(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2023.11.09
- (22) Дата подачи заявки 2022.02.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/472* (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)

- (54) ОТКРЫВАТЕЛЬ КАЛИЕВОГО ПОТЕНЦИАЛ-УПРАВЛЯЕМОГО КАНАЛА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АНГЕДОНИИ
- (31) 63/147,742
- (32) 2021.02.09
- (33) US
- (86) PCT/US2022/015854
- (87) WO 2022/173855 2022.08.18
- **(71)** Заявитель:

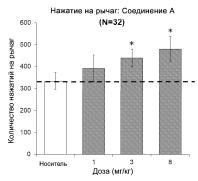
КСЕНОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК. (CA) (72) Изобретатель:

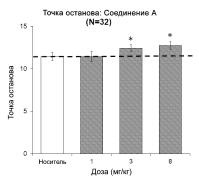
Пимстоун Саймон Нил (СА)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится, среди прочего, к N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамиду (соединению A), который представляет собой открыватель потенциалзависимых калиевых каналов, для применения в способе лечения ангедонии у субъекта, такого как человек. Настоящее изобретение дополнительно относится к различным улучшенным способам введения соединения A.





A1

ОТКРЫВАТЕЛЬ КАЛИЕВОГО ПОТЕНЦИАЛ-УПРАВЛЯЕМОГО КАНАЛА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АНГЕДОНИИ

1. Предпосылки создания изобретения

Ангедония характеризуется сниженной способностью испытывать удовольствие и/или сниженным интересом к участию в приятной деятельности и является выраженным симптомом многих нервно-психических расстройств. Тяжесть ангедонии можно оценить количественно по 14-балльной шкале оценки удовольствия Снайта-Гамильтона (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS). Snaith et al., Br. J. Psychiatry 1995; 167: 99-103; Nakonezny et al., Int. Clin. Psychopharmacol. 2010; 25(6): 328-333.

Ангедония часто возникает при депрессии, например, при большом депрессивном расстройстве и стресс-индуцированной депрессии. Ангедония является основным симптомом большого депрессивного расстройства и встречается примерно у 70% людей, страдающих этим состоянием. У людей, испытывающих ангедонию, может быть диагностирована депрессия даже при отсутствии других симптомов, отражающих плохое или депрессивное настроение.

Ангедонию обычно рассматривают как один компонент негативных симптомов шизофрении. Хотя для классификации негативных симптомов шизофрении обычно используются пять областей, факторный анализ анкет дает два фактора, один из которых включает дефицит удовольствия и мотивации. Ретроспективно люди, страдающие шизофренией, сообщают, что испытывают меньше положительных эмоций, чем здоровые люди.

Ангедония связана с расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, и отрицательно влияет на результаты лечения. Ангедония часто встречается у людей, зависимых от широкого спектра наркотиков, включая алкоголь, опиоиды и никотин.

Ангедония часто возникает при болезни Паркинсона, ее частота составляет от 7% до 45%. Ангедония возникает и при обсессивно-компульсивных расстройствах (например, синдроме переедания).

Социальная ангедония определяется как отсутствие интереса к социальному контакту и отсутствие удовольствия от социальных ситуаций, и характеризуется социальной изоляцией. Эта характеристика обычно проявляется как безразличие к социальным взаимодействиям с другими людьми.

Сексуальная ангедония чаще всего встречается у мужчин, и ее иногда называют «эякуляторной ангедонией». У мужчин, страдающих этим заболеванием, эякуляция не

сопровождается чувством удовольствия. Сексуальная ангедония также встречается у женщин и проявляется как отсутствие удовольствия, сопровождающего оргазм. Сексуальную ангедонию может вызвать применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI).

Депрессия является основной причиной инвалидности во всем мире. Однако доступные методы лечения являются лишь частично эффективными для многих пациентов и связаны с дополнительными ограничениями, включая медленное начало терапевтического действия и нежелательные побочные эффекты. В настоящее время одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) методы лечения депрессии в основном состоят из серотонинергических и норадренергических агентов, которые в значительной степени имеют одну и ту же основную фармакологию и механизм действия, основанный на открытиях десятилетней давности. Отсутствие механистического разнообразия оставляет улучшения мало возможностей для результатов лечения пациентов или персонализированных подходов к лечению.

Учитывая возникновение ангедонии, в том числе при различных заболеваниях и состояниях, описанных выше, существует потребность в соответствующих методах лечения ангедонии.

2. Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описаны некоторые способы и применения небольшой молекулы N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамида (называемый в настоящем документе как «Соединение А»).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ангедонии у нуждающегося в этом субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек), включающему введение (например, перорально) субъекту терапевтически эффективного количества Соединения А. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению Соединения А в лечении ангедонии у нуждающегося в этом субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек). В некоторых вариантах осуществления ангедонический субъект страдает сексуальной ангедонией или социальной ангедонией. В некоторых вышеупомянутый способ или применение предусматривает реверсирование гиперактивности в вентральной области покрышки (VTA) у страдающего ангедонией субъекта.

В одном варианте осуществления ангедония до лечения Соединением A имеет степень тяжести по меньшей мере 4, измеренную по шкале SHAPS. В других вариантах

осуществления ангедония до лечения Соединением А имеет степень тяжести по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13 или 14, измеренную по шкале SHAPS.

В некоторых случаях ангедония, которую лечат путем введения Соединения А, является симптомом нервно-психического расстройства, такого как депрессивное расстройство, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, психотическое расстройство, расстройство личности, эпилептическое расстройство или их комбинация. В одном варианте осуществления депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство (MDD). В некоторых вариантах осуществления расстройство представляет собой депрессивное посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), деструктивное нарушение регуляции настроения, стойкое депрессивное расстройство, биполярное спектральное расстройство, биполярную депрессию, послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство расстройство (SAD), сезонное аффективное атипичную терапевтически резистентную депрессию (TRD), депрессию, связанную с волнением или тревогой, нарушение адаптации с депрессивным настроением, длительную депрессивную реакцию или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, включает зависимость от одного или нескольких наркотических средств, включая алкоголь, кокаин, опиоиды, никотин или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство представляет собой шизофрению, шизоаффективное расстройство или шизотипическое расстройство. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство представляет собой обсессивно-компульсивное расстройство, такое как синдром переедания. В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство представляет собой экстрапирамидное расстройство, болезнь Альцгеймера, деменцию, болезнь Паркинсона, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), нервную анорексию, паническое расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), хроническую головную боль, включая хроническую мигрень с аурой или без нее, мигрень с аурой без головной боли, хроническую головную боль напряжения, продолжительную гемикранию, новую ежедневную постоянную головную боль, деменцию, рассеянный склероз или дистимическое расстройство. В некоторых вариантах осуществления эпилептическое расстройство представляет собой эпилепсию с фокальным началом или постинсультную эпилепсию. В некоторых вариантах осуществления

ангедония, которую лечат путем введения Соединения А, связана с раком, хронической болью, ВИЧ/СПИДом, волчанкой или гипотиреозом.

В дополнительном варианте осуществления способ лечения ангедонии, включающий введение терапевтически эффективного количества Соединения А или применение Соединения А в лечении ангедонии, дополнительно включает усиление открытия калиевого канала Kv7 у субъекта (например, человека).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу открытия или усиления открытия калиевого канала Кv7 у субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек), включающему введение субъекту эффективного количества Соединения А, или применение Соединения А для открытия или усиления открытия калиевого канала Kv7 у субъекта, при этом субъект страдает ангедонией, такой как различные типы ангедонии и расстройств, имеющих симптомы ангедонии, описанные в настоящем документе, включая ангедонию, ассоциированную с большим депрессивным расстройством (МDD), посттравматическим стрессовым расстройством (РТSD), шизофренией, расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, болезнью Паркинсона, депрессией, связанной с волнением или тревогой, эпилепсией или обсессивно-компульсивным расстройством (например, синдромом переедания).

В некоторых аспектах калиевый канал Kv7 представляет собой один или несколько из Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 или Kv7.5. В некоторых случаях открытие или усиление открытия одного или нескольких калиевых каналов Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 или Kv7.5 является избирательным по сравнению с Kv7.1. В других случаях способ включает открытие или усиление открытия калиевого канала Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3).

В некоторых случаях введение субъекту Соединения А включает введение дозы 2-200 мг Соединения А на введение. В других случаях введение субъекту включает дозу 5-1000 мг, вводимую ежедневно, через день или еженедельно. В дополнительных случаях введение субъекту включает дозу 0,05-20 мг/кг, такую как 0,1-5 мг/кг, вводимую ежедневно, через день или еженедельно.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемых способов и применений Соединение А вводят перорально субъекту (предпочтительно млекопитающему, такому как человек) в период от около 30 минут до приема пищи до около 2 часов после приема пищи, например, Соединение А можно вводить субъекту перорально во время приема пищи или в течение 15 минут после приема пищи. Альтернативно, Соединение А можно вводить субъекту перорально независимо от времени предыдущего или последующего приема пищи.

Соединение А представляет собой небольшую молекулу, которая в настоящее время разрабатывается для лечения судорожных расстройств, и ее применение в качестве модулятора калиевых каналов раскрыто в патентах США № 8293911 и 8993593, а также в заявках США с серийными номерами 16/409684 и 16/410851, раскрытия которых включены в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Эти и другие аспекты настоящего раскрытия станут очевидными после обращения к следующему подробному описанию. С этой целью в настоящем документе представлены различные ссылки, которые более подробно описывают определенную исходную информацию и методики, и каждая из них включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

3. Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показаны эффекты Соединения А (1, 3 и 8 мг/кг, перорально) в тесте Progressive Ratio Test (PRT) для всех крыс (N=32). Как для показателей количества нажатий на рычаг (верхний график), так и для показателей контрольной точки (нижний график), статистическая значимость («звездочка») наблюдалась при дозах 3 и 8 мг/кг (р<0,05 по сравнению с носителем).

На фиг. 2 показаны эффекты Соединения А (1, 3 и 8 мг/кг, перорально) в тесте Progressive Ratio Test (PRT) для подгрупп крыс с «высоким» и «низким» уровнем ответа (N=11 на подгруппу). Как для показателей количества нажатий на рычаг (верхний график), так и для показателей контрольной точки (нижний график), статистическая значимость («звездочка») наблюдалась при дозах 3 и 8 мг/кг в подгруппах с «низким» уровнем ответа с использованием двустороннего дисперсионного анализа ANOVA со смешанным дизайном (p<0,05 по сравнению с носителем).

На фиг. 3 показаны эффекты Соединения А (1, 3 и 8 мг/кг, перорально) в тесте Progressive Ratio Test (PRT) для подгруппы крыс с «низким» уровнем ответа (N=11/подгруппа). Для показателей количества нажатий на рычаг (верхний график) статистическая значимость («звездочка») наблюдалась при дозах 3 и 8 мг/кг, и для показателей контрольной точки (нижний график) статистическая значимость («звездочка») наблюдалась при дозе 3 мг/кг с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA для подгруппы с низким уровнем ответа (р<0,05 по сравнению с носителем).

4. Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым и улучшенным способам и применениям в связи с Соединением А, в частности, для лечения ангедонии путем введения Соединения А нуждающемуся в этом субъекту (предпочтительно

млекопитающему, такому как человек) путем перорального введения или другими путями.

В последующем описании изложены некоторые конкретные подробности, чтобы обеспечить полное понимание различных вариантов осуществления. Однако специалист в данной области поймет, что описанные в настоящем документе способы и применения могут быть реализованы на практике без этих подробностей. В других случаях, чтобы избежать излишнего усложнения описаний вариантов осуществления, не показаны или подробно не описаны хорошо известные структуры. Если контекст не требует иного, во всем описании и формуле изобретения, которые следуют, слово «содержат» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует истолковывать в открытом, включающем смысле, то есть как «включая, но без ограничения». Кроме того, заголовки, представленные в настоящем документе, предназначены только для удобства и не интерпретируют объем или значение заявленного изобретения.

Ссылка в данном описании на «один вариант осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления. Таким образом, появление фраз «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных местах данного описания не обязательно относится к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим способом в одном или нескольких вариантах осуществления. Кроме того, как используется в этом описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если содержание явно не требует иного. Следует также отметить, что термин «или» обычно используется в том смысле, в котором он включает «и/или», если из содержания явно не следует иное.

4.1. Определения

Следующие термины и сокращения, используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, имеют указанные значения:

Термин «ангедония», используемый в настоящем документе, относится к заметному снижению интереса или удовольствия от всех или почти всех видов деятельности. Ангедонию легкой степени иногда называют гипогедонией.

«Соединение А» относится к соединению, имеющему следующую формулу:

и имеющему химическое название N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид. Получение Соединения А и его применение в качестве открывателя Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) раскрыто в патентах США №№ 8293911 и 8993593, а также в заявках США с серийными номерами 16/409684 и 16/410851. Соединение А потенцирует и усиливает открытие потенциалзависимых калиевых каналов Kv7.2 и Kv7.3 (Kv7.2/Kv7.3), которые являются важными для контроля возбудимости нейронов. Соединение А используют в способах и применениях, описанных в настоящем документе.

Термин «социальная ангедония», используемый в настоящем документе, определяется как незаинтересованность в социальных контактах и отсутствие удовольствия в социальных ситуациях. Социальная ангедония характеризуется социальной замкнутостью и обычно проявляется как безразличие к социальным взаимодействиям с другими людьми. Эта черта считается центральной характеристикой, а также предиктором расстройств шизофренического спектра.

«Терапевтически эффективное количество», используемое в настоящем документе, относится к количеству Соединения А, достаточному для лечения указанного заболевания, расстройства или состояния, или для оказания желаемого заявленного эффекта на заболевание, расстройство или состояние, или на один или несколько механизмов, лежащих в основе заболевания, расстройства или состояния у субъектачеловека. В некоторых вариантах осуществления, когда Соединение А вводят для лечения ангедонии, терапевтически эффективное количество относится к количеству Соединения А, которое при введении человеку лечит или облегчает ангедонию у человека или проявляет обнаруживаемый терапевтический эффект у человека, имеющего ангедонию. Эффект может быть обнаружен, например, по уменьшению количества симптомов ангедонии (например, «предпочтение» или «желание») или по уменьшению тяжести ангедонии.

«Лечение», используемое в настоящем документе, относится к терапевтическим применениям, связанным с введением Соединения А, которые облегчают указанное заболевание, расстройство или состояние, или один или несколько механизмов, лежащих в основе указанного заболевания, расстройства или состояния, включая замедление или остановку прогрессирования заболевания, расстройства или состояния, или одного или

нескольких лежащих в основе механизмов у субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления, когда Соединение А вводят для лечения ангедонии, лечение относится к терапевтическим применениям для замедления или остановки прогрессирования ангедонии (т.е. замедления или прекращения увеличения интенсивности или частоты ангедонии) и/или реверсирования ангедонии. Реверсирование ангедонии отличается от терапевтического применения, которое замедляет или прекращает ангедонию, тем, что с помощью способа реверсирования не только останавливается прогрессирование ангедонии, но и клеточное поведение в некоторой степени перемещается в сторону нормального состояния, которое наблюдалось бы в отсутствие ангедонии. В некоторых вариантах осуществления лечение ангедонии, включающее введение Соединения А, сопровождается изменением клеточной активности одного или нескольких калиевых каналов Кv7 (например, Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и/или Kv7.5, в частности, Kv7.2 и/или Kv7.3, необязательно по сравнению с Kv7.1) до нормального уровня, который наблюдался бы при отсутствии ангедонии.

«После приема пищи» относятся к условию употребления пищи в период времени от около 4 часов до перорального введения Соединения А до около 4 часов после введения Соединения А. Пища может быть твердой, жидкой или смесью твердой и жидкой пищи с достаточным объемом и содержанием жира, чтобы она не растворялась и не всасывалась быстро в желудке. В некоторых случаях пища представляет собой еду, такую как завтрак, обед, ужин или, альтернативно, детское питание (например, молочную смесь или грудное молоко). Соединение А можно вводить субъекту перорально, например, примерно за 30 минут до приема пищи и примерно через 2 часа после приема пищи, наиболее предпочтительно Соединение А вводят перорально во время еды или в течение 15 минут после еды.

Термин «натощак» относится к условию отсутствия приема пищи в течение периода времени, составляющего от по меньшей мере 4 часов до перорального введения Соединения А до примерно 4 часов после введения Соединения А.

4.2. Варианты осуществления

В настоящем документе предлагаются способы и применения активатора Кv7, известного как Соединение А (N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид) для лечения ангедонии. В некоторых случаях способы и применения действуют путем реверсирования гиперактивности в вентральной области покрышки (VTA), например, посредством усиления Kv7-опосредованного М-тока. Ангедония включает виды, перечисленные для расстройств, раскрытых в настоящем

документе, например, ангедонию, связанную с депрессией (например, большое депрессивное расстройство), а также социальную ангедонию.

В настоящем изобретении описаны исследования установленных моделей стрессиндуцированной депрессии и ангедонии. Например, CSDS-уязвимых животных можно исследовать на предмет социального избегания (модель «чужак-резидент») и в тесте принудительного плавания на антидепрессивную активность Соединения А. Такие уязвимые животные также могут быть изучены на предмет предпочтения сахарозы с точки зрения воздействия на лечение ангедонии.

В клинических исследованиях оценку ангедонии у людей можно проводить с использованием шкалы удовольствия Снайта-Гамильтона (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS), шкалы времени переживания удовольствия (Temporal Experience of Pleasure Scale, TEPS), расходования усилий на выполнение заданий за вознаграждение (Effort Expenditure for Rewards Task, EEfTR), шкалы физического удовольствия Фосетта-Кларка (Fawcett-Clark Pleasure Capacity Scale-Physical Pleasure, FCPCS) или шкалы Чапмана физической ангедонии (Physical Anhedonia Scale of Chapman, PAS), например, для сравнения эффекта Соединения А с плацебо.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ангедонии у нуждающегося в этом субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек), включающему введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества Соединения А субъекту. Аналогичным образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению Соединения А для лечения ангедонии у нуждающегося в этом субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек).

В некоторых случаях ангедонический субъект, получающий лечение путем введения Соединения А, страдает сексуальной ангедонией или социальной ангедонией. В других случаях ангедонический субъект, получающий лечение путем введения Соединения А, не страдает сексуальной ангедонией или социальной ангедонией. В некоторых случаях ангедония, которую лечат путем введения Соединения А, является симптомом нервно-психического расстройства, такого как депрессивное расстройство, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, психотическое расстройство, расстройство личности, эпилептическое расстройство или их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство. В некоторых таких вариантах осуществления депрессивное расстройство представляет собой стресс-индуцированную депрессию, большое депрессивное расстройство (MDD), посттравматическое стрессовое

расстройство (PTSD), деструктивное нарушение регуляции настроения, стойкое депрессивное расстройство, биполярное спектральное расстройство, биполярную депрессию, послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство (PMDD), сезонное аффективное расстройство (SAD), атипичную депрессию, терапевтически резистентную депрессию (TRD), депрессию, связанную с волнением или тревогой, нарушение адаптации с депрессивным настроением, длительную депрессивную реакцию или их комбинацию. В конкретном варианте осуществления депрессивное расстройство представляет собой MDD.

В других вариантах осуществления нервно-психическое расстройство представляет собой расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ. В некоторых вариантах осуществления расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, включает зависимость от одного или нескольких наркотических средств, включая алкоголь, кокаин, опиоиды, никотин или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления нервно-психическое расстройство представляет собой шизофрению, шизоаффективное расстройство, шизотипическое расстройство, экстрапирамидное расстройство, болезнь Альцгеймера, деменцию, обсессивно-компульсивное расстройство при болезни Паркинсона, посттравматическое стрессовое расстройство, нервную анорексию, паническое расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (АDHD), хроническую головную боль, включая хроническую мигрень с аурой или без нее, мигрень с аурой без головной боли, хроническую головную боль напряжения, продолжительную гемикранию, новую ежедневную персистирующую головную боль, деменцию, рассеянный склероз или дистимическое расстройство.

В некоторых вариантах осуществления эпилептическое расстройство представляет собой эпилепсию, эпилепсию с фокальным началом или постинсультную эпилепсию.

В некоторых вариантах осуществления ангедония, которую лечат путем введения Соединения А, связана с раком, хронической болью, ВИЧ/СПИДом, волчанкой или гипотиреозом.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения ангедонии путем введения терапевтически эффективного количества Соединения А или применения Соединения А в лечении ангедонии включает усиление открытия калиевого канала Kv7 у субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек).

В некоторых случаях способы и применения, описанные в настоящем документе, включают селективное открытие или усиление открытия калиевого канала Kv7, такого как один или несколько из Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 или Kv7.5 по сравнению с Kv7.1. В некоторых

вариантах осуществления способ или применение являются селективными в отношении Кv7.2 по сравнению с Kv7.1. В других вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.3 по сравнению с Kv7.1. В других вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.4 по сравнению с Kv7.1. В других вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.5 по сравнению с Kv7.1. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 и Kv7.3 по сравнению с Kv7.1. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 и Kv7.3 по сравнению с другими калиевыми каналами Kv7. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 и Kv7.3 по сравнению с другими калиевыми каналами Kv7. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 и Kv7.3 по сравнению с Kv7.4 и Kv7.5.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предлагаются способы реверсирования гиперактивности в вентральной области покрышки (VTA) у нуждающегося в этом субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек, например, страдающего ангедонией), включающие введение (например, перорально) субъекту эффективного количества Соединения А. Аналогичным образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению Соединения А для реверсирования гиперактивности VTA у нуждающегося в этом субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек, например, страдающего ангедонией).

В некоторых случаях способ или применение, описанные в настоящем документе, включает селективное открытие или усиление открытия калиевого канала Kv7, такого как один или несколько из Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 или Kv7.5 по сравнению с Kv7.1. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 по сравнению с Kv7.1. В других вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.3 по сравнению с Kv7.1. В других вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.4 по сравнению с Kv7.1. В других вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.5 по сравнению с Kv7.1. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 и Kv7.3 по сравнению с другими калиевыми каналами Kv7. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 и Kv7.3 по сравнению с другими калиевыми каналами Kv7. В некоторых вариантах осуществления способ или применение является селективным в отношении Kv7.2 и Kv7.3 по сравнению с Kv7.4 и Kv7.5.

В некоторых вариантах осуществления лечение ангедонии достигается путем введения пациенту Соединения А. Такое введение может осуществляться, например, путем перорального, ингаляционного, сублингвального, трансбуккального, глазного, ушного, вагинального, ректального, кожного, местного или чрескожного введения; путем внутривенной, внутримышечной, интратекальной или подкожной инъекции; или путем имплантации. В некоторых вариантах осуществления введение представляет собой пероральное введение.

В качестве альтернативы пероральному введению в некоторых случаях в описанных в настоящем документе способах и применениях можно использовать другие пути введения Соединения А, такие как парентеральное введение. Пути парентерального введения включают подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию, а также путем имплантации или ингаляции. Например, Соединение А можно вводить путем инъекции, например, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления обсуждаемые в настоящем документе дозы Соединения А предназначены для перорального введения и могут быть преобразованы в дозы, подходящие для парентерального введения, включая введение путем инъекции, путем уменьшения пероральной дозы, например, примерно вдвое.

Другие пути введения, подходящие для введения Соединения А в соответствии со способами и применениями, описанными в настоящем документе, включают сублингвальный и буккальный (например, с помощью пленки или другой композиции, которая растворяется во рту под языком или на внутренней стороне щеки), глазной (например, глазные капли), ушной (например, ушные капли), пероральный или назальный ингаляционный (например, путем инсуффляции или распыления), кожный или местный (например, кремы или лосьоны) или трансдермальный (например, кожные пластыри). Помимо перорального введения, для Соединения А можно использовать другие пути энтерального введения, включая вагинальный и ректальный (например, посредством мази, суппозитория, клизмы).

В одном варианте осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, такие как способ лечения или применение в лечении ангедонии у нуждающегося в этом субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого как человек), достигаются путем введения (например, перорально) терапевтически эффективного количества Соединения А, такого как от около 0,05 мг/кг до около 20 мг/кг, включая от около 0,05 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,1 мг/кг

до около 10 мг/кг, от около 0,05 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,05 мг/кг до около 2 м /кг или от около 0,1 мг/кг до около 2 мг/кг. Более конкретные репрезентативные количества включают 0,05 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг, 2 мг/кг, 5 мг/кг, 8 мг/кг, 10 мг/кг, 12 мг/кг, 15 мг/кг, 18 мг/кг или 20 мг/кг, или любой диапазон количеств, образованный с использованием двух из вышеупомянутых количеств в качестве конечных точек. В некоторых аспектах способ или применение включает введение (например, перорально) 0,1-5 мг/кг Соединения А. В некоторых аспектах способ или применение включает введение (например, перорально) 0,2-0,5 мг/кг Соединения А. В некоторых аспектах способ или применение включает введение (например, перорально) 1-10 мг/кг Соединения А. В некоторых аспектах способ включает введение (например, перорально) 1-10 мг/кг Соединения А.

В некоторых случаях в настоящем изобретении предлагается способ лечения ангедонии у нуждающегося в этом субъекта (предпочтительно млекопитающего, такого человек), включающий введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества Соединения А субъекту, при этом ангедония включает различные типы ангедонии и расстройств, имеющих симптомы ангедонии, описанные в стресс-индуцированную настоящем документе, включая депрессию, большое депрессивное расстройство (MDD), посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрению, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, болезнь Паркинсона, эпилепсию, сексуальную ангедонию и социальную ангедонию, и при этом Соединение А вводят субъекту в дозе 0,05-5 мг/кг, такой как 0,1-5 мг/кг, 0,05-2 мг/кг или 0,1-2 мг/кг, включая около 0,05 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,15 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,24 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,3 μγ/κγ, 0,35 μγ/κγ, 0,4 μγ/κγ, 0,5 μγ/κγ, 0,6 μγ/κγ, 0,7 μγ/κγ, 0,75 μγ/κγ, 0,8 μγ/κγ, 0,81 мг/кг, 0,85 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,8 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг или 5 мг/кг, или любой диапазон количеств, образованный с использованием двух из вышеупомянутых количеств в качестве конечных точек.

В некоторых случаях в настоящем изобретении предлагается способ лечения ангедонии у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), включающий введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества Соединения А субъекту, причем ангедония включает различные типы ангедонии и расстройств, имеющих симптомы ангедонии, описанные в настоящем документе, включая стрессиндуцированную депрессию, большое депрессивное расстройство (МDD), посттравматическое стрессовое расстройство (РТSD), шизофрению, расстройства,

связанные с употреблением психоактивных веществ, болезнь Паркинсона, сексуальную ангедонию и социальную ангедонию, и где Соединение А вводят субъекту в дозе 0,5-10 мг/кг, такой как 0,5-8 мг/кг, 1-10 мг/кг или 1-8 мг/кг, включая около 0,5 мг /кг, 0,8 мг/кг, 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 2,6 мг/кг, 2,8 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5 мг/кг, 5,2 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг или 10 мг/кг, или любой диапазон количеств, образованный с использованием двух из вышеупомянутых количеств в качестве конечных точек.

В некоторых вариантах осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, такие как способ лечения или применение в лечении ангедонии у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), достигаются путем введения (например, перорально) терапевтически эффективного количества Соединения А, такого как 2-200 мг Соединения А в одной дозированной единице или в нескольких дозированных единицах. Например, способ может включать введение (например, перорально) в одной дозированной единице или в нескольких дозированных единицах около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 7 мг, около 8 мг, около 9 мг, около 10 мг, около 11 мг, около 12 мг, около 13 мг, около 14 мг, около 15 мг, около 16 мг, около 17 мг, около 18 мг, около 19 мг, около 20 мг, около 21 мг, около 22 мг, около 23 мг, около 24 мг, около 25 мг, около 26 мг, около 27 мг, около 29 мг, около 30 мг, около 31 мг, около 32 мг, около 33 мг, около 34 мг, около 35 мг, около 36 мг, около 37 мг, около 38 мг, около 39 мг, около 40 мг, около 41 мг, около 42 мг, около 43 мг, около 44 мг, около 45 мг, около 46 мг, около 47 мг, около 48 мг, около 49 мг, около 50 мг, около 51 мг, около 52 мг, около 53 мг, около 54 мг, около 55 мг, около 56 мг, около 57 мг, около 58 мг, около 59 мг, около 60 мг, около 61 мг, около 62 мг, около 63 мг, около 64 мг, около 65 мг, около 66 мг, около 67 мг, около 68 мг, около 69 мг, около 70 мг, около 71 мг, около 72 мг, около 73 мг, около 74 мг, около 75 мг, около 76 мг, около 77 мг, около 78 мг, около 79 мг, около 80 мг, около 81 мг, около 82 мг, около 83 мг, около 84 мг, около 85 мг, около 86 мг, около 87 мг, около 88 мг, около 89 мг, около 90 мг, около 91 мг, около 92 мг, около 93 мг, около 94 мг, около 95 мг, около 96 мг, около 97 мг, около 98 мг, около 99 мг, около 100 мг, около 101 мг, около 102 мг, около 103 мг, около 104 мг, около 105 мг, около 106 мг, около 107 мг, около 108 мг, около 109 мг, около 110 мг, около 111 мг, около 112 мг, около 113 мг, около 114 мг, около 115 мг, около 116 мг, около 117 мг, около 118 мг, около 119 мг, около 120 мг, около 121 мг, около 122 мг, около 123 мг, около 124 мг, около 125 мг, около 126 мг, около 127 мг, около 129 мг, около 130 мг, около 131 мг, около 132 мг, около 133 мг, около 134 мг, около 135 мг, около 136 мг, около 137 мг, около 138 мг, около 139 мг, около 140 мг, около 141 мг, около 142 мг, около 143 мг, около 144 мг, около 145 мг, около 146

мг, около 147 мг, около 148 мг, около 149 мг, около 150 мг, около 151 мг, около 152 мг, около 153 мг, около 154 мг, около 155 мг, около 156 мг, около 157 мг, около 158 мг, около 159 мг, около 160 мг, около 161 мг, около 162 мг, около 163 мг, около 164 мг, около 165 мг, около 166 мг, около 167 мг, около 168 мг, около 169 мг, около 170 мг, около 171 мг, около 172 мг, около 173 мг, около 174 мг, около 175 мг, около 176 мг, около 177 мг, около 178 мг, около 179 мг, около 180 мг, около 181 мг, около 182 мг, около 183 мг, около 184 мг, около 185 мг, около 186 мг, около 187 мг, около 188 мг, около 189 мг, около 190 мг, около 191 мг, около 192 мг, около 193 мг, около 194 мг, около 195 мг, около 196 мг, около 197 мг, около 198 мг, около 199 мг или около 200 мг, или введение (например, перорально) любого диапазона количеств, образованного с использованием двух из вышеупомянутых количеств в качестве конечных точек. В некоторых аспектах способ или применение включает пероральное введение субъекту (например, человеку) 5-100 мг Соединения А в одной дозированной единице или в нескольких дозированных единицах. В некоторых аспектах способ или применение включает пероральное введение субъекту (например, человеку) 5-80 мг Соединения А в одной дозированной единице или в нескольких дозированных единицах. В некоторых аспектах способ или применение включает пероральное введение субъекту (например, человеку) 5-40 мг Соединения А в одной дозированной единице или в нескольких дозированных единицах.

В некоторых аспектах способы и применения, описанные в настоящем документе, такие как способ лечения или применение в лечении ангедонии у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), достигаются путем введения (например, перорально) по меньшей мере 5 мг Соединения А, например, по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 50, 75 или 100 мг Соединения А. В некоторых вариантах осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, такие как способ лечения или применение в лечении ангедонии у нуждающегося в этом субъекта, достигаются путем введения (например, перорально) по меньшей мере 20 мг Соединения А в сутки, например, по меньшей мере 30, 40, 60, 75, 85, 100, 125, 150, 175 или 200 мг Соединения А в сутки субъекту (например, человеку). В некоторых вариантах осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, такие как способ лечения или применение в лечении ангедонии у нуждающегося в этом субъекта, достигаются путем введения (например, перорально) по меньшей мере 5 мг Соединения А один, два, три, четыре или пять дней в неделю, например, по меньшей мере 20, 40, 60, 75, 85, 100, 125, 150, 175 или 200 мг Соединения А вводят один, два, три, четыре или пять дней в неделю субъекту (например, человеку). В некоторых вариантах осуществления Соединение А вводят через день, каждые три дня или два раза в неделю.

В некоторых вариантах осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, такие как способ лечения или применение в лечении ангедонии у нуждающегося в этом субъекта (например, человека), достигаются путем введения (например, перорально) терапевтически эффективного количества Соединения А в сутки, такого как 5-1000 мг Соединения А в сутки или в неделю, такого как 5-500 мг или 5-250 мг Соединения А в сутки или в неделю. Например, способ или применение может включать введение (например, перорально) около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, около 105 мг, около 110 мг, около 115 мг, около 120 мг, около 125 мг, около 130 мг, около 135 мг, около 140 мг, около 145 мг, около 150 мг, около 155 мг, около 160 мг, около 165 мг, около 170 мг, около 175 мг, около 180 мг, около 185 мг, около 190 мг, около 195 мг, около 200 мг, около 205 мг, около 210 мг, около 215 мг, около 220 мг, около 225 мг, около 230 мг, около 235 мг, около 240 мг, около 245 мг, около 250 мг, около 255 мг, около 260 мг, около 265 мг, около 270 мг, около 275 мг, около 280 мг, около 285 мг, около 290 мг, около 295 мг, около 300 мг, около 305 мг, около 310 мг, около 315 мг, около 320 мг, около 325 мг, около 330 мг, около 335 мг, около 340 мг, около 345 мг, около 350 мг, около 355 мг, около 360 мг, около 365 мг, около 370 мг, около 375 мг, около 380 мг, около 385 мг, около 390 мг, около 395 мг, около 400 мг, около 405 мг, около 410 мг, около 415 мг, около 420 мг, около 425 мг, около 430 мг, около 435 мг, около 440 мг, около 445 мг, около 450 мг, около 455 мг, около 460 мг, около 465 мг, около 470 мг, около 475 мг, около 480 мг, около 485 мг, около 490 мг, около 495 мг, около 500 мг или около 1000 мг Соединения А в сутки, в неделю, или введение (например, перорально) сутки количества В диапазоне, образованном с использованием вышеупомянутых количеств в качестве конечных точек. В некоторых аспектах способ или применение включает пероральное введение субъекту (например, человеку) 5-200 мг Соединения А в сутки, например, от 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 мг до 75, 100, 125, 150, 175 или 200 мг Соединения А в сутки, включая от 5-150 мг в сутки. В некоторых аспектах пероральное введение субъекту (например, человеку) включает 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100 или 125 мг Соединения А в сутки, такое как 100 мг в сутки.

В некоторых случаях вышеуказанные суточные дозы Соединения А вводят (например, перорально) в виде нескольких доз в сутки, например, в виде двух, трех, четырех или пяти доз в сутки. Например, суточную дозу 100 мг можно вводить в виде пяти доз по 20 мг, четырех доз по 25 мг, трех доз по 33,3 мг или двух доз по 50 мг в течение суток.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанные суточные дозы Соединения А вводят (например, перорально) в виде однократной дозы. Например, от около 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мг до около 50, 65, 75, 100, 125 или 150 мг Соединения А в сутки можно вводить перорально в виде однократной дозы, включая 10-30 мг, 20-50 мг и 30-80 мг в сутки в виде однократной дозы, такой как 25-30 мг в сутки в виде однократной дозы. Соответственно, любая из доз Соединения А, обсуждавшихся в предыдущих параграфах, может быть включена в единичную стандартную дозированную форму или в несколько стандартных дозированных формы.

В некоторых вариантах осуществления способы и применения, описанные в настоящем документе, при использовании раскрытой в настоящем документе суточной дозы достигают устойчивого состояния для Соединения А в течение 6-9 дней, например, примерно в течение 1 недели.

В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе способы и применения для лечения ангедонии путем введения (например, перорально) Соединения А включают введение в соответствии с режимом дозирования каждые 12 часов (т.е. два раза в сутки), каждые 24 часа (т.е. один раз в сутки), каждые 48 часов (т.е. один раз в два дня), каждые 72 часа, каждые 96 часов, каждые 5 дней, каждые 6 дней, каждую неделю или каждые 2 недели, в частности, в соответствии с режимами дозирования каждые 12 часов, каждые 24 часа или каждые 48 часов. Такие режимы могут включать введение любой из описанных выше доз или суточных доз. Например, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения ангедонии у субъекта, нуждающегося в этом (например, человека), включающие введение (например, перорально) терапевтически эффективного количества Соединения А субъекту в соответствии с 12-часовыми, 24-часовыми, 48часовыми, 72-часовыми, 96-часовыми, 5-дневными, 6-дневными, 1-недельными или 2недельными интервалами, в частности, 12-часовыми, 24-часовыми или 48-часовыми интервалами, при этом количество Соединения А соответствует любой из описанных выше доз или суточных доз. В некоторых таких вариантах осуществления Соединение А перорально вводят субъекту-человеку в условиях после приема пищи, например, в период от около 30 минут до приема пищи до около 2 часов после приема пищи, в том числе во время приема пищи или в течение 15 минут после приема пищи.

В дополнительных вариантах осуществления вышеописанные способы лечения или применения в лечении ангедонии путем введения терапевтически эффективного количества Соединения А включают пероральное введение Соединения А субъектучеловеку в условиях приема пищи, например, в период от около 30 минут до приема пищи

до около 2 часов после приема пищи, в том числе во время приема пищи или в течение 15 минут после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления пероральное введение Соединения А субъекту-человеку в условиях приема пищи значительно повышает биодоступность и воздействие Соединения А по сравнению с пероральным введением Соединения А субъекту натощак. В некоторых вариантах осуществления пероральное введение Соединения А человеку в условиях приема пищи увеличивает один или несколько фармакокинетических параметров Соединения А (например, C_{max}, AUC_{inf}, T_{max}, t¹/_{2λz} и т.д.) по сравнению с тем, когда такое же количество Соединения А вводят перорально субъекту натощак.

В некоторых вариантах осуществления в способах и применениях, описанных в настоящем документе, Соединение А вводят в форме фармацевтически приемлемой композиции для перорального применения, которая содержит Соединение А и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. Количество Соединения А, включенного в эти композиции, может соответствовать одному или нескольким количествам, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления композиции представляют собой стандартную дозу.

Примеры фармацевтически приемлемых композиций для перорального введения, которые содержат Соединение А, включают твердые составы (такие как таблетки, капсулы, пастилки, драже, гранулы, порошки, присыпки, облатки, множество частиц и пленки), жидкие составы (такие как водные растворы, эликсиры, тоники, настойки, взвеси, суспензии и дисперсии) и аэрозольные составы (такие как туманы и спреи). В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая пероральная композиция Соединения А включает педиатрическую суспензию или гранулят. Все отмеченные выше количества Соединения А могут быть включены в такие составы, например, капсулу, содержащую 5, 10, 15, 10, 25, 30 или 35 мг Соединения А.

Примеры композиций, подходящих для парентерального введения Соединения А, включают стерильные растворы для инъекций, суспензии или дисперсии, включая водные или маслянистые препараты, в частности, водные. В некоторых вариантах осуществления Соединение А вводят в соответствии со способом или применением, описанным в настоящем документе, в инъекционном стерильном водном составе, который включает парентерально приемлемый разбавитель или растворитель, такой как вода, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, забуференные водные растворы и водные растворы, содержащие смешивающийся спирт, такой как 1,3-бутандиол. Дополнительные подходящие вспомогательные вещества для парентеральных составов Соединения А включают моно- или диглицериды; жирные кислоты, такие как олеиновая

кислота и ее глицеридные производные; натуральные фармацевтически приемлемые масло, как оливковое масло или касторовое масла, такие включая полиоксиэтилированные версии; длинноцепочечные спиртовые разбавители или диспергаторы, такие как алкилцеллюлозы, включая карбоксиметилцеллюлозу; и поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Span и другие эмульгаторы или усилители биодоступности.

В другом варианте осуществления предлагаются наборы для перорального введения Соединения А для лечения ангедонии. Такие наборы содержат множество стандартных дозированных форм Соединения А для перорального применения в сочетании с инструкциями по пероральному введению Соединения А.

Дополнительные варианты осуществления и примеры настоящего изобретения описаны в настоящем документе. Эти варианты осуществления и примеры являются иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем заявленного изобретения.

4.3. Пронумерованные варианты осуществления

Вариант осуществления 1. Способ лечения ангедонии у нуждающегося в этом человека, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества Соединения А; где Соединение А представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид.

Вариант осуществления 2. Способ реверсирования гиперактивности в вентральной области покрышки (VTA) у нуждающегося в этом человека, включающий введение человеку эффективного количества Соединения А; где Соединение А представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид; и где человек страдает ангедонией.

Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, где способ включает усиление открытия калиевого канала Kv7 у человека.

Вариант осуществления 4. Способ усиления открытия калиевого канала Kv7 у человека, включающий введение человеку эффективного количества Соединения А; где Соединение А представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид; и где человек страдает ангедонией.

Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 3 или варианту осуществления 4, где калиевый канал Kv7 представляет собой один или несколько из Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 или Kv7.5.

Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 5, где способ является селективным в отношении усиления открытия одного или нескольких из Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 или Kv7.5 по сравнению с Kv7.1.

Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 3 или варианту осуществления 4, где способ включает открытие калиевого канала Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3).

Вариант осуществления 8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, где ангедония представляет собой сексуальную ангедонию.

Вариант осуществления 9. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, где ангедония представляет собой социальную ангедонию.

Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, где ангедония является симптомом нервно-психического расстройства.

Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 10, где нервно-психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, психотическое расстройство, расстройство личности, эпилептическое расстройство или их комбинацию.

Вариант осуществления 12. Способ по варианту осуществления 11, где нервнопсихическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 12, где депрессивное расстройство представляет собой стресс-индуцированную депрессию, большое депрессивное расстройство (MDD), посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), деструктивное нарушение регуляции настроения, стойкое депрессивное расстройство, биполярное спектральное расстройство, биполярную депрессию, послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство (PMDD), сезонное аффективное расстройство (SAD), атипичную депрессию, терапевтически резистентную депрессию (TRD), депрессию, связанную с волнением или тревогой, нарушение адаптации с депрессивным настроением, длительную депрессивную реакцию или их комбинацию.

Вариант осуществления 14. Способ по варианту осуществления 12, где депрессивное расстройство представляет собой MDD.

Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 11, где нервнопсихическое расстройство представляет собой расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.

Вариант осуществления 16. Способ по варианту осуществления 15, где расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, включает зависимость от алкоголя, кокаина, опиоидов или никотина.

Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 10, где нервнопсихическое расстройство представляет собой шизофрению, экстрапирамидное расстройство, болезнь Альцгеймера, деменцию, болезнь Паркинсона, шизоаффективное расстройство, шизотипическое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), нервную анорексию, паническое расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD) или дистимическое расстройство.

Вариант осуществления 18. Способ по варианту осуществления 10, где нервнопсихическое расстройство представляет собой эпилептическое расстройство.

Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 18, где эпилептическим расстройством является эпилепсия, хроническая головная боль, включая хроническую мигрень с аурой или без нее, мигрень с аурой без головной боли, хроническую головную боль напряжения, продолжительную гемикранию, новую ежедневную персистирующую головную боль, головную боль после инсульта, деменция, рассеянный склероз, рак, хроническая боль, ВИЧ/СПИД, волчанка или гипотиреоз.

Вариант осуществления 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, где Соединение А вводят человеку перорально.

Вариант осуществления 21. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где Соединение А вводят человеку в дозе 2-200 мг.

Вариант осуществления 22. Способ по варианту осуществления 20, где Соединение А вводят человеку в дозе 5-100 мг.

Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 20, где Соединение А вводят человеку в дозе 5-80 мг.

Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 20, где Соединение А вводят человеку в дозе 5-40 мг.

Вариант осуществления 25. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где Соединение А вводят человеку в дозе по меньшей мере 5 мг.

Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 25, где Соединение А вводят человеку в дозе по меньшей мере 10 мг.

Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 25, где Соединение А вводят человеку в дозе по меньшей мере 20 мг. Вариант осуществления 28. Способ по любому из вариантов осуществления 1-20, где Соединение А вводят человеку в дозе 5-1000 мг в сутки или в неделю.

Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 28, где Соединение А вводят человеку в дозе 5-500 мг в сутки или в неделю.

Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 28, где Соединение А вводят человеку в дозе 5-250 мг в сутки или в неделю.

Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 28, где Соединение А вводят человеку в дозе 5-150 мг в сутки.

Вариант осуществления 32. Способ по варианту осуществления 28, где Соединение А вводят человеку в дозе 100 мг в сутки.

Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 1-32, где Соединение А вводят человеку в дозе 0,05-20 мг/кг.

Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 33, где Соединение А вводят человеку в дозе 0,1-5 мг/кг.

Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 1-34, где Соединение А вводят перорально человеку в период от около 30 минут до приема пищи до около 2 часов после приема пищи.

Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 35, где Соединение А вводят перорально человеку во время приема пищи или в течение 15 минут после приема пищи.

Вариант осуществления 37. Способ по любому из вариантов осуществления 1-36, где ангедония до лечения Соединением А имеет степень тяжести по меньшей мере 5 баллов по шкале удовольствия Снайта-Гамильтона (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS).

Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 37, где ангедония до лечения Соединением А имеет степень тяжести по меньшей мере 9 баллов по шкале SHAPS.

5. Примеры

Исследования проводили для определения эффекта Соединения A в моделях ангедонии у грызунов, например, с помощью теста прогрессивного соотношения Progressive Ratio Test (PRT). Дополнительные исследования проводили для определения эффекта, если таковой имеется, Соединения A в принятых моделях ангедонии.

5.1. Пример 1. Эффект Соединения А на мотивацию у крыс, обученных реагировать на пищу, доступную в условиях прогрессивного режима подкрепления

Целью данного исследования являлось тестирование эффекта Соединения А (1, 3 или 8 мг/кг, перорально) на мотивацию, определяемую у крыс, реагирующих на пищу в режиме подкрепления с прогрессивным соотношением (PR). Тестируемые показатели включали общее количество нажатий на рычаг и количество получаемых вознаграждений (пищевых гранул) (контрольная точка).

5.5.1. Введение

Задача прогрессивного соотношения (РК) представляет собой межвидовой трансляционный подход, используемый в качестве показателя мотивационного поведения, в том числе в качестве показателя ангедонии (см., например, Hodos W., Science 1961, 134:943-944; Spierling et al., Physiol Behav. 2017, 177:99-106; Radke et al., Pharmacol Biochem Behav. 2015, 129:51-55; Hauser et al., Hormones and Behavior 2009, 56:364-375; et al., Psychopharmacology 2003, 165:413-418; Marchese et al., Neuropsychopharmacology 2013, 16:1611-1621; Karlsson et al., Hippocampus 2018, 28(7):512-522; Strauss et al., Schizophr Res. 2016, 170(1):198-204; и Gunthorpe et al., Epilepsia 2012, 53(3):412-424). У грызунов дизайн базового теста включает обучение животных нажимать на рычаг для получения пищевого вознаграждения (гранулы Bioserve по 45 мг) по графику, согласно которому количество реагирований, необходимых для получения гранулы, увеличивается для последующих подкреплений. В настоящем исследовании использовали прогрессивное соотношение, которое рассчитывали из следующего уравнения: соотношение= $[5 \times e^{(0,2 \times \text{количество подкреплений})} - 5]$, и составило: 2, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 32, 40, 50, 62, 77, 95, 118, 145, 178 и т.д. Таким образом, от крыс требовалось нажимать на рычаг постепенно увеличивающееся количество раз, чтобы получить каждое последующее вознаграждение, до тех пор, пока не будет достигнута точка останова, т.е. не будет выполняться требование графика. Точку останова определяли, когда крысе не удавалось получить гранулу в течение периода, составляющего 20 минут. Это позволяло произвести количественную оценку усилий, затрачиваемых животным на получение данного подкрепления, которая интерпретировалось как уровень мотивации. Исходя из количества пищи, полученной во время типичного сеанса тестирования (например, точка останова 10-12, соответствует 0,45-0,54 г пищи), реагирование ограничивается количеством усилий, которые животное готово затрачивать на получение одной пищевой гранулы, а не такими факторами, как сытость.

Крыс можно разделить на категории на основании различий в точке останова PR, т.е. на животных с «низким» и «высоким» уровнем реагирования. Важно отметить, что животные с «низким» уровнем реагирования не характеризуются признаками плохого здоровья (например, сниженной массой тела) или сенсомоторным дефицитом, а скорее

демонстрируют более высокую мотивационную ангедонию, определяемую с помощью PRT. Мотивационные дефициты обычно наблюдаются при ангедонии, связанной со многими нейропсихологическими расстройствами, такими как депрессия, деменция и шизофрения (Lactôt et al., Alzheimer's and Dementia 2017, 13:84-100), и эффективность лечения крыс с «низким» уровнем реагирования указывает на эффективность в лечении более значительной или тяжелой ангедонии.

Основной целью данного предложения являлась оценка эффекта Соединения A на мотивационное поведение самцов крыс Long Evans по графику прогрессивного соотношения. Использовали большую (N=32) группу крыс, и эффект Соединения A изучали у всех крыс, а также у подгруппы с «низким» уровнем реагирования на основе группы нижнего терциля (N=11), зарегистрированной за 5 дней до начала исследования с реагированием на исходном уровне.

5.1.2. График исследования:

Таблица 1. Ключевые события исследования

Исследование	Процедура
PR Обучение	PR График обучения
PR Задача	Соединение A – PR График

5.1.3. Экспериментальные материалы

Исследуемое лекарственное средство(а)

5.1.3.1. Соединение А (лот №12)

Дозированная форма: Соединение А суспендировали в 0,5% СМС-Na и 0,1% Tween 80 в очищенной воде и обрабатывали ультразвуком до полного растворения. Лекарственное средство вводили в объеме 10 мл/кг, перорально.

Тестируемые дозы: 1, 3, 8 мг/кг.

Время предварительной обработки: 120 минут.

5.1.3.2. D-амфетамин (лот № 11-MWC-62-1)

Дозированная форма: D-Amp суспендировали в 0,9% физиологическом растворе и обрабатывали ультразвуком до полного растворения. Лекарственное средство вводили в объеме 1 мл/кг, внутрибрюшинно.

Тестируемая доза: 0,6 мг/кг.

Время предварительной обработки: 10 минут.

5.1.4. Материалы и способы

Тестируемая система: В исследование были включены тридцать два (32) экспериментально ненаивных самца крыс Long Evans.

Отбор и распределение животных: Все животные были признаны удовлетворительными для целей исследования без явных признаков плохого здоровья.

Содержание и управление тестируемой системой: Животных содержали по одному в режиме ограничения диеты, при котором им давали примерно 18-20 г стандартного лабораторного корма один раз в день после завершения процедур исследования (между 16:00 и 18:00). Вода была доступна в неограниченном количестве, за исключением времени тренировок/тестирования. Животных содержали в цикле 12-часов света/12-часов темноты, при этом все испытания проводились во время светового цикла животных. Все процедуры, связанные с использованием животных, проводились в соответствии с принципами Канадского совета по уходу за животными (ССАС).

График прогрессивного соотношения: Тестирование лекарственного средства проводили в соответствии со схемой повторных измерений, при этом каждое животное получало каждое лечение в ходе повторяющихся сеансов тестирования. В качестве испытуемых использовали 32 экспериментально ненаивных самца крыс Long Evans.

Соединение А тестировали в 3 дозах плюс контрольный носитель (0,5% СМС и 0,1% Твин 80 в очищенной воде) и эталонный контроль (D-амфетамин 0,6 мг/кг, внутрибрюшинно) (т.е. 5 циклов), как указано в таблице 2, согласно графику PR. В промежуточные будние дни всех крыс продолжали тренировать в стандартных условиях для поддержания работоспособности. Тестирование лекарственного средства проводили два раза в неделю, при этом отмывочный период между сеансами лечения составлял 3-4 дня. Соответственно, тестирование лекарственного средства заняло приблизительно 3 недели.

Таблица 2. Группы лечения

Группа	Лечение
1	Носитель; 0,5% CMC + 0,1% Tween 80 в очищенной воде (перорально)
2	Соединение А (1 мг/кг, перорально)
3	Соединение А (3 мг/кг, перорально)
4	Соединение А (8 мг/кг, перорально)
5	D-Амфетамин (0,6 мг/кг, внутрибрющинно)

Статистический анализ: Первичные показатели эффективности из графика PR (т.е. количество нажатий на рычаг, количество полученных вознаграждений (точка останова) и продолжительность сеанса) выражались в виде средних значений и стандартной ошибки среднего значения (SEM). Данные, полученные при каждом измерении, анализировали с помощью однофакторного анализа ANOVA с повторными измерениями (Statistica Version 11, Statsoft Inc. [2012]). Животных также ранжировали на основе их показателей, измеренных за 7 дней до начала тестирования. На основании этого ранжирования животных классифицировали либо как животных с «низким» уровнем реагирования (т.е. группа нижнего терциля, N=11), либо как животных с «высоким» уровнем реагирования (т.е. группа верхнего терциля, N=11), и каждый показатель эффективности оценивали с

помощью двустороннего дисперсионного анализа ANOVA со смешанным дизайном (обработка: внутри; подгруппа: между) (Statistica Version 11, Statsoft Inc. [2012]). Средний терциль был исключен из анализа подгрупп. Также было проведено логарифмическое преобразование данных нажатия на рычаг, чтобы уменьшить искаженное распределение данных до нормального. В случае значимого основного эффекта проводили запланированные апостериорные сравнения между группами, получающими носитель и лечение (тест Даннетта или многократный t-тест без альфа-коррекции (LSD-тест)). Значимость была установлена на уровне P<0,05.

5.1.5. Полученные результаты

Все крысы (N=32): Анализ групп, получавших носитель и Соединение А (1, 3 и 8 мг/кг), выявил значимый основной эффект на нажатие рычага (F3,93=5,6; P<0,01) и точку останова (F3,93=6,6; P<0,01). Последующий тест Даннетта выявил значительное увеличение обоих показателей после предварительной обработки Соединением А (3 и 8 мг/кг) по сравнению с носителем. Для целей сравнения, все крысы получали дополнительное предварительное лечение D-амфетамином (0,6 мг/кг, внутрибрюшинно). D-амфетамин вызывал значительное увеличение как количества нажатий на рычаг (носитель: 334+38; AMP: 893+131; P<0,01, парный Т-тест), так и точки останова по сравнению с предварительной обработкой носителем (носитель: 11,5+0,5; AMP: 14,7+0,7; P<0,01, парный Т-тест). См. фиг. 1 и таблицы 3-5.

Таблица 3. Статистический анализ нажатия на рычаг (N=32)

	(Yellabelly) Сигма-огра	Дисперсионный анализ повторных измерений с учетом размеров и мощности эффекта (Yellabelly) Сигма-ограниченная параметризация Декомпозиция эффективных гипотез (Effective hypothesis decomposition)								
Эффект	SS	DoF	MS	F	P	Частич- ный эта- квадрат	Нецен- траль- ность	Наблю- даемая мощ- ность (альфа = 0,05)		
Свобод- ный коэф- фициент	21665476	1	21665476	86,15223	0,000000	0,735387	86,15223	1,000000		
Ошибка	7795848	31	251479							
Лечение	376841	3	125614	5,55929	0,001490	0,152062	16,67787	0,933908		
Ошибка	2101363	93	22595							

	тест Даннетта; п	еременная DV_	l (Yellabelly)					
	Вероятности для апостериорных тестов							
№ ячейки	(двухсторонних)							
	Ошибка: в пределах MSE = 22595, DoF =							
	93,00.							
	Лечение	{1} 334,19						
1	Носитель	-						
2	Соединение А	0.287039						
	(1 мг/кг)	-,						
3	Соединение А	0,017173						
Ĺ	(3 мг/кг)	0,017175						
4	Соединение А	0,000599						
-	(8 мг/кг)	0,000577						

Таблица 4. Статистический анализ точки останова (N=32)

	(Yellabelly) Сигма-огра	Дисперсионный анализ повторных измерений с учетом размеров и мощности эффекта (Yellabelly) Сигма-ограниченная параметризация Декомпозиция эффективных гипотез (Effective hypothesis decomposition)									
Эффект	SS	DoF	MS	F	P	Частич- ный эта- квадрат	Нецент- раль- ность	Наблюда емая мощ- ность (альфа = 0,05)			
Свобод- ный коэф- фициент	18600,38	1	18600,38	134,1940	0,000000	0,959487	734,1940	1,000000			
Ошибка	785,37	31	25,33								
Лечение	43,21	3	14,40	6,6301	0,000416	0,176191	19,8903	0,968508			
Ошибка	202,04	93	2,17								

B.C.	тест Даннетта; по Вероятности да	-							
№ ячейки	(двухсторонних) Ошибка: в пределах MSE = 2,1725, DoF =								
	93,00								
	Лечение	{1} 11,469							
1	Носитель	-							
2	Соединение А (1 мг/ккгg)	0,999602							
3	Соединение А (3 мг/кг)	0,021630							
4	Соединение А (8 мг/кг)	0,001697							

Таблица 5. Данные (N=32)

	Носитель			Соединен	ие А (1 мг/к	(T)	Соединение А (3 мг/кг)		
	Нажа- тие на рычаг	Воз- нагр.	Про- долж. сессии	Нажа- тие на рычаг	Воз- нагр.	Про- долж. сессии	Нажатие на рычаг	Воз- нагр.	Про- долж. сессии
AVG	334,2	11,5	17,1	392,4	11,5	16,9	439,3	12,5	22,6
SEM	38,0	0,5	1,0	60,9	0,6	1,6	40,2	0,4	2,0

	Соединен	ие А (8 мг/к	т)	D-Амфетамин (0,6 мг/кг)			
	Нажатие	Вознати	Продолж.	Нажатие	Donwoon	Продолж.	
	на рычаг	Вознагр.	сессии	на рычаг	Вознагр.	сессии	
AVG	479,8	12,8	21,1	893,0	14,7	44,8	
SEM	56,7	0,5	1,4	130,5	0,7	3,1	

Подгруппы с «высоким» и «низким» уровнем реагирования (N=11/подгруппа): По обоим показателям, нажатия на рычаг и точки останова, двухфакторный ANOVA выявил основной эффект подгруппы (F1,20≥25,1; P<0,01), что отражает общее различие в реагировании с пищевым подкреплением между двумя крайними подгруппами. По показателю нажатия на рычаг не было выявлено основного эффекта лечения (F3,60=2,0; P=0,13; NS) или различия в результатах лечения между подгруппами (F3,60=1,7; P=0,17; NS), хотя после логарифмического преобразования был зарегистрирован основной эффект лечения (F3,60=4,2; P<0,01) и различие в результатах лечения между подгруппами (F3,60=4,7; P<0,01). Это отражало эффект предварительной обработки Соединением A (3 и 8 мг/кг) на избирательное увеличение количества нажатий на рычаг в группе с «низким» уровнем реагирования. По показателю точки останова основной эффект лечения (F3,60=3,3; P=0,03) и различие в результатах лечения между подгруппами (F3,60=3,6; Р=0,02) дополнительно подтвердили эффект Соединения А (3 и 8 мг/кг) на избирательное увеличение реагирования на пищу в группе с «низким» уровнем реагирования. Dамфетамин вызывал значительное увеличение нажатий на рычаг и точки останова по сравнению с предварительной обработкой носителем как в подгруппах с «низким», так и с «высоким» уровнем реагирования (например, точка останова: животные с «низким» уровнем реагирования: носитель: 9.2 ± 0.6 ; AMP: 12.2 ± 1.2 ; P<0.01; животные с «высоким» уровнем реагирования: 14,0±0,6; AMP: 17,5±0,9; P<0,01). См. фиг. 2 и таблицы 6-8.

Таблица 6. Статистический анализ нажатия на рычаг (сравнение подгрупп с высоким и низким уровнями реагирования)

	Дисперсионный анализ повторных измерений с учетом размеров и мощности эффекта (Yellabelly Split) Сигма-ограниченная параметризация Декомпозиция эффективных гипотез (Effective hypothesis decomposition)									
Эффект	ss	DoF	MS	F	P	Частич- ный эта- квадрат	Нецент- раль- ность	Наблю- даемая мощ- ность (альфа = 0,05)		
Свобод- ный коэф- фициент	16141596	1	16141596	96,30559	0,000000	0,828039	96,30559	1,000000		
Свобод- ный коэф- фициент Разбие- ние	4208750	1	4208750	25,11066	0,000067	0,556646	25,11066	0,997434		
Ошибка	3352162	20	167608							
Лечение	164389	3	54796	1,95301	0,130714	0,088963	5,85904	0,479286		
Лечение Разбие- ние	144304	3	48101	1,71439	0,173626	0,078952	5,14318	0,426072		
Ошибка	1683439	60	28057							

Логарифмическое преобразование:

	Дисперсионный анализ повторных измерений с учетом размеров и мощности эффекта (Yellabelly Разбиение) Сигма-ограниченная параметризация										
	Сигма-ограниченная параметризация Декомпозиция эффективных гипотез (Effective hypothesis decomposition)										
Эффект	SS	DoF	MS	F	Р	Частич- ный эта- квадрат	Нецент- ральность	Наблюда- емая мощность (альфа = 0,05)			
Свобод- ный коэф- фициент	547.4 9 41	1	547,4941	3276,203	0,000000	0,993932	3276,203	1,000000			
Свобод- ный коэф- фициент Разбие- ние	6.3442	1	6,3442	37,963	0,000005	0,654956	37,964	0,999949			
Ошибка	3.3422	20	0,1671								
Лечение	0.4484	3	0,1495	4,234	0,008828	0,174704	12,701	0,836773			
Лечение Разбие- ние	0.4943	3	0,1649	4,666	0,005370	0,189179	13,999	0,873834			
Ошибка	2.1185	60	0,0353								

	Tecт LSD; г	переменная І	OV_1 (Yel	labelly Pa	збиение)						
No.	Вероятности для апостериорных тестов										
ячейки	Ошибка: Между; В пределах; Объединенное значение MSE = 0,06826, DoF = 47,084										
	Разбиение	Лечение	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	
	Разоиение	лечение	2,7119	2,7960	2,7520	2,7913	2,1635	2,0230	2,3803	2,3364	
1	Высокое	Носитель		0,298	0,618	0,326	0,000	0,000	0,005	0,002	
2	Высокое	1 мг/кг	0,298		0,585	0,953	0,000	0,000	0,001	0,000	
3	Высокое	3 мг/кг	0,618	0,585		0,620	0,000	0,000	0,002	0,001	
4	Высокое	8 мг/кг	0,326	0,953	0,620		0,000	0,000	0,001	0,000	
5	Низкое	Носитель	0,000	0,000	0,000	0,000		0,085	0,009	0,035	
6	Низкое	1 мг/кг	0,000	0,000	0,000	0,000	0,085		0,000	0,000	
7	Низкое	3 мг/кг	0,005	0,001	0,002	0,001	0,009	0,000		0,586	
8	Низкое	8 мг/кг	0,002	0,000	0,001	0,000	0,035	0,000	0,586		

Таблица 7. Статистический анализ точек останова (подгруппы с высоким и низким уровнями реагирования)

	Дисперсионный анализ повторных измерений с учетом размеров и мощности эффекта (Yellabelly Разбиение) Сигма-ограниченная параметризация, Декомпозиция эффективных гипотез (Effective hypothesis decomposition)										
Эффект	SS	DoF	MS	F	P	Частич- ный эта- квадрат	Нецент- ральность	Наблюда- емая мощность (альфа = 0,05)			
Свобод- ный коэф- фициент	12720,05	1	12720,05	927,3935	0,000000	0,978889	927,3935	1,000000			
Свобод- ный коэф- фициент Разбиение	491,64	1	491,64	35,8442	0,000007	0,641861	35,8442	0,999901			
Ошибка	274,32	20	13,72								
Лечение	24,50	3	8,17	3,3302	0,142744	0,142744	9,9907	0,730034			
Лечение Разбиение	26,36	3	8,79	3,5836	0,018825	0,151952	10,7507	0,764364			
Ошибка	147,14	60	2,45								

No	Тест LSD; переменная DV_1 (Yellabelly Разбиение) Вероятности для апостериорных тестов Ошибка: Между; В пределах; Объединенное MSE = 0,06826, DoF = 47,084										
ячейки	Разбиение	Лечение	{1} 2,7119	{2} 2,7960	{3} 2,7520	{4} 2,7913	{5} 2,1635	{6} 2,0230	{7} 2,3803	{8} 2,3364	
1	Высокое	Носитель		0,344	0,684	0,344	0,000	0,000	0,002	0,001	
2	Высокое	1 мг/кг	0,298		0,588	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
3	Высокое	3 мг/кг	0,684	0,588		0,586	0,000	0,000	0,001	0,000	
4	Высокое	8 мг/кг	0,344	1,000	0,586		0,000	0,000	0,000	0,000	
5	Низкое	Носитель	0,000	0,000	0,000	0,000		0,139	0,024	0,046	
6	Низкое	1 мг/кг	0,000	0,000	0,000	0,000	0,139		0,000	0,001	
7	Низкое	3 мг/кг	0,002	0,000	0,001	0,000	0,024	0,000		0,786	
8	Низкое	8 мг/кг	0,001	0,000	0,000	0,000	0,046	0,001	0,786		

Таблица 8. Данные (сравнение подгрупп с низким и высоким уровнем реагирования). Подгруппа с «низким» уровнем реагирования (N = 11): Ограничение анализа подгруппой с «низким» уровнем реагирования выявило основной эффект лечения на количество нажатий на рычаг (F3,30 = 4,8; P<0,01) и точку останова (F3,30=5,6; P<0,01). См. фиг. 3 и таблицу 9-10.

Носитель			Соединение А (1 мг/кг)			Соединение А (3 мг/кг)				
Группа		Нажа- тия на рычаг	Наг- рада	Продол. сессии	Нажа- тия на рычаг	Наг- рада	Продол. сессии	Нажа -тия на рыча г	Наг-рада	Продол. сессии
Высо-	AVG	556,5	14,0	17,5	707,5	14,6	21,2	623,9	14,3	24,3
кий	SEM	61,3	0,6	1,4	124,7	0,7	3,5	80,0	0,7	4,6
Низ-	AVG	166,2	9,2	15,8	141,5	8,2	15,5	272,7	10,7	23,2
кий	SEM	24,2	0,6	2,0	29,4	0,9	2,2	39,8	0,6	2,9

		Соедине	ние А (8	В мг/кг)	D-Амфетамин (0,6 мг/кг)			
Группа		Нажа- тия на рычаг	Наг- рада	Продол. сессии	Нажа- тия на рычаг	Наг- рада	Продол. сессии	
Высо-	AVG	700,0	14,6	20,8	1406,6	17,5	52,4	
кий	SEM	121,7	0,7	2,3	271,0	0,9	5,5	
Низ-	AVG	258,0	10,5	22,6	462,7	12,2	44,5	
кий	SEM	47,0	0,7	3,0	99,4	1,2	4,4	

Таблица 9. Статистический анализ нажатий на рычаг (Подгруппа с низким уровнем реагирования)

	Дисперсионный анализ повторных измерений с учетом размеров и мощности эффекта (Yellabelly Pasбиение) Сигма-ограниченная параметризация Декомпозиция эффективных гипотез (Effective hypothesis decomposition)									
Эффект	SS	DoF	MS	F	P	Частич- ный эта- квадрат	Нецент- ральность	Наблюда- емая мощность (альфа = 0,05)		
Свобод- ный коэф- фициент	19,32847	1	1932847	6853458	0,000009	0,872668	68,53458	1,000000		
Ошибка	282025	10	28203							
Лечение	141422	3	47141	4,78642	0,007661	0,323704	14,35925	0,858922		
Ошибка	295465	30	98,49							

№ ячейки	тест Даннетта; переменная DV_1 (Yellabelly с низким уровнем ответа) Вероятности для апостериорных тестов (двухсторонних) Ошибка: в пределах MSE = 9848,8, DoF = 30,000.							
	Лечение	{1} 166,18						
1	Носитель	-						
2	Соединение А (1 мг/кг)	0,887130						
3	Соединение А (3 мг/кг)	0,045337						
4	Соединение А (8 мг/кг)	0,095478						

No	Тест LSD; переменна DV_1 (Yellabelly с низким уровнем ответа) Вероятности для апостериорных тестов (двухсторонних)							
ячейки	Ошибка: в пределах MSE = 9848,8, DoF = 30,00							
	Лечение	{1} 166,18	{2} 141,45	{3} 272,73	{4} 258,00			
1	Носитель		0,563361	0,017380	0,038072			
2	Соедине- ние А (1 мг/кг)	0,563361		0,004162	0,009900			
3	Соедине- ние А (3 мг/кг)	0,017380	0,004162		0,730251			
4	Соедине- ние А (8 мг/кг)	0,038072	0,017380	0,730251				

Таблица 10. Статистический анализ точки останова (подгруппа с низким уровнем реагирования)

Эффект	Дисперсионный анализ повторных измерений с учетом размеров и мощности эффекта (Yellabelly Разбиение) Сигма-ограниченная параметризация Декомпозиция эффективных гипотез (Effective hypothesis decomposition)									
	SS	DoF	MS	F	P	Частич- ный эта- квадрат	Нецент- ральность	Наблюда- емая мощность (альфа = 0,05)		
Свобод- ный коэф- фициент	4105,114	1	4105,114	282,8453	0,965852	0,965852	282,8453	1,000000		
Ошибка	145,136	10	14,514							
Лечение	47,705	3	15,902	5,6093	0,003553	0,359356	16,8279	0,912118		
Ошибка	85,045	30	2,835							

	1						
	тест Даннетта; переменная DV_1						
	(Yellabelly с низким уровнем ответа)						
	Вероятности для апостериорных тестов						
№ ячейки	(двухсторонн	-	•				
	Ошибка: в пр						
	MSE = 2,8348, DoF = 30,000						
			<u> </u>				
	Лечение	{1} 166,18					
1	Носитель	-					
	Соединение						
2	A	0,379636					
	(1 мг/кг)						
	Соединение						
3	A	0,098868					
	(3 мг/кг)						
	Соединение						
4	A	0,162039					
	(8 мг/кг)						

	Tect LSD; переменна DV_1 (Yellabelly с низким уровнем ответа)								
No	Вероятности для апостериорных тестов (двухсторонних)								
ячейки	Ошибка: в пр	Ошибка: в пределах MSE = 9848,8, DoF = 30,00							
	Лечение	{1} 166,18	{2} 141,45	{3} 272,73	{4} 258,00				
1	Носитель		0,173891	0,039512	0,067162				
2	Соединение А (1 мг/кг)	0,173891		0,001308	0,002550				
3	Соединение А (3 мг/кг)	0,039512	0,001308		0,801801				
4	Соединение А (8 мг/кг)	0,067162	0,002550	0,801801					

5.1.6. Выводы

Настоящее исследование было разработано для изучения эффектов Соединения А (1, 3 и 8 мг/кг, перорально) на мотивацию к пище, доступной в соответствии с схемой подкрепления с прогрессивным соотношением (PR). D-амфетамин (0,6 мг/кг, внутрибрюшинно) был включен в целях сравнения. Для этого исследования использовали относительно большую (N=32) группу крыс, и эффект Соединения А исследовали у всех

крыс, а также в подгруппе с «низким» уровнем реагирования, на основании реагирования, измеренного в течение 5 дней на исходном уровне до начала исследования. Модель подгруппы с «низким» уровнем реагирования представляет поведенческий фенотип с низкой мотивацией/ангедонией, имеющий более значительно сниженную мотивацию/более выраженную ангедонию принятия решений, чем группа с «высоким» уровнем реагирования.

Устойчивый эффект Соединения А был обнаружен как в отношении нажатия на рычаг, так и в отношении точки останова, при этом пероральные дозы 3 и 8 мг/кг значительно повысили оба показателя по сравнению с предварительной обработкой носителем. Анализ подгрупп с «высоким» и «низким» уровнем реагирования выявил эффект Соединения А как статистически значимый в подгруппе с «низким» уровнем реагирования. Эффект Соединения А отличался от D-амфетамина в двух отношениях: (1) степенью увеличения, (2) эффект Соединения А показал статистическую значимость только у животных с «низким» уровнем регирования. Это может свидетельствовать о A ЦНС, влиянии Соединения на системы связанные вознаграждением/мотивацией, по сравнению с D-амфетамином.

* * * * *

Все патенты США, публикации патентных заявок США, заявки на патенты США, иностранные патенты, зарубежные патентные заявки и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании, включая предварительную заявку США 63/147742, поданную 9 февраля 2021 г., полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Хотя вышеизложенные композиции, способы и применения были описаны достаточно подробно для облегчения понимания, будет очевидно, что определенные изменения и модификации могут быть реализованы на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Соответственно, описанные варианты осуществления следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничительные, и заявленное изобретение не должно ограничиваться подробным описанием, приведенным в настоящем документе, но может быть изменено в пределах объема и эквивалентов прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение A для применения в лечении ангедонии у нуждающегося в этом человека, включающем введение человеку терапевтически эффективного количества Соединения A;

где Соединение А представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид.

2. Соединение А для применения в реверсировании гиперактивности в вентральной области покрышки (VTA) у нуждающегося в этом человека, включающем введение эффективного количества Соединения А человеку;

где Соединение А представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид; и

где человек страдает ангедонией.

- 3. Соединение А для применения по п. 1 или 2, которое усиливает открытие калиевого канала Kv7 у человека.
- 4. Соединение А для применения в усилении открытия калиевого канала Kv7 у человека, включающем введение человеку эффективного количества Соединения А;

где Соединение А представляет собой N-[4-(6-фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид; и

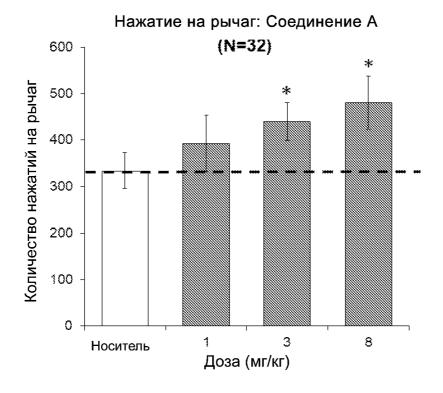
где человек страдает ангедонией.

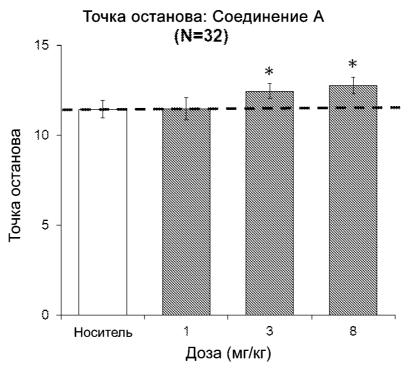
- 5. Соединение А для применения по п. 3 или 4, где калиевый канал Kv7 представляет собой один или несколько из Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 или Kv7.5.
- 6. Соединение А для применения по п. 5, которое избирательно усиливает открытие одного или нескольких из Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 или Kv7.5 по сравнению с Kv7.1.
- 7. Соединение А для применения по п. 3 или 4, которое включает открытие калиевого канала Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3).
- 8. Соединение А для применения по любому из пп. 1-7, где ангедония представляет собой сексуальную ангедонию.
- 9. Соединение A для применения по любому из пп. 1-7, где ангедония представляет собой социальную ангедонию.
- 10. Соединение А для применения по любому из пп. 1-7, где ангедония является симптомом нервно-психического расстройства.
- 11. Соединение А для применения по п. 10, где нервно-психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, психотическое расстройство, расстройство личности, эпилептическое расстройство или их комбинацию.

- 12. Соединение А для применения по п. 11, где нервно-психическое расстройство представляет собой депрессивное расстройство.
- 13. Соединение А для применения по п. 12, где депрессивное расстройство стресс-индуцированную депрессию, большое депрессивное расстройство (MDD), посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), деструктивное нарушение регуляции настроения, стойкое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, биполярную спектральное депрессию, послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство (PMDD), сезонное аффективное расстройство (SAD), атипичную депрессию, терапевтически резистентную депрессию (TRD), депрессию, связанную с волнением или тревогой, нарушение адаптации с депрессивным настроением, длительную депрессивную реакцию или их комбинацию.
- 14. Соединение A для применения по п. 12, где депрессивное расстройство представляет собой MDD.
- 15. Соединение А для применения по п. 11, где нервно-психическое расстройство представляет собой расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.
- 16. Соединение А для применения по п. 15, где расстройство, связанное с психоактивным веществом, включает зависимость от алкоголя, кокаина, опиоидов или никотина.
- 17. Соединение А для применения по п. 10, где нервно-психическое расстройство представляет собой шизофрению, экстрапирамидное расстройство, болезнь Альцгеймера, деменцию, болезнь Паркинсона, шизоаффективное расстройство, шизотипическое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), нервную анорексию, паническое расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD) или дистимическое расстройство.
- 18. Соединение А для применения по п. 10, где нервно-психическое расстройство представляет собой эпилептическое расстройство.
- 19. Соединение А для применения по п. 18, где эпилептическим расстройством является эпилепсия, хроническая головная боль, включая хроническую мигрень с аурой или без нее, мигрень с аурой без головной боли, хроническую головную боль напряжения, продолжительную гемикранию, новую ежедневную персистирующую головную боль, головную боль после инсульта, деменция, рассеянный склероз, рак, хроническая боль, ВИЧ/СПИД, волчанка или гипотиреоз.
- 20. Соединение А для применения по любому из пп. 1-19, где Соединение А вводят человеку перорально.

- 21. Соединение А для применения по любому из пп. 1-20, где Соединение А вводят человеку в дозе 2-200 мг.
- 22. Соединение A для применения по п. 20, где Соединение A вводят человеку в дозе $5\text{-}100~\mathrm{M}\mathrm{\Gamma}.$
- 23. Соединение A для применения по п. 20, где Соединение A вводят человеку в дозе 5-80 мг.
- 24. Соединение A для применения по п. 20, где Соединение A вводят человеку в дозе 5-40 мг.
- 25. Соединение А для применения по любому из пп. 1-20, где Соединение А вводят человеку в дозе по меньшей мере 5 мг.
- 26. Соединение A для применения по п. 25, где Соединение A вводят человеку в дозе по меньшей мере 10 мг.
- 27. Соединение A для применения по п. 25, где Соединение A вводят человеку в дозе по меньшей мере 20 мг.
- 28. Соединение А для применения по любому из пп. 1-20, где Соединение А вводят человеку в дозе 5-1000 мг в сутки или в неделю.
- 29. Соединение А для применения по п. 28, где Соединение А вводят человеку в дозе 5-500 мг в сутки или в неделю.
- 30. Соединение А для применения по п. 28, где Соединение А вводят человеку в дозе 5-250 мг в сутки или в неделю.
- 31. Соединение A для применения по п. 28, где Соединение A вводят человеку в дозе 5-150 мг в сутки.
- 32. Соединение A для применения по п. 28, где Соединение A вводят человеку в дозе 100 мг в сутки.
- 33. Соединение А для применения по любому из пп. 1-32, где Соединение А вводят человеку в дозе 0,05-20 мг/кг.
- 34. Соединение A для применения по п. 33, где Соединение A вводят человеку в дозе 0,1-5 мг/кг.
- 35. Соединение А для применения по любому из пп. 1-34, где Соединение А вводят человеку перорально в период от около 30 минут до приема пищи до около 2 часов после приема пищи.
- 36. Соединение А для применения по п. 35, где Соединение А вводят человеку перорально во время приема пищи или в течение 15 минут после приема пищи.

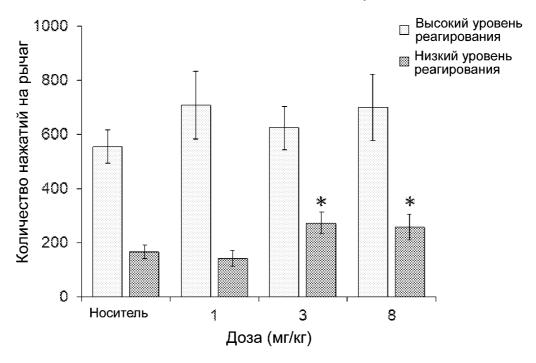
- 37. Соединение А для применения по любому из пп. 1-36, где ангедония до лечения Соединением А имеет степень тяжести по меньшей мере 5 баллов по шкале удовольствия Снайта-Гамильтона (SHAPS).
- 38. Соединение А для применения по п. 37, где ангедония до лечения Соединением А имеет степень тяжести по меньшей мере 9 баллов по шкале SHAPS.



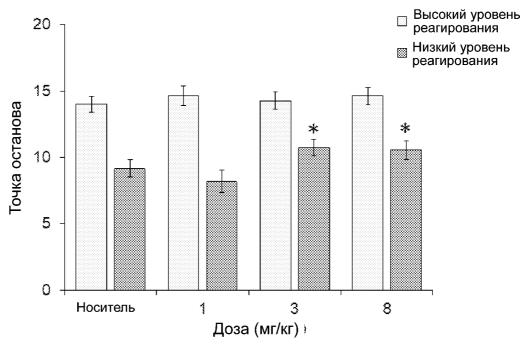


Фиг. 1

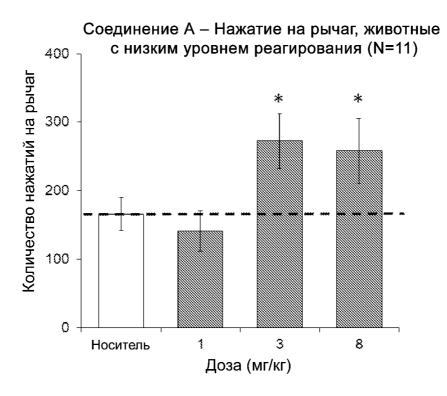
Соединение А – Нажатие на рычаг



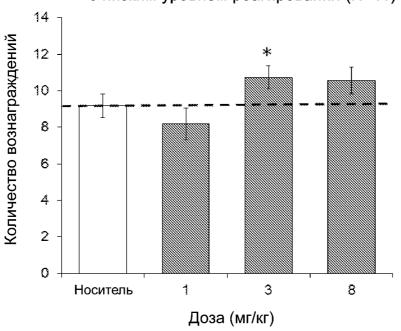
Соединение А – Точка останова



Фиг. 2



Соединение А – Точка останова, животные с низким уровнем реагирования (N=11)



Фиг. 3