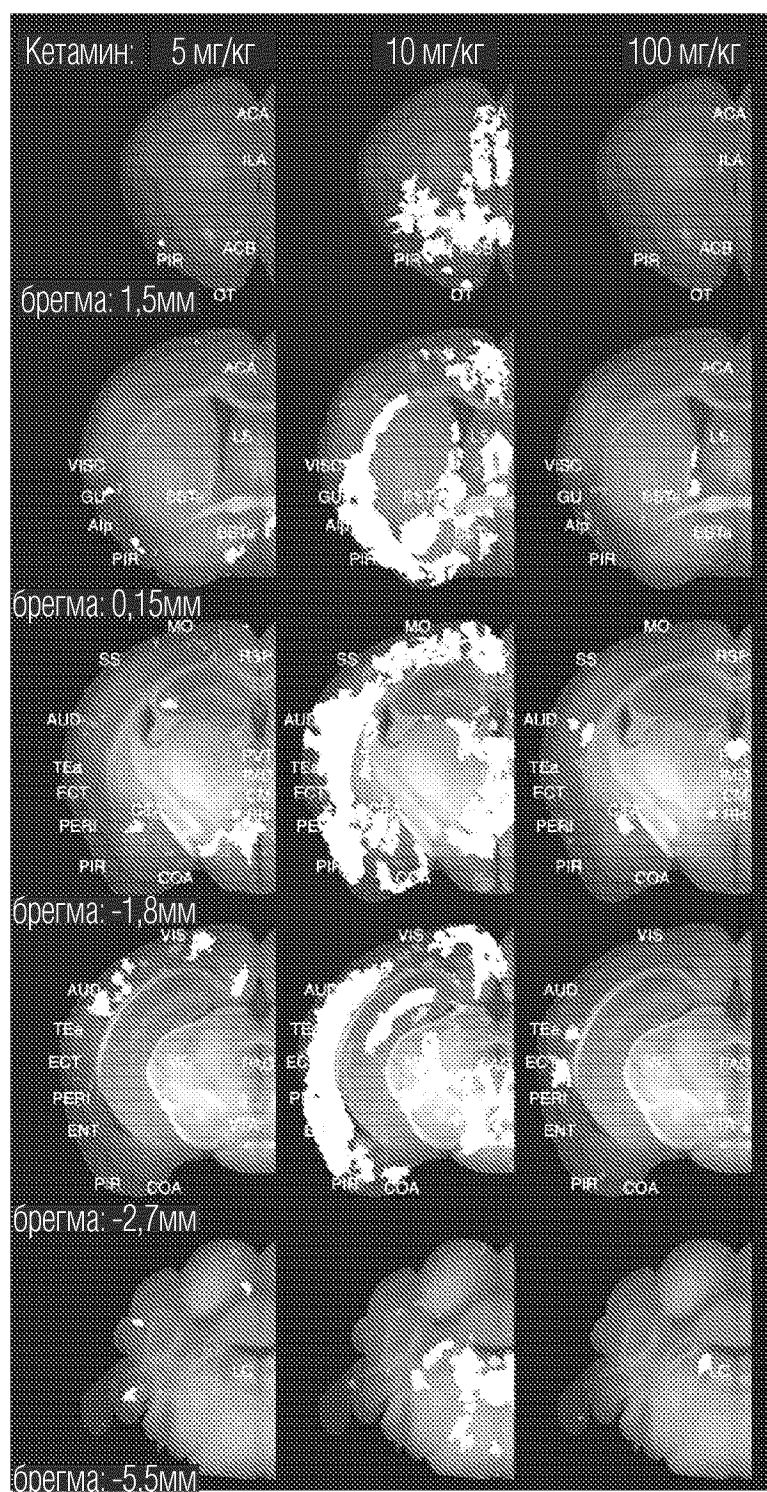




ФИГ. 24

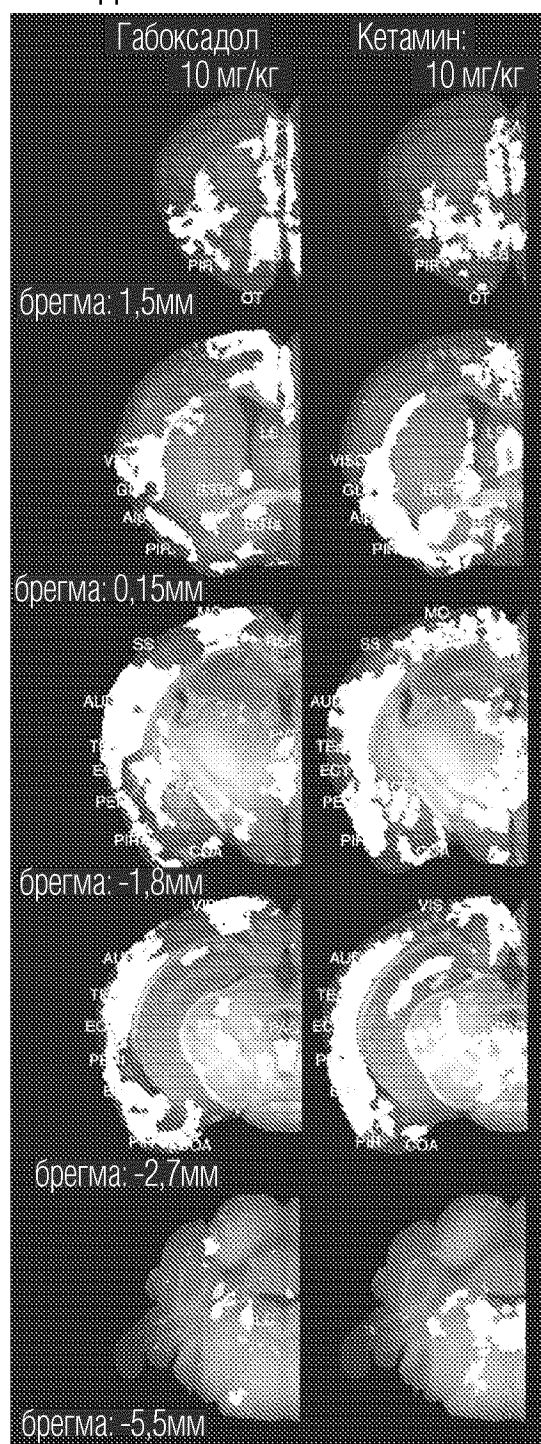
ФИГ. 25

Фармакологические карты кривой дозы кетамина



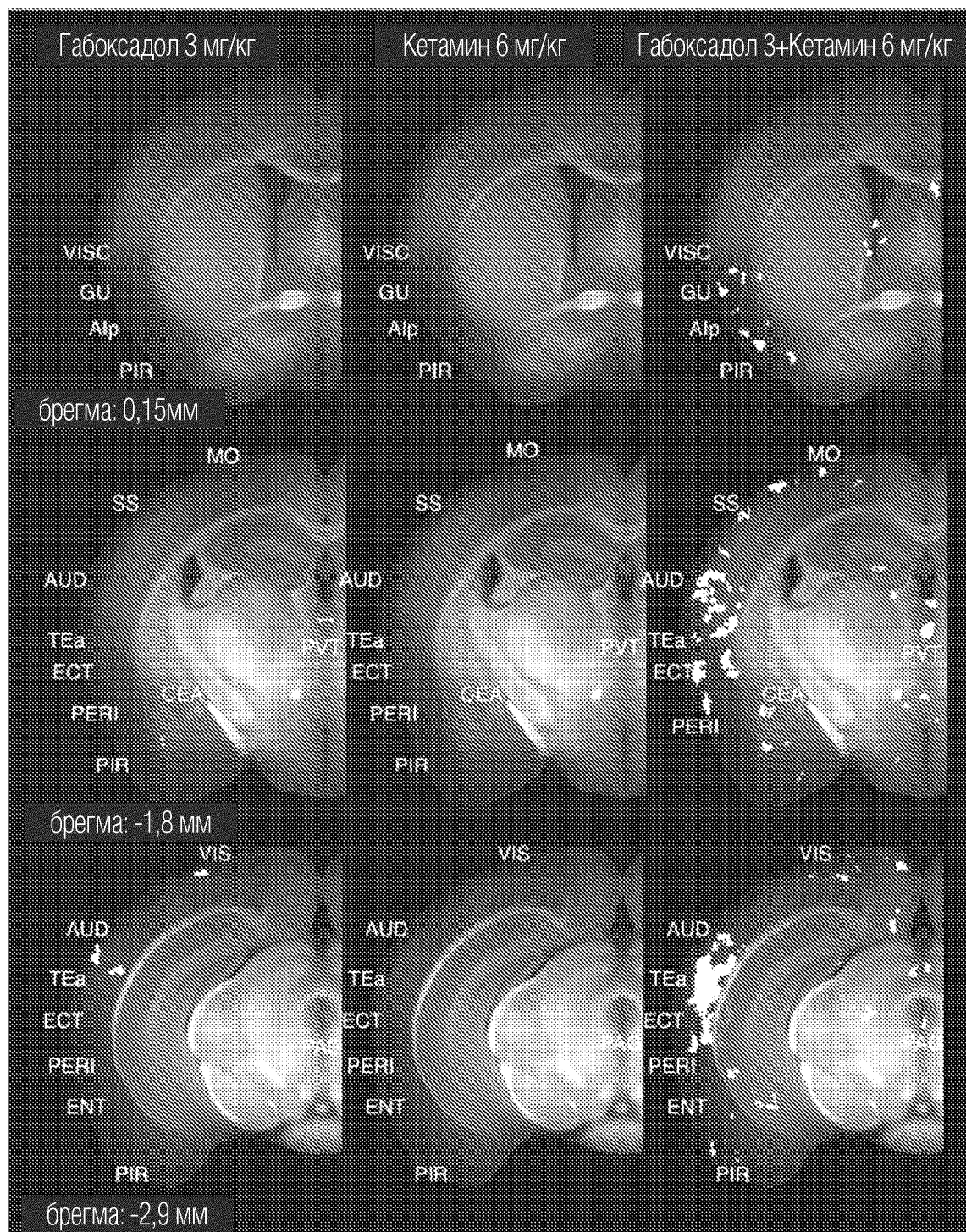
ФИГ. 26

Сравнение фармакологических карт одновременно
габоксадола и кетамина



ФИГ. 27А

Синергический эффект совместного применения габоксадола и кетамина
в подпороговых дозах



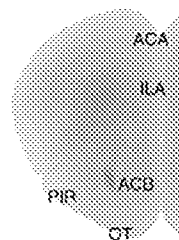
32/44

Синергический эффект совместного применения габоксадола и кетамина в подпороговых дозах

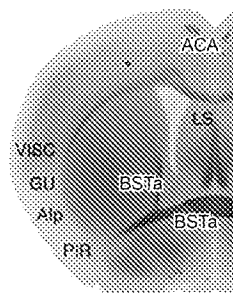
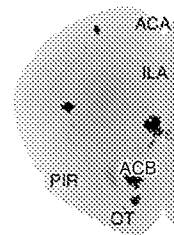
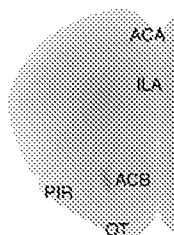
Кетамин - 5 мг/кг

Габоксадол - 5 мг/кг

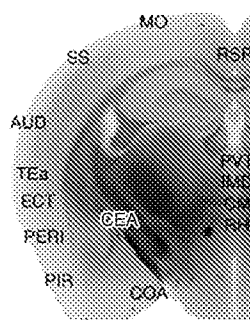
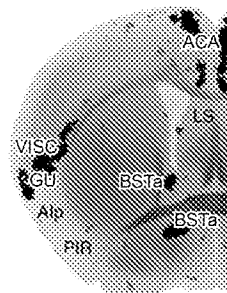
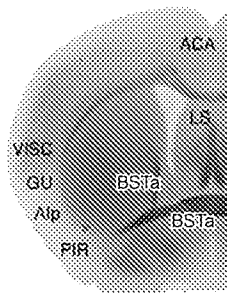
Кетамин - 5 мг/кг
Габоксадол - 5 мг/кг



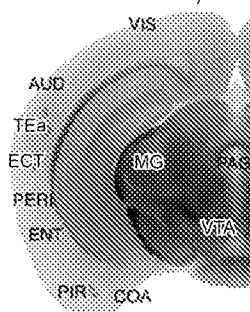
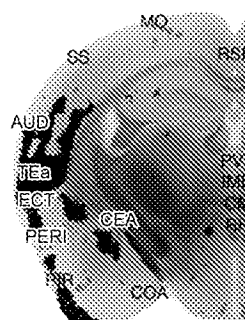
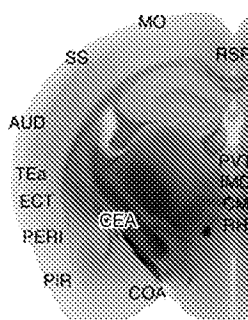
брегма: 1,5мм



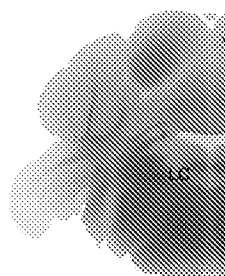
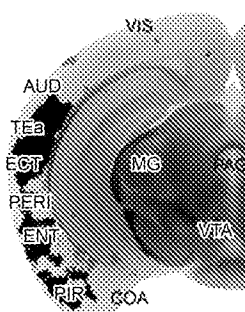
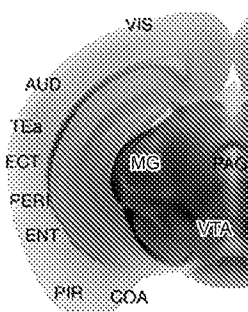
0,15мм



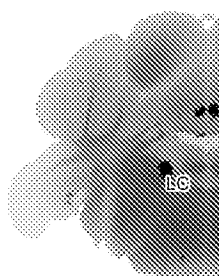
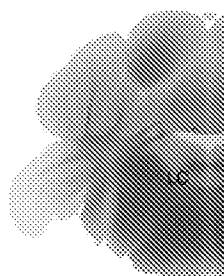
-1,8мм



-2,7 мм



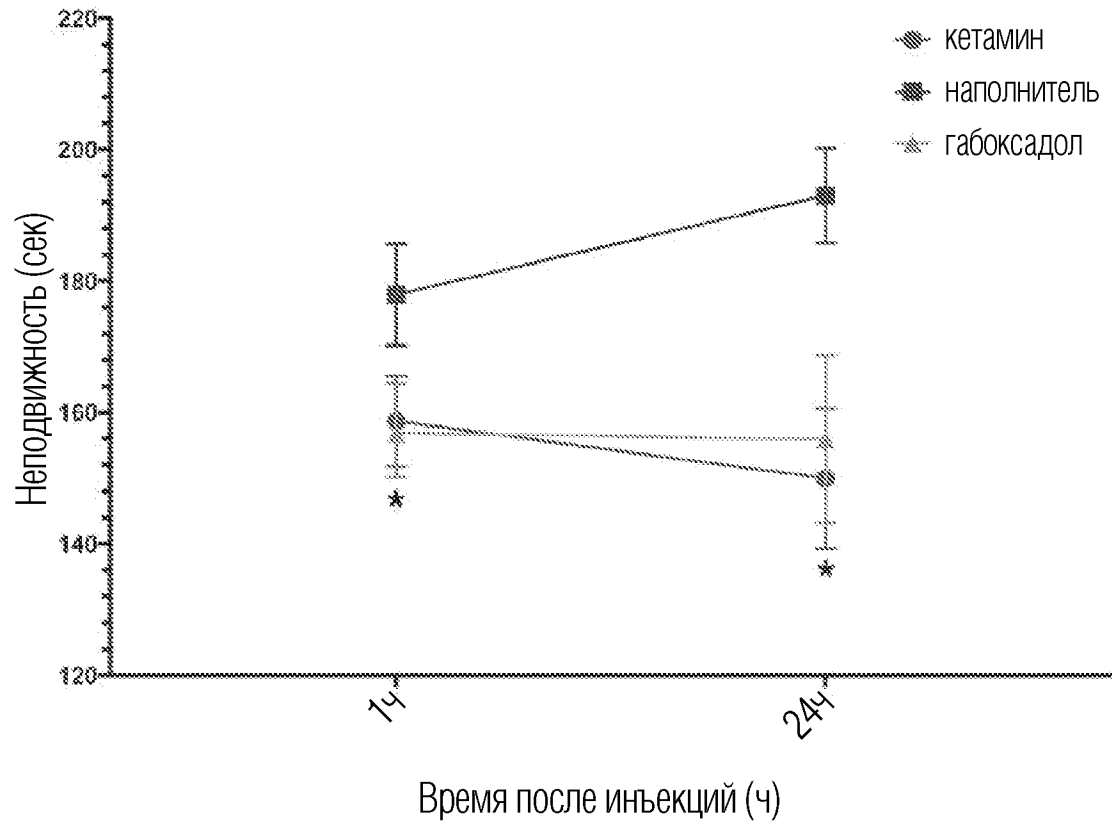
-5,5 мм



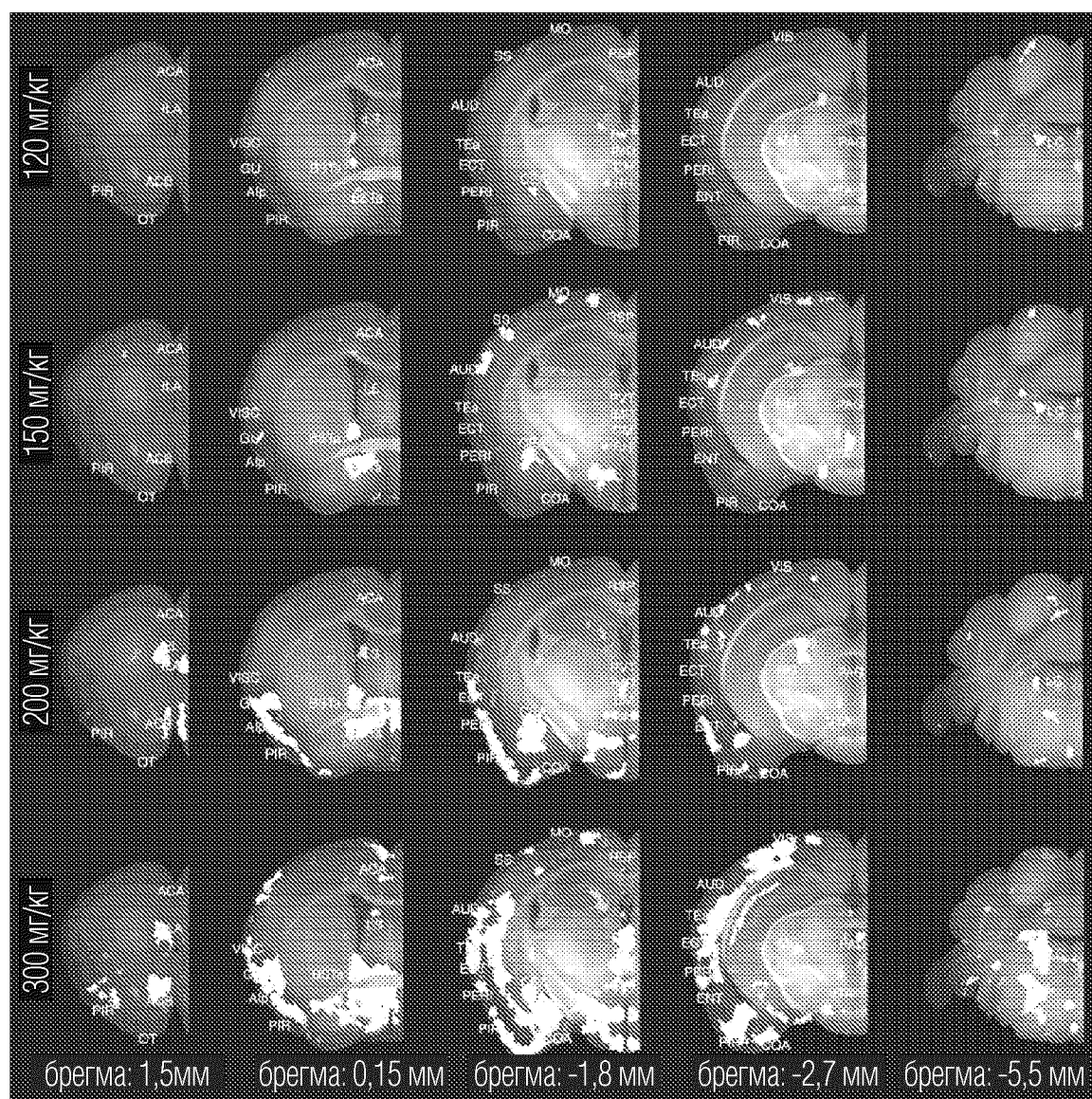
ФИГ. 27В

ФИГ. 28

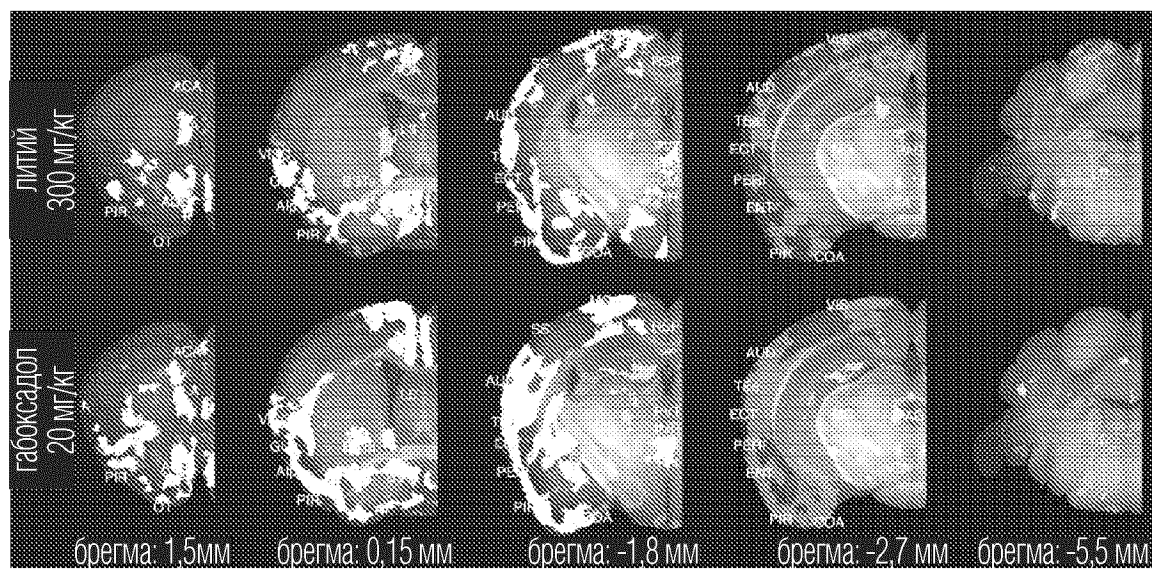
Тест принудительного плавания



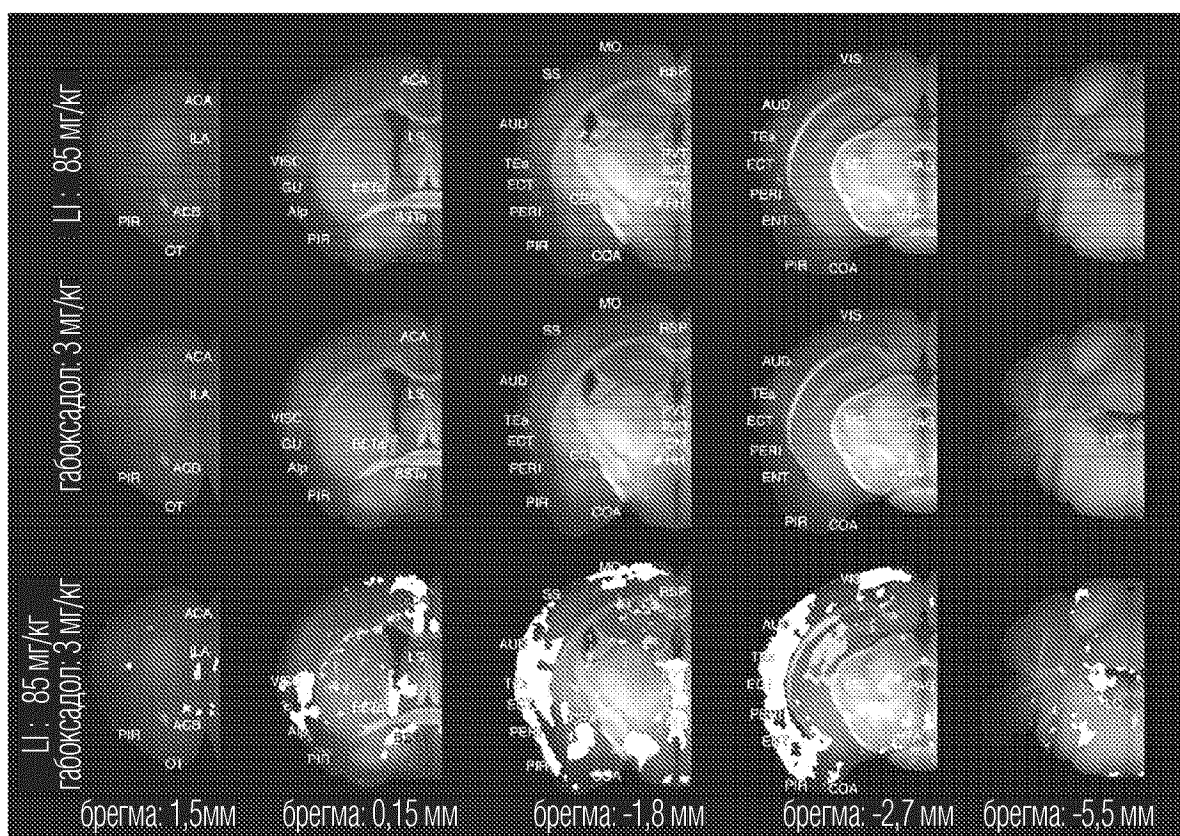
ФИГ. 29



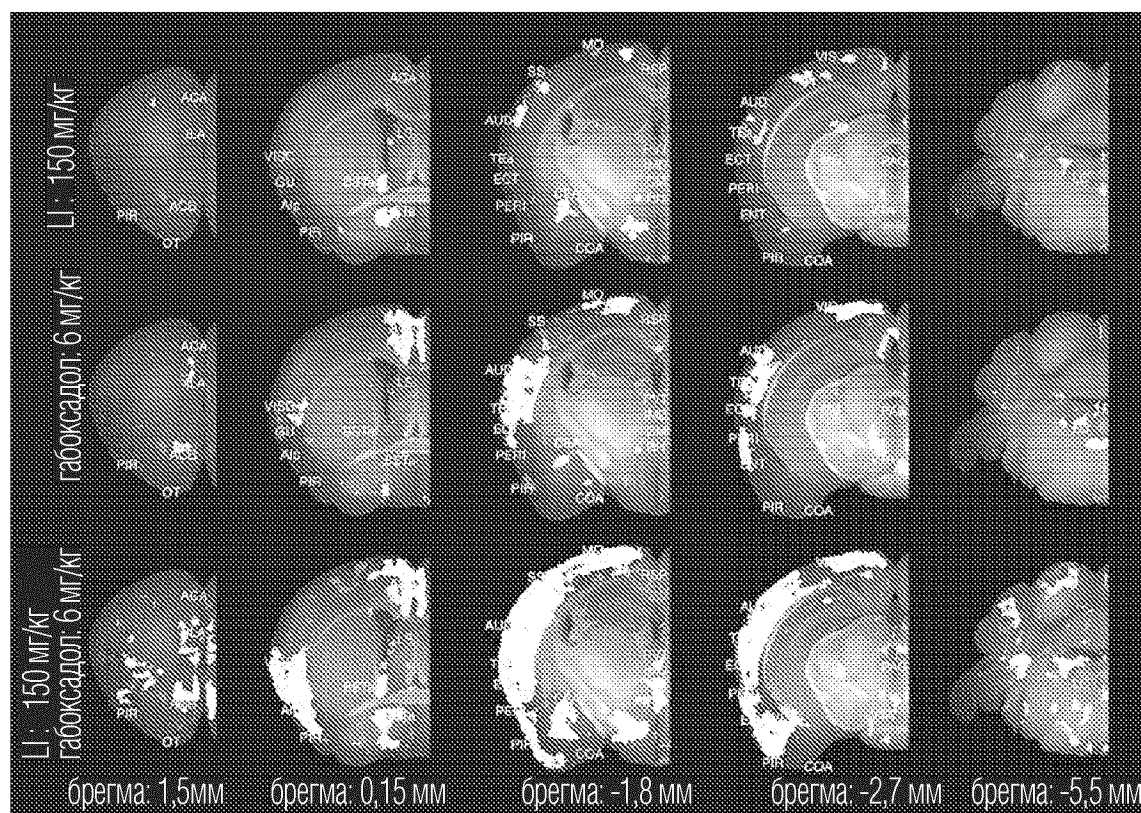
ФИГ. 30



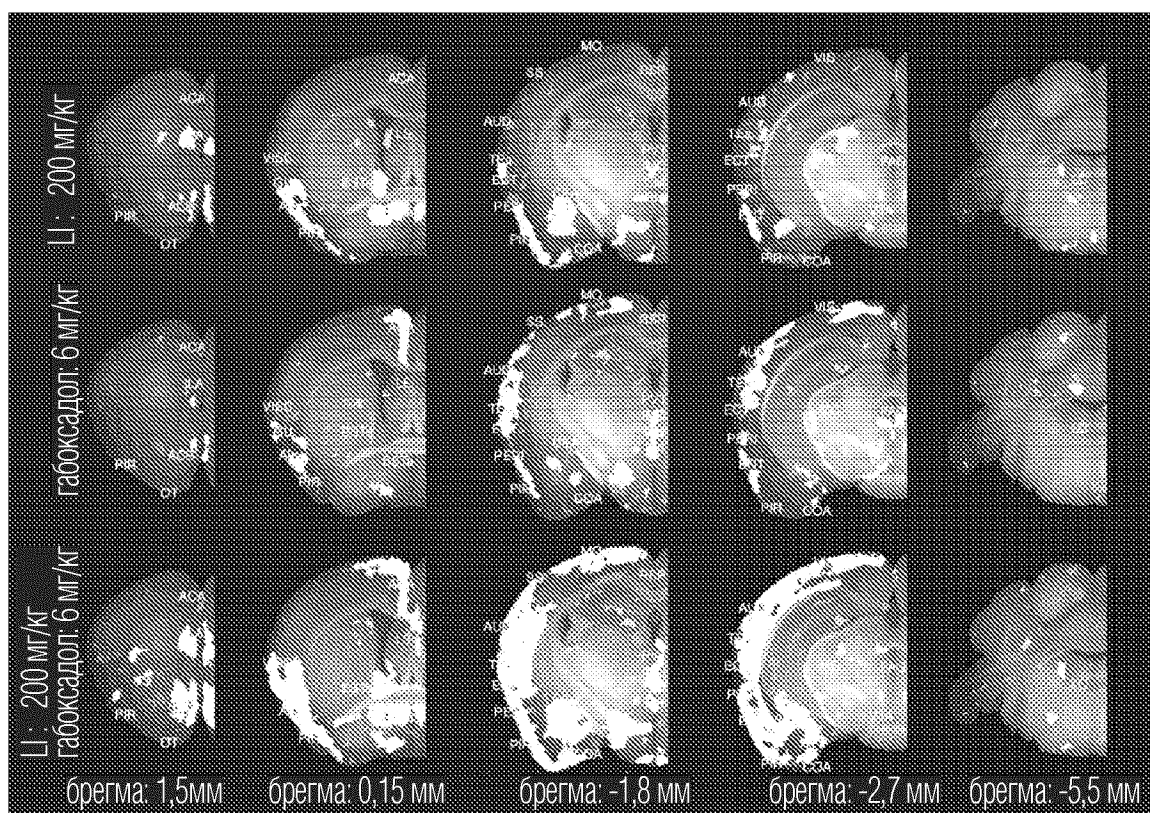
ФИГ. 31



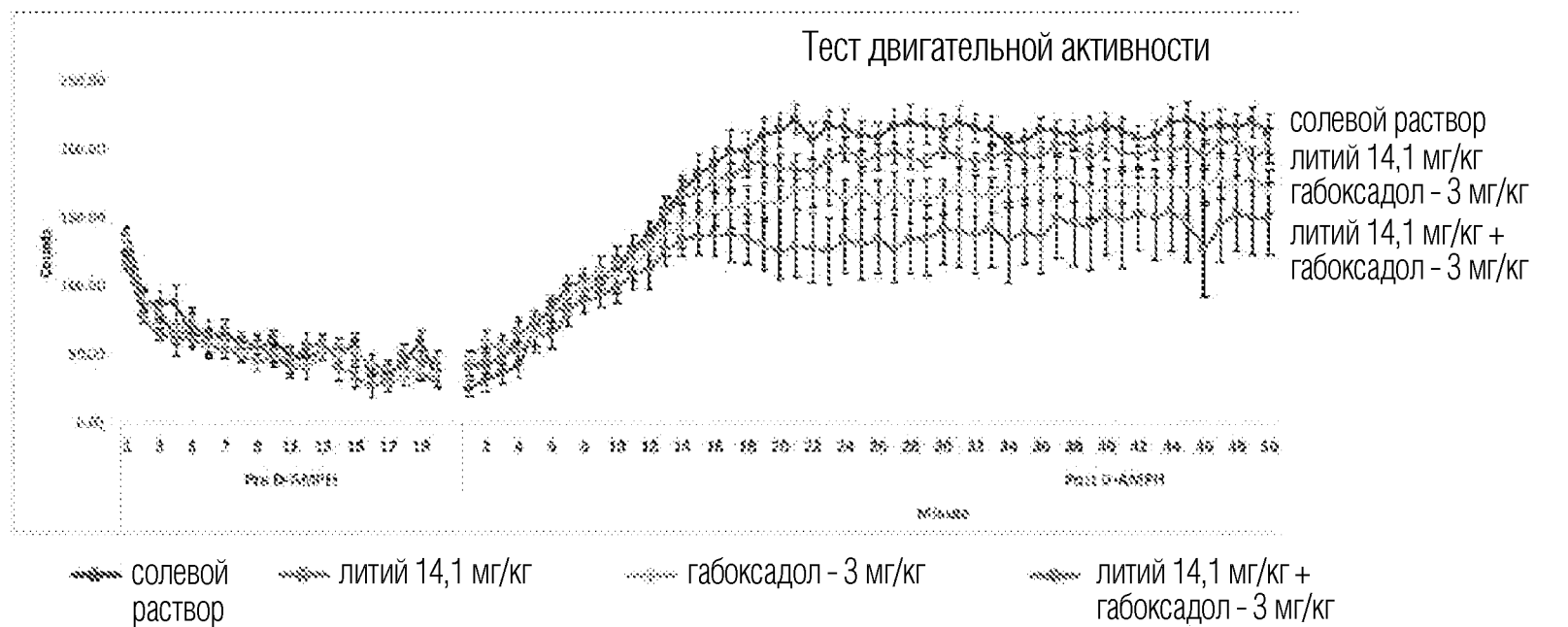
ФИГ. 32А



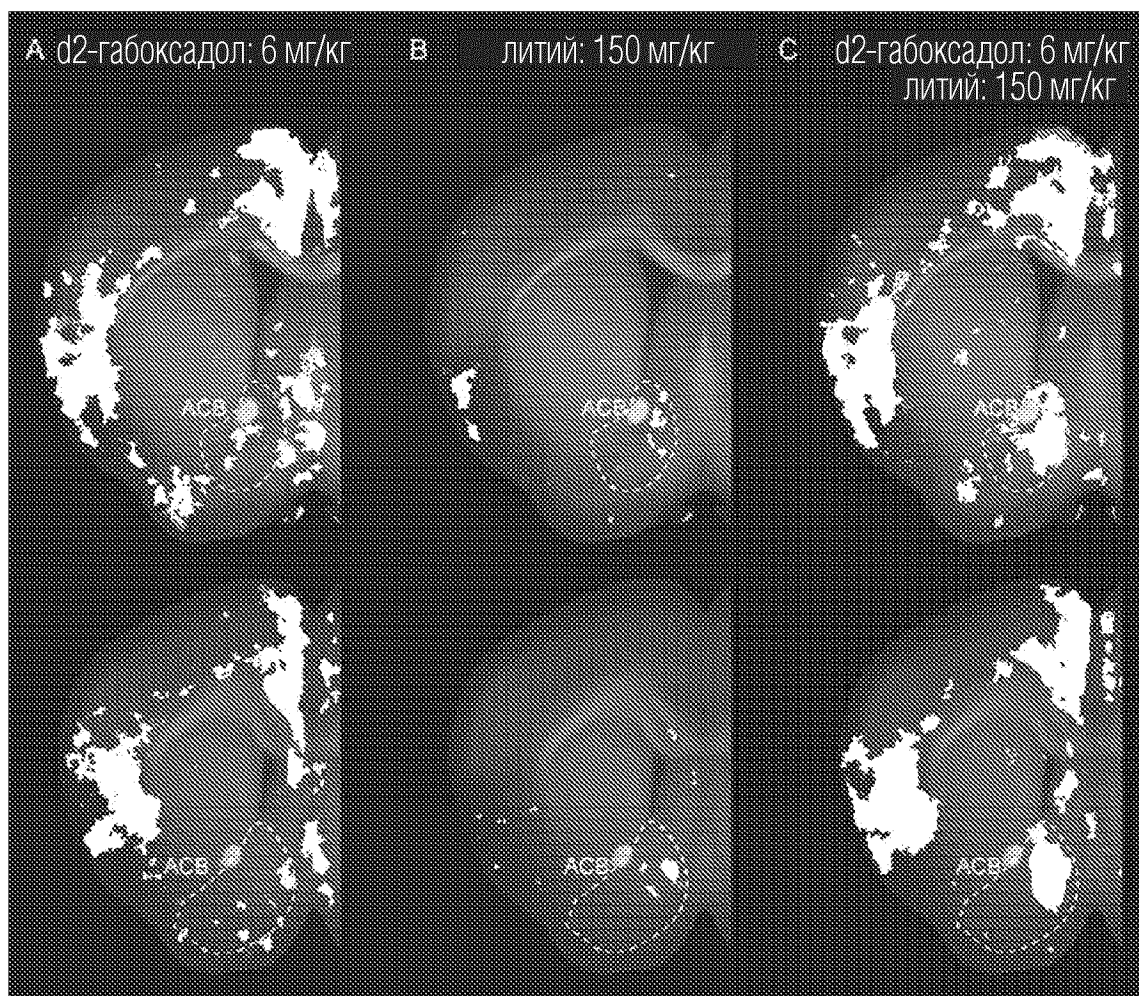
ФИГ. 32В



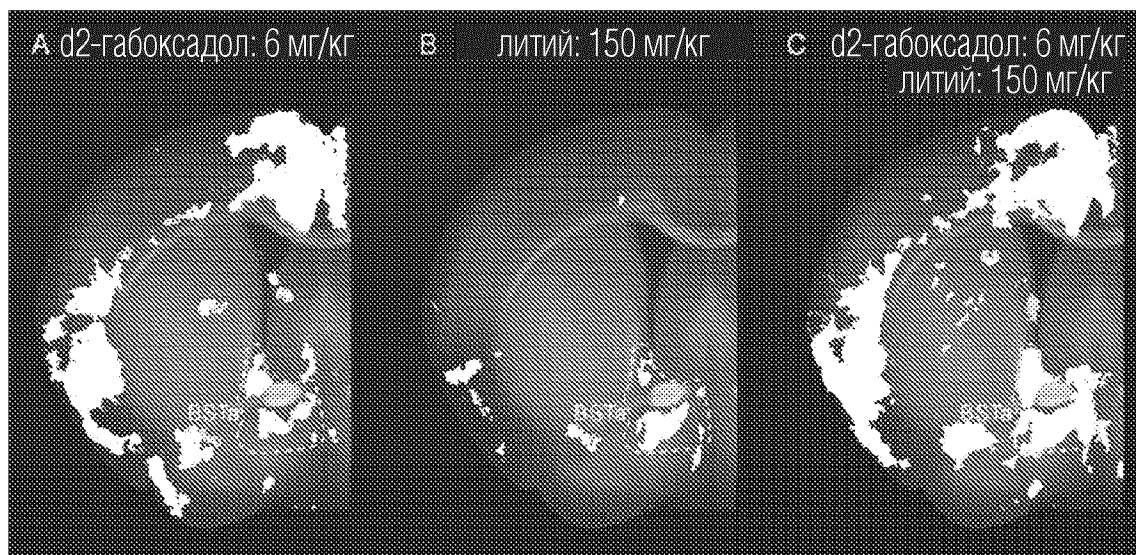
ФИГ. 33



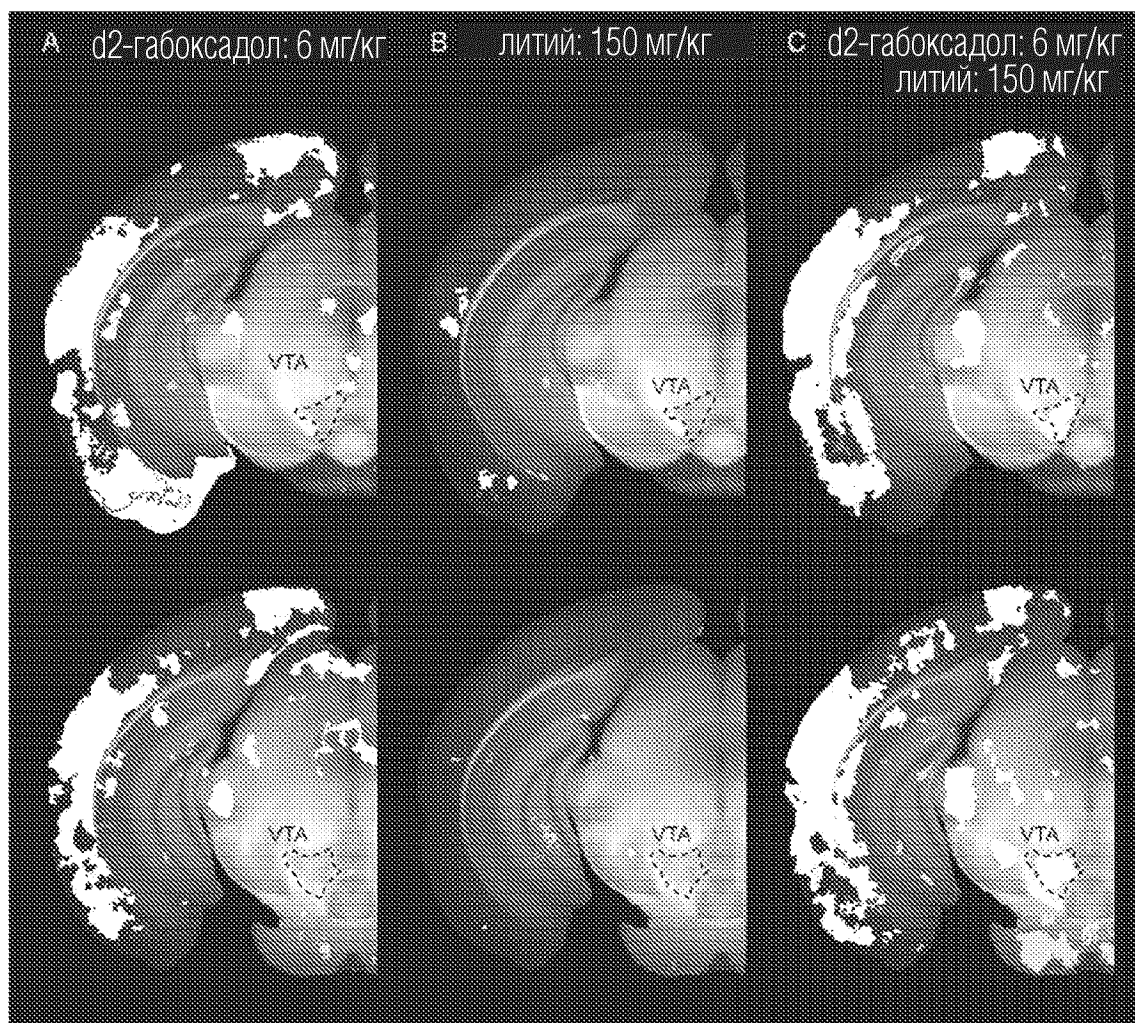
ФИГ. 34



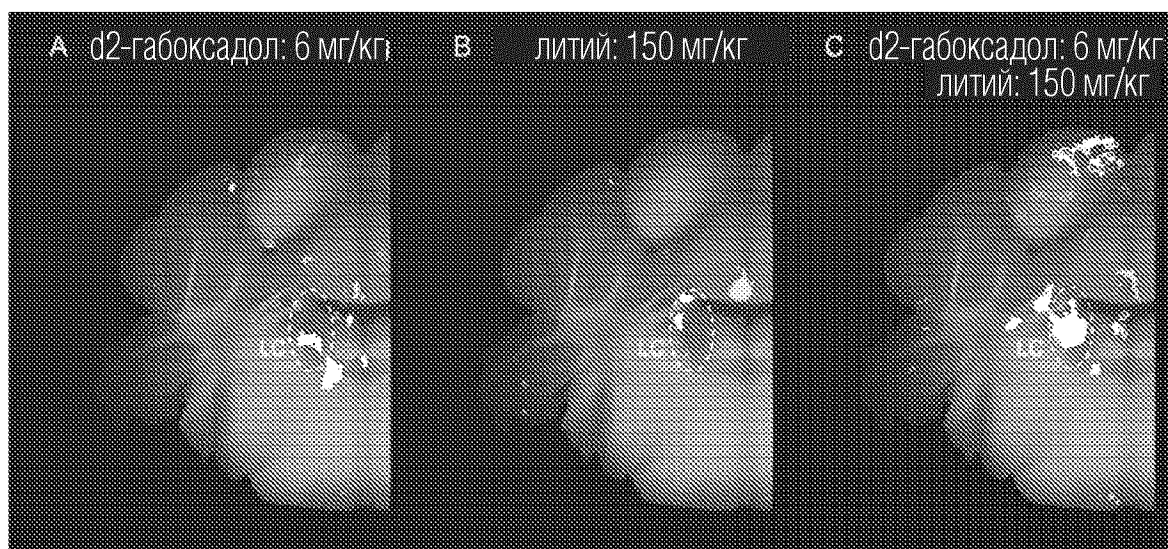
ФИГ. 35



ФИГ. 36



ФИГ. 37



ФИГ. 38

