

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390418** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/454* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.07.23

(54) НИЗКОДОЗОВЫЙ РЕЖИМ И СОСТАВ 5-МЕТИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-3-ИЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) 63/055,362

(32) 2020.07.23

(33) US

(86) PCT/US2021/042877

(87) WO 2022/020663 2022.01.27

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

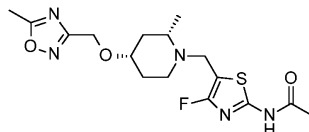
(72) Изобретатель:

Киелбаса Уильям Брайан, Мерготт
Дастин Джеймс (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,
Джермакян Р.В., Строкова О.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой указанного соединения от 0,1 до 5 мг/день, при этом указанное соединение является подходящим для лечения нейродегенеративного заболевания, включая нейродегенеративные таупатии, такие как болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, кортикобазальный синдром и прогрессирующий надъядерный паралич.

A1

202390418

202390418

A1

НИЗКОДОЗОВЫЙ РЕЖИМ И СОСТАВ 5-МЕТИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-3-ИЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к низкодозовому режиму и низкодозовому составу ингибитора O-GlcNAcase (OGA), N-[4-фтор-5-[[[(2S,4S)-2-метил-4-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]-1-пиперидил]метил]тиазол-2-ил]ацетамида, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения нейродегенеративных заболеваний, включая нейродегенеративные таупатии, такие как болезнь Альцгеймера (БА), лобно-височная деменция (ЛВД), кортикобазальный синдром (КБС) и прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП).

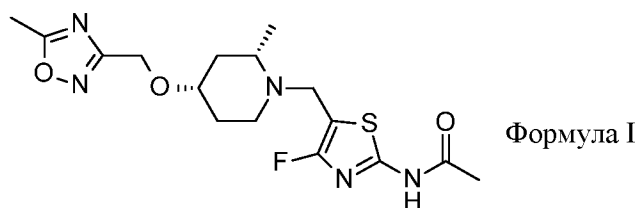
В патенте США № 10081625 описаны некоторые соединения, включая 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ильные соединения, включая N-[4-фтор-5-[[[(2S,4S)-2-метил-4-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]-1-пиперидил]метил]тиазол-2-ил]ацетамид, которые являются ингибиторами OGA, подходящими для лечения нейродегенеративных заболеваний и расстройств, таких как БА и ПНП.

У пациентов, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, включая БА, ПНП и другие нейродегенеративные таупатии, по мере прогрессирования заболевания могут возникать трудности при глотании. Таким образом, желательно, чтобы прописанные дозы лекарственного средства представляли собой низкую дозу, позволяющую получать стандартную лекарственную форму небольшого размера для облегчения глотания при введении лекарственного средства пациенту. Кроме того, ввиду прогрессирующих когнитивных нарушений, часто связанных с нейродегенеративными заболеваниями, такими как БА, уменьшение количества введений дозы в день поможет минимизировать риск того, что пациент пропустит дозу, а также снизит нагрузку на лицо, осуществляющее уход, которое отвечает за обеспечение правильного и своевременного введения лекарственного средства. Кроме того, более низкие дозы и менее частое введение дозы облегчат или устранят потенциальные побочные эффекты, особенно те, которые могут возникать при длительном применении (см. W. Cook, et. al., 2020 Society of Toxicology Annual Meeting (virtual), Abstract No. 2911, May 12, 2020; <https://www.toxicology.org/events/am/AM2020/docs/2020-ePoster-index.pdf>).

Таким образом, низкие дозы ингибиторов OGA желательны для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как БА, ПНП и другие нейродегенеративные таупатии. Кроме того, для лечения нейродегенеративных заболеваний, включая

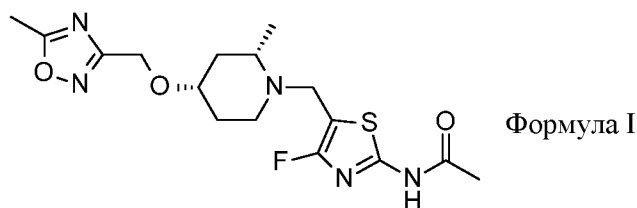
нейродегенеративные таупатии, такие как БА, ЛВД, КБС и ПНП, желательно введение ингибиторов OGA не более двух раз в день, предпочтительно один раз в день.

Соответственно, в одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



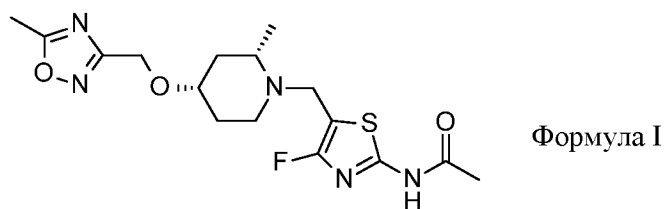
или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения нейродегенеративного заболевания, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



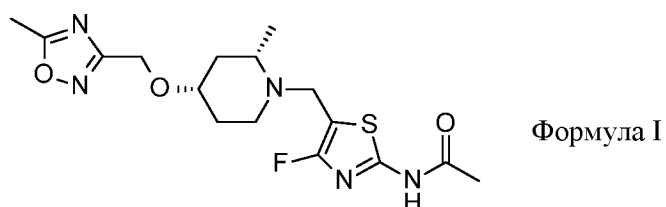
или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день для применения для лечения болезни Альцгеймера.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



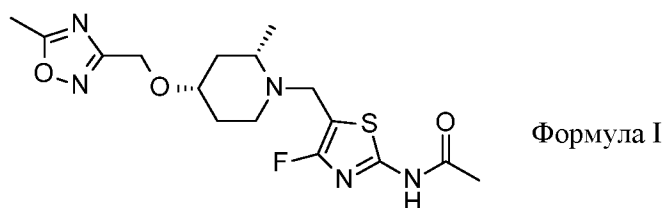
или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день для применения для лечения прогрессирующего надъядерного паралича.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



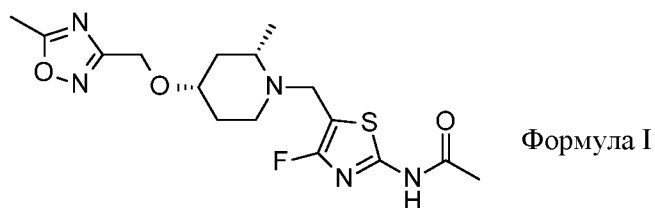
или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день для применения для предотвращения прогрессирования умеренного когнитивного нарушения до болезни Альцгеймера.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I:



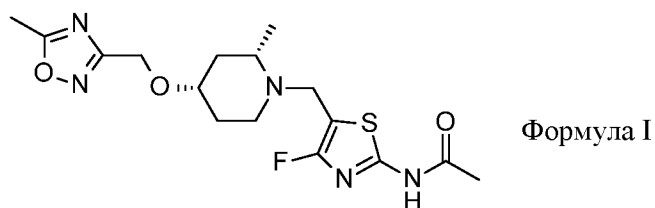
или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I:



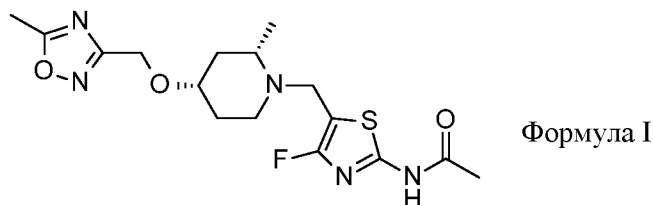
или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



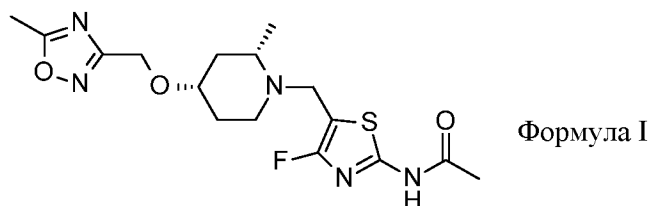
или его фармацевтически приемлемая соль для получения лекарственного средства для лечения прогрессирующего надъядерного паралича, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I:



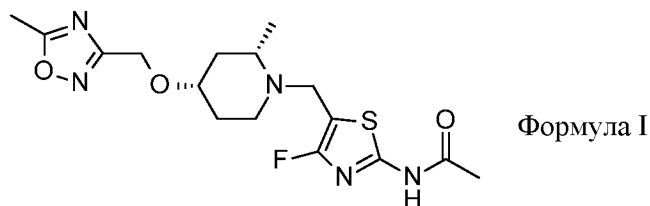
или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для предотвращения прогрессирования умеренного когнитивного нарушения до болезни Альцгеймера, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы I:



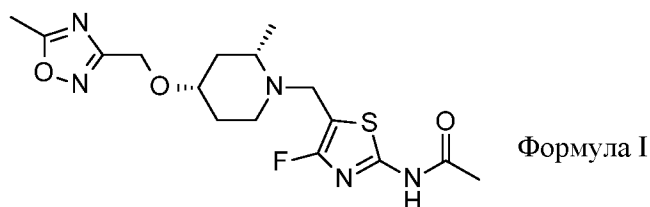
или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы I:



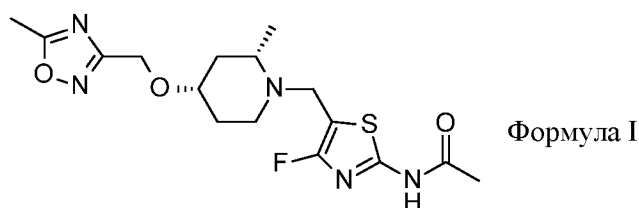
или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения прогрессирующего надъядерного паралича, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы I:



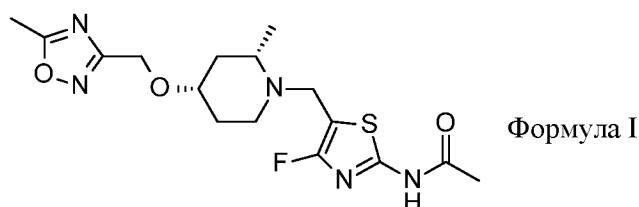
или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложен способ предотвращения прогрессирования умеренного когнитивного нарушения до болезни Альцгеймера, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы I:



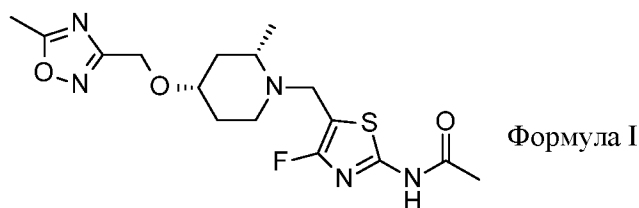
или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I:



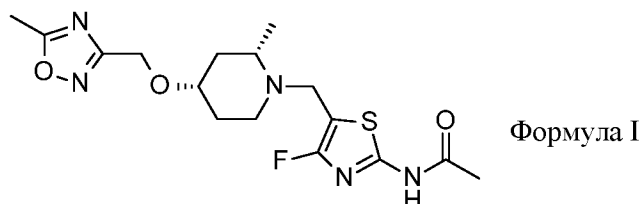
или его фармацевтически приемлемую соль, для применения для лечения нейродегенеративного заболевания, где фармацевтическую композицию вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I:



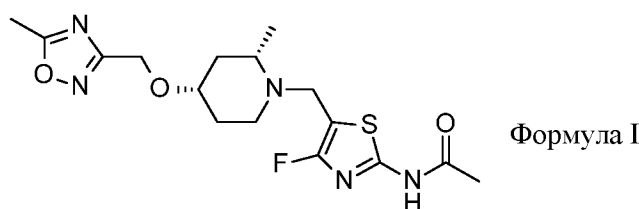
или его фармацевтически приемлемую соль с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, где фармацевтическая композиция содержит общую дозу соединения от 0,1 мг до 5 мг.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, где фармацевтическая композиция содержит общую дозу соединения от 0,1 мг до 5 мг в форме стандартной дозы, при этом стандартную дозу вводят один раз в день.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, где фармацевтическая композиция содержит общую дозу соединения от 0,05 мг до 2,5 мг в форме стандартной дозы, при этом стандартную дозу вводят два раза в день.

В одном варианте реализации понятно, что соединение формулы I находится в форме свободного основания.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет от 0,25 мг/день до 5 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет от 0,1 мг/день до 3 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет от 0,25 мг/день до 3 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет от 0,1 мг/день до 2 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет от 0,25 мг/день до 2 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет от 0,1 мг/день до 1 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет от 0,25 мг/день до 1 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет 5 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет 3 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет 2,5 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет 2 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет 1,5 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет 1 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет 0,75 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет 0,5 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет 0,25 мг/день.

В конкретном варианте реализации общая доза соединения формулы I составляет 0,1 мг/день.

В конкретном варианте реализации соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде стандартной лекарственной формы.

В конкретном варианте реализации стандартная лекарственная форма выбрана из капсулы, таблетки, желатиновой капсулы, жидкого раствора и жидкой суспензии.

В конкретном варианте реализации стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу.

В конкретном варианте реализации стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку.

В конкретном варианте реализации общую суточную дозу соединения формулы I вводят в виде одной стандартной дозы.

В конкретном варианте реализации общую суточную дозу соединения формулы I вводят в виде двух стандартных доз.

В конкретном варианте реализации общую суточную дозу соединения формулы I вводят в виде двух стандартных доз, каждая из которых содержит равные количества соединения формулы I.

В конкретном варианте реализации общая суточная доза соединения формулы I представлена двумя стандартными дозами, при этом стандартные дозы вводят с интервалом по меньшей мере 8 часов.

В конкретном варианте реализации общая суточная доза соединения формулы I представлена двумя стандартными дозами, каждая из которых содержит равные количества соединения формулы I, при этом стандартные дозы вводят с интервалом по меньшей мере 8 часов.

Умеренное когнитивное расстройство было определено как потенциальная продромальная фаза деменции, связанной с болезнью Альцгеймера, на основании клинических проявлений и прогрессирования от умеренного когнитивного расстройства до деменции Альцгеймера у пациентов с течением времени. Термин «предотвращение прогрессирования умеренного когнитивного расстройства в болезнь Альцгеймера» включает сдерживание, замедление, остановку или обращение прогрессирования умеренного когнитивного расстройства в болезнь Альцгеймера у пациента.

Применяемые в настоящем документе термины «лечение» или «лечить» включают сдерживание, замедление, остановку или обращение прогрессирования или тяжести существующего симптома, заболевания или расстройства.

Применяемый в настоящем документе термин «пациент» относится к человеку.

Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют в виде фармацевтических композиций для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники (см.,

например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2012).

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемые соли можно получать при помощи различных способов, известных специалистам в данной области техники, например, при помощи способов, описанных в патенте США № 10081625.

Соединение формулы I также известно как N-[4-фтор-5-[[[(2S,4S)-2-метил-4-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]-1-пиперидил]метил]тиазол-2-ил]ацетамид.

Исследование однократных нарастающих доз у здоровых субъектов для оценки безопасности и фармакокинетики соединения формулы I

Фазу 1, одноцентровое, слепое для субъектов и исследователей, с однократными нарастающими дозами, плацебо-контролируемое, перекрестное, рандомизированное исследование проводили для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики (ФК) соединения формулы I у здоровых субъектов. Исследование проводили в 2 чередующихся когортах (когорты 1 и 2) в течение вплоть до 3 периодов исследования при 6 уровнях доз. Субъектов случайным образом распределяли по 1 из 3 последовательностей лечения в каждой когорте, при этом каждая последовательность включала 2 дозы соединения формулы I и 1 дозу плацебо в течение 3 периодов исследования полностью перекрестным образом. План клинического исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1. План клинического исследования

	Когорта 1	Когорта 2
Период 1	0,15 мг соединения формулы I или плацебо	---
Период 1	≥7 дней отмывки	0,6 мг соединения формулы I или плацебо
Период 2	2 мг соединения формулы I или плацебо	≥7 дней отмывки
Период 2	≥7 дней отмывки	5 мг соединения формулы I или плацебо
Период 3	10 мг соединения формулы I или плацебо	≥7 дней отмывки
Период 3	---	16 мг соединения формулы I или плацебо

После ночного голодания в течение по меньшей мере 8 часов пероральные капсулы вводили с примерно 240 мл воды комнатной температуры утром каждого дня дозирования в положении сидя. Дозы от 0,15 мг до 2 мг вводили в виде перорального раствора соединения формулы I при помощи шприца для перорального дозирования с водой,

аналогично дозированию пероральных капсул. В таблицах 2a и 2b представлены режимы лечения.

Таблица 2a. Режимы лечения соединением формулы I.

Дозировка активного вещества (мг)	От 0,15 до 2	От 5 до 16
Лекарственная форма	Пероральный раствор	Капсула
Форма дозы	Экстемпоральное приготовление	Экстемпоральное приготовление
Способ введения	Пероральный	Пероральный
Инструкции по дозировке	Однократная доза	Однократная доза

Таблица 2b. Режимы лечения плацебо.

Дозировка активного вещества (мг)	Не применимо	Не применимо
Лекарственная форма	Пероральный раствор (вещество-носитель)	Капсула (ГПМЦ ¹)
Форма дозы	Соответствующее плацебо	Соответствующее плацебо
Способ введения	Пероральный	Пероральный
Инструкции по дозировке	Однократная доза	Однократная доза

¹ ГПМЦ = гипромеллоза

Капсулы, содержащие соединение формулы I, готовили экстемпорально. Пероральные дозы от 0,15 мг до 2 мг соединения формулы I готовили экстемпорально в виде лекарственного средства в растворе. Для любой конкретной когорты/периода дозирования общее количество вводимых капсул являлось одинаковым для всех субъектов, независимо от того, назначено ли им плацебо или соединение формулы I. Тем не менее, количество капсул могло варьироваться между периодами дозирования и когортами. То же самое относится и к экстемпорально приготовленным растворам для перорального дозирования для обеспечения слепоты исследования. Соединение формулы I поставлялось в виде свободного основания без неактивных ингредиентов для экстемпорального приготовления. Соответствующий объем перорального раствора-носителя без соединения формулы I применяли в качестве плацебо для доз от 0,15 мг до 2 мг.

Образцы венозной крови объемом примерно по 3 мл каждый собирали для определения концентрации соединения формулы I в плазме. Концентрации соединения формулы I анализировали с применением валидированного способа жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией. Оценки параметров ФК для соединения формулы I рассчитывали с применением стандартных некомпартментных способов анализа. Концентрации соединения формулы I в плазме суммировали по

введенной дозе соединения формулы I и приблизительному времени взятия образца крови для оценки ФК. Данные ФК для однократных нарастающих доз соединения формулы I у здоровых субъектов, полученные при помощи процедуры, по существу как описано выше, представляли в таблице 3 и таблице 4.

Таблица 3. Средние концентрации в плазме для исследования однократных нарастающих доз после перорального введения соединения формулы I здоровым субъектам.

Доза (мг) соединения формулы I	0,15	0,6	2	5	10	16
Время (ч)	Концентрация соединения формулы I в плазме (нг/мл)					
0,5	0,271	6,15	16,2	14,6	28,8	59,7
1	0,278	6,25	21,8	58,9	122	150
1,5	0,246	5,21	19,5	55,3	127	183
2	0,179	4,84	18,6	50,3	125	187
3	0,161	3,96	15,3	43,1	106	153
4	...	3,6	12,6	36,5	100	127
5	...	3,02	10,5	29,5	81,7	100
6	...	2,35	8,75	24,8	72,3	88
8	...	2,1	7,09	18,4	55,1	63
12	...	1,09	4,24	9,74	32,7	32,2
24	...	0,307	1,34	2,76	11	6,83
48	...	...	...	0,634	2,28	0,828

Таблица 4. Параметры ФК соединения формулы I после перорального введения здоровым субъектам¹.

Доза (мг) ²	0,15 мг	0,6 мг	2 мг	5 мг	10 мг	16 мг
------------------------	---------	--------	------	------	-------	-------

N ³	8	7	6	7	6	5
CL/F ⁴ (л/ч)	NC ¹⁴	13,6 (33)	15,1 (88)	12,6 (39)	8,20 (28)	11,9 (19)
AUC(0-∞) ⁵ (нг×ч/мл)	NC ¹⁴	44,0 (33)	133 (88)	396 (39)	1220 (28)	1340 (19)
C _{max} ⁶ (нг/мл)	0,318 (52)	6,61 (30)	20,9 (38)	59,1 (18)	134 (17)	199 (25)
V _z /F ⁷ (л)	NC ¹⁴	120 (13)	119 (40)	114 (25)	104 (21)	102 (23)
t _{1/2} ⁸ (ч)	NC ¹⁴	6,08 (4,35- 9,76)	5,48 (3,94- 11,2)	6,23 (3,82- 8,48)	8,82 (6,91- 12,4)	5,92 (4,40- 7,33)
t _{max} ⁹ (ч)	1,02 (0,50- 1,50)	1,00 (0,50- 1,50)	1,25 (1,00- 2,00)	1,02 (1,00- 3,00)	1,50 (1,00- 2,07)	1,98 (1,00- 2,00)
Ae0-24 ¹⁰ (мг)	0,003 (52%) ¹²	0,048 (53%)	0,155 (57%)	0,436 (57%)	1,3 (30%)	1,14 (36%)
CL _r ¹¹ (л/ч)	NC ¹⁴	1,17 (30)	1,25 (30)	1,18 (32)	1,22 (10)	0,96 (46) ¹³

¹ Данные представлены как среднее геометрическое (средний геометрический %CV), если не указано иное

² Количество вводимого соединения формулы I

³ N = количество субъектов

⁴ CL/F = кажущийся клиренс, рассчитанный после перорального введения

⁵ AUC(0-∞) = площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до бесконечности

⁶ C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства

⁷ V_z/F = кажущийся объем распределения после перорального введения

⁸ t_{1/2} = конечный период полувыведения (среднее геометрическое (мин - макс))

⁹ t_{max} = время максимальной наблюдаемой концентрации лекарственного средства; медиана (мин - макс)

¹⁰ Ae0-24 = количество соединения формулы I, выведенное с мочой в течение 24 часов после введения дозы

¹¹ CL_r = почечный клиренс

¹² N = 5

¹³ N = 3

¹⁴ NC = не рассчитано

Данные показывают, что AUC(0-∞) и C_{max} увеличивались примерно пропорционально дозе в диапазоне доз от 0,6 мг до 16 мг для соединения формулы I.

Медиана $t_{\max}$ составляла примерно 1 час, и $t_{1/2}$ составляло примерно 6 часов для соединения формулы I.

Оценка занятости фермента O-GlcNAcase в головном мозге после однократной пероральной дозы соединения формулы I, измеренной путем позитронно-эмиссионной томографии с радиолигандом [^{18}F]LSN3316612, у здоровых субъектов

Одноцентровое, открытое, нерандомизированное исследование путем позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), демонстрирующее проникновение в головной мозг и связывание с O-GlcNAcase (OGA) в головном мозге после однократной пероральной дозы 0,25 мг, 1 мг и 5 мг N-[4-фтор-5-[[[(2S,4S)-2-метил-4-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси]-1-пиперидил]метил]тиазол-2-ил]ацетамида (соединение формулы I), проводилось специалистом в данной области техники, по существу как указано ниже. [^{18}F]LSN3316612 представляет собой позитронно-активный радиофармацевтический препарат для визуализации OGA *in vivo* в головном мозге, и его применяют для оценки связывания с соединениями, которые ингибируют OGA. Получение и применение ^{18}F -LSN3316612 в качестве радиолиганда для ПЭТ известно в данной области техники, например, как описано в S. Lu, et. al, *Science Translational Medicine*, 12, eaau2939 (2020) 13May2020. В указанном исследовании ПЭТ с однократной дозой с применением индикатора [^{18}F]LSN3316612 оценивали занятость фермента (ЕО) OGA в головном мозге в подходящем диапазоне доз, которые, как было продемонстрировано, являлись безопасными и хорошо переносимыми.

Здоровых субъектов распределяли в 1 из 4 когорт, по 4 субъекта в каждой когорте, предназначенных для исследования. Все субъекты проходили одно исходное ПЭТ-сканирование и два ПЭТ-сканирования после введения дозы. Исходное ПЭТ-сканирование проводили примерно за 14 дней до введения дозы соединения формулы I. В целом, каждый субъект получал одну дозу соединения формулы I и проходил 3 введения ПЭТ-индикатора [^{18}F]LSN3316612. Дозирование соединения формулы I проводили после завершения исходного ПЭТ-сканирования. Сканирование проводили примерно через 2 и 24 часа после введения дозы для доз 0,25 мг и 5 мг соединения формулы I и примерно через 2 и 24 часа или 30 и 54 часа после введения дозы для дозы 1 мг соединения формулы I. Данные динамической ПЭТ головного мозга получали в течение 120 мин сразу после инъекции индикатора. ЕО суммировали по дозе соединения формулы I и примерному времени сканирования.

Соединение формулы I вводили перорально в виде капсул для доз ≥ 3 мг. Для доз ниже 3 мг соединение формулы I взвешивали в подходящей емкости и растворяли в соответствующем объеме дегазированного Sprite® или разбавителя.

[¹⁸F]LSN3316612 получали в клинической лаборатории радиохимии из нерадиоактивного предшественника в день каждого ПЭТ-сканирования. [¹⁸F]LSN3316612 для инъекций представлял собой прозрачный раствор для внутривенных инъекций, приготовленный в физиологическом растворе, содержащем этанол, стерильную воду для инъекций и аскорбат натрия. [¹⁸F]LSN3316612 доставлялся в физиологическом растворе (0,9% NaCl), составленном таким образом, чтобы содержать примерно 3,3% (об./об.) этанола (EtOH) и аскорбат натрия (4,67 мг/мл). [¹⁸F]LSN3316612 вводили внутривенно в течение 3-минутного периода инфузии с применением инфузионного насоса с последующей промывкой 10 мл физиологического раствора. Перед проведением ПЭТ пациентам вводили внутривенный катетер (для инфузии радиоактивного индикатора) в соответствии со стандартной клинической практикой. Каждый субъект получал однократную инъекцию [¹⁸F]LSN3316612 при каждой процедуре сканирования. Радиофармацевтический препарат вводили внутривенно в дозе примерно 5 мКи (не более 6 мКи) при максимальной массовой дозой 10 мкг и максимальном объеме 10 мл.

Для каждого ПЭТ-сканирования в лаборатории радиохимии синтезировали радиолиганд из предшественника в соответствии с протоколом производства образцов для ПЭТ, известным в данной области техники, таким как описанный в Lee, J., Liow, J., Paul, S. *et al.* PET quantification of brain O-GlcNAcase with [¹⁸F]LSN3316612 in healthy human volunteers. *EJNMMI Res* 10, 20 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13550-020-0616-4>.

Образцы артериальной крови отбирали у всех субъектов во время каждого ПЭТ-сканирования для измерения радиоактивности для получения данных для кинетического анализа ПЭТ-индикатора. Образцы венозной крови отбирали после введения дозы соединения формулы I для измерения концентрации соединения формулы I в плазме с применением валидированного анализа жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией.

Первичным результатом визуализации для ПЭТ с [¹⁸F]LSN3316612 являлся общий объем распределения (V_T), который определяли в областях, где присутствует OGA, включая области коры, области базальных ганглиев, таламус и мозжечок. В анализе использовали данные временной активности с поправкой на затухание в различных областях мозга. Данные визуализации анализировали при помощи модели двух тканевых компартментов с входной артериальной функцией для определения V_T . OGA EO после

однократной дозы соединения формулы I получали с применением графического анализа по графику занятости:

$$V_T(\text{исходный}) - V_T(\text{дозирование}) = \text{Занятость} * (V_T(\text{исходный}) - V_{ND}),$$

где $V_T(\text{исходный})$ и $V_T(\text{дозирование})$ представляют собой общие объемы распределения в нескольких регионах, полученные при исходном сканировании и после введения соединения формулы I, соответственно. Занятость определяли как наклон линейной регрессии графика, а объем распределения несмещаемого компартмента V_{ND} определяли как отрезок, отсекаемый на оси x.

Следуя процедуре, по существу как описано выше, данные по связыванию с OGA в головном мозге после однократной пероральной дозы 0,25 мг, 1 мг и 5 мг соединения формулы I представляли в таблицах 5a-5c.

Таблица 5a: Занятость OGA в головном мозге для дозы 0,25 мг соединения формулы I.

Примерное время (ч)	Средняя занятость фермента (%)	Средняя концентрация соединения формулы I в плазме (нг/мл)
0,5		0,934
1		0,595
2	25,6	0,373
3		0,391
4		0,367
5		0,39
6		0,357
8		0,294
12		0,213
24	46	0,107

Таблица 5b: Занятость OGA в головном мозге для дозы 1 мг соединения формулы I.

Примерное время (ч)	Средняя занятость фермента (%)	Средняя концентрация соединения формулы I в плазме (нг/мл)
0,5		6,29
1		6,24
2	97,3	5,75
3		4,97
4		4,28
5		3,87
6		3,08
8		2,45
12		1,42
24	80,6	0,412
30	68	0,222

54	30,3	0,0735
----	------	--------

Таблица 5с: Занятость OGA в головном мозге для дозы 5 мг соединения формулы I.

Примерное время (ч)	Средняя занятость фермента (%)	Средняя концентрация соединения формулы I в плазме (нг/мл)
0,5		32,4
1		30,7
2	98,2	36
3		31,9
4		31,5
5		30,6
6		25,3
8		17,8
12		12,5
24	92,5	3,07

В данных, представленных выше в таблицах 5а-5с, раскрыто зависимое от концентрации изменение OGA EO в головном мозге с EO для дозы 5 мг соединения формулы I, превышающей 90% EO через 24 часа после введения дозы. Было обнаружено, что доза 1 мг соединения формулы I обеспечивает 80,6% EO через 24 часа после введения дозы и 30,3% EO через 54 часа после введения дозы. Было обнаружено, что доза 0,25 мг соединения формулы I обеспечивает 46% EO через 24 часа после введения дозы.

Используя данные ФК из исследования однократных нарастающих доз соединения формулы I у здоровых субъектов и результаты исследования ПЭТ, демонстрирующие проникновение в головной мозг и связывание с OGA в головном мозге после однократной пероральной дозы соединения формулы I, как описано выше, ниже приводили низкие дозы и режимы дозирования для лечения нейродегенеративного заболевания, включая БА, ПНП, ЛВД, КБС и другие нейродегенеративные таупатии, при помощи соединения формулы I:

Общая доза соединения формулы I от 0,25 мг/день до 5 мг/день.

Общая доза соединения формулы I от 0,1 мг/день до 3 мг/день.

Общая доза соединения формулы I от 0,25 мг/день до 3 мг/день.

Общая доза соединения формулы I от 0,1 мг/день до 2 мг/день.

Общая доза соединения формулы I от 0,25 мг/день до 2 мг/день.

Общая доза соединения формулы I от 0,1 мг/день до 1 мг/день.

Общая доза соединения формулы I от 0,25 мг/день до 1 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 5 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 3 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 2,5 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 2 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 1,5 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 1 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 0,75 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 0,5 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 0,25 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 0,1 мг/день.

Предпочтительно, чтобы общую суточную дозу соединения формулы I вводили в виде одной стандартной дозы.

Более предпочтительно, чтобы общую суточную дозу соединения формулы I вводили в виде двух стандартных доз. Предпочтительно, чтобы общую суточную дозу соединения формулы I вводили в виде двух стандартных доз, где каждая из доз содержит равные количества соединения формулы I. Предпочтительно, чтобы, когда общую суточную дозу соединения формулы I вводят в виде двух стандартных доз, стандартные дозы вводили с интервалом по меньшей мере 8 часов.

Кроме того, общие дозы соединения формулы I в фармацевтической композиции указаны ниже:

Общая доза соединения формулы I от 0,25 мг до 5 мг.

Общая доза соединения формулы I от 0,1 мг до 3 мг.

Общая доза соединения формулы I от 0,25 мг до 3 мг.

Общая доза соединения формулы I от 0,1 мг до 2 мг.

Общая доза соединения формулы I от 0,25 мг до 2 мг.

Общая доза соединения формулы I от 0,1 мг до 1 мг.

Общая доза соединения формулы I от 0,25 мг до 1 мг.

Общая доза соединения формулы I 3 мг.

Общая доза соединения формулы I 2,5 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 2 мг.

Общая доза соединения формулы I 1,5 мг.

Общая доза соединения формулы I 1 мг.

Общая доза соединения формулы I 0,75 мг.

Общая доза соединения формулы I 0,5 мг/день.

Общая доза соединения формулы I 0,25 мг.

Кроме того, предпочтительно, чтобы общая доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, содержалась в одной стандартной дозе.

Более предпочтительно, чтобы общая доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, содержалась в одной стандартной дозе, при этом однократную стандартную дозу вводили один раз в день.

Также предпочтительно, чтобы общая доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, содержалась в двух стандартных дозах.

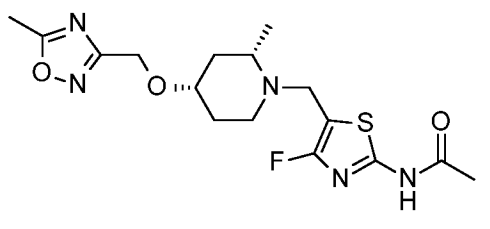
Предпочтительно, чтобы общая доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, содержалась в двух стандартных дозах, при этом каждая из стандартных доз содержала равные количества соединения формулы I.

Более предпочтительно, чтобы общая доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, содержалась в двух стандартных дозах, при этом каждую из доз вводили в течение одного дня.

Кроме того, предпочтительно, чтобы общая доза фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, содержалась в двух стандартных дозах, при этом каждая из стандартных доз содержала равные количества соединения формулы I, и каждую из доз вводили в течение одного дня, предпочтительно с интервалом по меньшей мере 8 часов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:

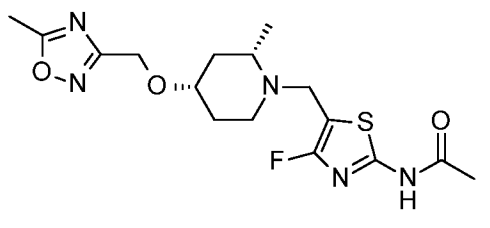


или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения нейродегенеративного заболевания, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 1, отличающееся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 1, отличающееся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание представляет собой прогрессирующий надъядерный паралич.

4. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль для применения для предотвращения прогрессирования умеренного когнитивного нарушения до болезни Альцгеймера, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

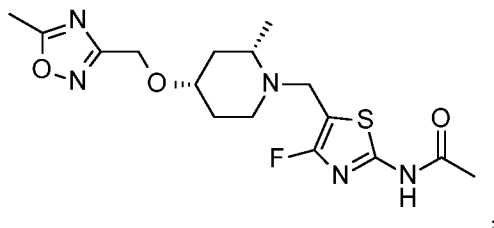
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 5 мг/день.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг/день до 3 мг/день.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 3 мг/день.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг/день до 2 мг/день.
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 2 мг/день.
10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг/день до 1 мг/день.
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 1 мг/день.
12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет 3 мг/день.
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет 2,5 мг/день.
14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет 2 мг/день.
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет 1,5 мг/день.
16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет 1 мг/день.
17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,75 мг/день.
18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,5 мг/день.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,25 мг/день.
20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в стандартной лекарственной форме.
21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 20, отличающееся тем, что указанная стандартная лекарственная форма выбрана из капсулы, таблетки, желатиновой капсулы, жидкого раствора и жидкой суспензии.
22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 219, отличающееся тем, что указанная стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу.
23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 219, отличающееся тем, что указанная стандартная лекарственная форма представляет собой таблетку.
24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 20-23, отличающееся тем, что общую суточную дозу вводят в виде одной стандартной дозы.
25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 20-23, отличающееся тем, что общую суточную дозу вводят в виде двух стандартных доз.
26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 25, отличающееся тем, что стандартные дозы вводят с интервалом по меньшей мере 8 часов.
27. Способ лечения нейродегенеративного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы:

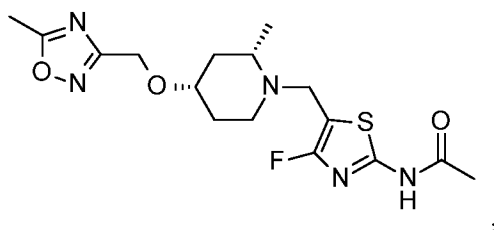


или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера.

29. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанное нейродегенеративное заболевание представляет собой прогрессирующий надъядерный паралич.
30. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 5 мг/день.
31. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг/день до 3 мг/день.
32. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 3 мг/день.
33. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг/день до 2 мг/день.
34. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 2 мг/день.
35. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг/день до 1 мг/день.
36. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 1 мг/день.
37. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 3 мг/день.
38. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 2,5 мг/день.
39. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 2 мг/день.
40. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 1,5 мг/день.
41. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 1 мг/день.
42. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,75 мг/день.
43. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,5 мг/день.
44. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,25 мг/день.
45. Способ по любому из пп. 27-44, отличающийся тем, что общую суточную дозу вводят в виде одной стандартной дозы.

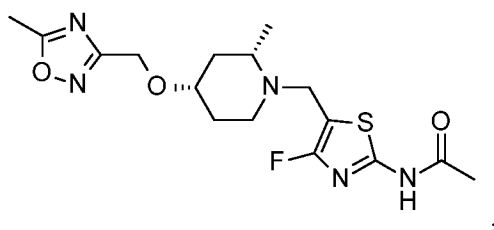
46. Способ по любому из пп. 27-44, отличающийся тем, что общую суточную дозу вводят в виде двух стандартных доз.
47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что стандартные дозы вводят с интервалом по меньшей мере 8 часов.
48. Способ предотвращения прогрессирования умеренного когнитивного нарушения до болезни Альцгеймера, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы:



или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально с общей дозой соединения от 0,1 мг/день до 5 мг/день.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 5 мг/день.
50. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг/день до 3 мг/день.
51. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 3 мг/день.
52. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг/день до 2 мг/день.
53. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 2 мг/день.
54. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг/день до 1 мг/день.
55. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг/день до 1 мг/день.
56. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 3 мг/день.
57. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 2,5 мг/день.
58. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 2 мг/день.

59. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 1,5 мг/день.
60. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 1 мг/день.
61. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,75 мг/день.
62. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,5 мг/день.
63. Способ по п. 48, отличающийся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,25 мг/день.
64. Способ по любому из пп. 48-63, отличающийся тем, что общую суточную дозу вводят в виде одной стандартной дозы.
65. Способ по любому из пп. 48-63, отличающийся тем, что общую суточную дозу вводят в виде двух стандартных доз.
66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что стандартные дозы вводят с интервалом по меньшей мере 8 часов.
67. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемую соль с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, где указанная фармацевтическая композиция содержит общую дозу указанного соединения от 0,1 мг до 5 мг.

68. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг до 5 мг.
69. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг до 3 мг.
70. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг до 3 мг.
71. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг до 2 мг.
72. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг до 2 мг.

73. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,1 мг до 1 мг.
74. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет от 0,25 мг до 1 мг.
75. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет 3 мг.
76. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет 2,5 мг.
77. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет 2 мг.
78. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет 1,5 мг.
79. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет 1 мг.
80. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,75 мг.
81. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,5 мг.
82. Фармацевтическая композиция по п. 67, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения составляет 0,25 мг.
83. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 67-82, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения содержится в одной стандартной дозе.
84. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 67-82, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения содержится в двух стандартных дозах.
85. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 67-82, отличающаяся тем, что общая доза указанного соединения содержится в двух стандартных дозах, при этом каждая из стандартных доз содержит равные количества указанного соединения.
86. Фармацевтическая композиция по п. 83, отличающаяся тем, что указанную одну стандартную дозу вводят один раз в день.
87. Фармацевтическая композиция по п. 84, отличающаяся тем, что обе стандартные дозы вводят в течение одного дня.
88. Фармацевтическая композиция по п. 85, отличающаяся тем, что обе стандартные дозы вводят в течение одного дня.
89. Фармацевтическая композиция по п. 87, отличающаяся тем, что обе стандартные дозы вводят в течение одного дня с интервалом по меньшей мере 8 часов.

90. Фармацевтическая композиция по п. 88, отличающаяся тем, что обе стандартные дозы вводят в течение одного дня с интервалом по меньшей мере 8 часов.