(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 032511 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.06.28

(21) Номер заявки
201792070

(22) Дата подачи заявки
2016.03.18

(51) Int. Cl. ***A61K 31/4439*** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ ЛОБНОЙ ДОЛИ

(31) **2015-055532**
(32) **2015.03.19**
(33) **JP**
(43) **2018.01.31**
(86) **PCT/JP2016/059788**
(87) **WO 2016/148308 2016.09.22**

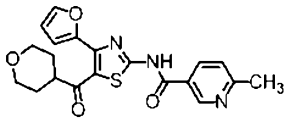
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КИОВА ХАККО КИРИН КО., ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Хорита Такако (JP)

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

(56) EP-A1-1700856
EP-A1-2433938
EP-A1-2474544
EP-A1-2474543

(57) Изобретение предлагает средство для лечения и/или профилактики, например, дисфункции лобной доли (например, когнитивного нарушения (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона, когнитивного нарушения, вызванного хроническим стрессом, деменции с тельцами Леви, прогрессирующего надъядерного паралича, лобно-височной деменции и т.д.) и т.д.), болезни телец Леви (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви, деменции с тельцами Леви, нарушения движений, связанного с болезнью телец Леви, и т.д.) и т.д., которое содержит соединение, представленное формулой (I), или соответствующую фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.



(I)

032511 B1

032511 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение предлагает средство для лечения и/или профилактики, например, дисфункции лобной доли (например, когнитивного нарушения (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона (например, исполнительной дисфункции, расстройства памяти (в частности, краткосрочного расстройства памяти), нарушения зрительного пространственного восприятия, расстройства обоняния и т.д.), когнитивного нарушения, вызванного хроническим стрессом, деменции с тельцами Леви, прогрессирующего надъядерного паралича, лобно-височной деменции и т.д.) и т.д.), болезни телец Леви (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви, деменции с тельцами Леви, нарушения движений, связанного с болезнью телец Леви, и т.д.) и т.д.

Уровень техники

Префронтальная кора лобной доли головного мозга несет ответственность за когнитивные функции (например, понимание, суждение, способность вычисления, ориентация, исполнительная функция и т.д.). Нейротрансмиттеры, такие как дофамин, серотонин, норэпинефрин, гамма-аминомасляная кислота и т.д., принимают участие в функции префронтальной коры, и недостаток указанных веществ вызывает когнитивное нарушение. Например, согласно сообщениям, у пожилых людей наблюдается корреляция ухудшения функции дофамина и ухудшения когнитивной функции (American Journal of Psychiatry 155:3, p. 344 (1998)). Кроме того, согласно сообщениям, с ухудшением функции дофамина в медиальной префронтальной коре могут быть связаны когнитивное нарушение в болезни Паркинсона и когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом (Archives of Neurology, 57, p,470 (2000); Journal of Neuroscience, 20(4), p. 1568 (2000)). Согласно сообщениям, существует недостаток дофамина в медиальной префронтальной коре пациентов с болезнью Паркинсона с деменцией и пациентов с деменцией с тельцами Леви (Neurology, 74, p. 885 (2010)).

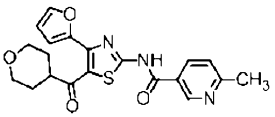
α-Синуклеин представляет собой белок, присутствующий в больших количествах во внутримозговых пресинаптических окончаниях и принимающий участие в синаптической пластичности и нейротрансмиссии (Journal of Chemical Neuroanatomy, 42, p. 242 (2011)). α-Синуклеинопатия представляет собой общий термин нейродегенеративных болезней, характеризуемых накоплением и образованием агрегатов α-синуклеина, и соответствующие примеры представляют собой болезни телец Леви (например, болезнь Паркинсона с деменцией, болезнь диффузных телец Леви, деменция с тельцами Леви, нарушение движений, связанное с болезнью телец Леви, и т.д.), множественная системная атрофия (например, оливопонтоцеребеллярная атрофия, стриатонигральная дегенерация, синдром Шая-Дрейджера и т.д.) и т.д.

При болезни телец Леви тельца Леви, содержащие агрегаты α-синуклеина в качестве основного компонента обнаруживаются в нервных клетках, а при множественной системной атрофии, α-синуклеинположительные внутриклеточные тельца обнаруживаются в глиальных клетках. Разнообразные симптомы, такие как паркинсонизм, когнитивное нарушение, автономный симптом, мозжечковая атаксия и т.д., проявляются в зависимости от уровня распределения указанных патологий (Parkinsonism and related disorders, 20S1, p. S62 (2014)).

Считается, что когнитивное нарушение при болезнях телец Леви включает дофаминэргическую и холинэргическую гипофункции в лобной доле (Brain, 137, p. 2493 (2014); Neurology, 74, p. 885 (2010)). Префронтальная кора лобной доли головного мозга представляет собой область, ответственную за когнитивные функции (например, понимание, суждение, способность вычисления, ориентация, исполнительная функция и т.д.). Нейротрансмиттеры, такие как дофамин, серотонин, норэпинефрин, гамма-аминомасляная кислота и т.д., принимают участие в функции префронтальной коры, и недостаток указанных веществ вызывает когнитивное нарушение.

С другой стороны, что касается соотношения между рецептором аденозина A_{2A} и когнитивной функции, как известно, мыши с недостатком рецептора аденозина A_{2A} проявляют улучшение рабочей памяти (непатентный документ 1). Известно, что производное триазолотриазина, проявляющее антагонистическую активность по отношению к рецептору аденозина A_{2A}, улучшает состояние крыс с краткосрочным расстройством социальной памяти при повышенном артериальном давлении (непатентный документ 2). Кроме того, известно, что истрадефиллин, антагонист рецептора аденозина A_{2A}, проявляет активность в отношении подавления нейродегерерации (см., например, патентный документ 1), улучшая эффект при когнитивном нарушении в болезни Паркинсона (непатентный документ 3) и т.д.

Известно, что соединение, представленное формулой (I), проявляет сродство к рецепторам аденозина A_{2A} и производит терапевтический эффект при болезни Паркинсона (патентный документ 2). Кроме того, известно, что данное соединение представляет собой средство, пригодное для применения в целях лечения и/или профилактики нарушения движений (патентный документ 3).



(I)

Документы предшествующего уровня техники

Патентные документы.

Патентный документ 1. WO 99/12546.

Патентный документ 2. WO 2005/063743.

Патентный документ 3. WO 2010/126082.

Непатентные документы.

Непатентный документ 1. "Brain Research", 2009, vol. 1303, p. 74.

Непатентный документ 2. "Behavioural Brain Research", 2005, vol. 159, p. 197.

Непатентный документ 3. "Psychopharmacology", 2013, vol. 230, p. 345.

Сущность изобретения

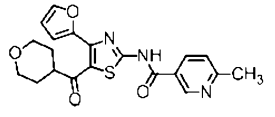
Проблемы, решаемые изобретением.

Задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить средство для лечения и/или профилактики, например, дисфункции лобной доли (например, когнитивного нарушения (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона (например, исполнительной дисфункции, расстройства памяти (в частности, краткосрочного расстройства памяти), нарушения зрительного пространственного восприятия, расстройства обоняния и т.д.), когнитивного нарушения, вызванного хроническим стрессом, деменции с тельцами Леви, прогрессирующего надъядерного паралича, лобно-височной деменции и т.д.) и т.д.), болезни телец Леви (например, когнитивного нарушение в болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви, деменции с тельцами Леви, нарушения движений, связанного с болезнью телец Леви, и т.д.) и т.д.

Средства решения проблем.

Настоящее изобретение представляет собой следующие пп.(1)-(52).

(1) Средство для лечения и/или профилактики дисфункции лобной доли, включающее соединение, представленное формулой (I)



(I)

или соответствующая фармацевтически приемлемая соль, в качестве активного ингредиента.

(2) Средство по п.(1), в котором дисфункция лобной доли представляет собой когнитивное нарушение.

(3) Средство по п.(2), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона, когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом, деменцию с тельцами Леви, прогрессирующий надъядерный паралич или лобно-височную деменцию.

(4) Средство по п.(2), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона.

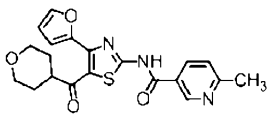
(5) Средство по п.(4), в котором когнитивное нарушение в болезни Паркинсона представляет собой исполнительную дисфункцию, расстройство памяти, нарушение зрительного пространственного восприятия или расстройство обоняния.

(6) Средство по п.(2), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом.

(7) Средство по п.(2), в котором когнитивное нарушение представляет собой деменцию с тельцами Леви.

(8) Средство по п.(1), в котором дисфункция лобной доли представляет собой когнитивное нарушение вследствие ухудшения функции дофамина в медиальной префронтальной коре головного мозга.

(9) Средство для лечения и/или профилактики болезни телец Леви, включающее соединение, представленное формулой (I)



(I)

или соответствующую фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

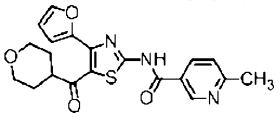
(10) Средство по п.(9), в котором болезнь телец Леви представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона.

(11) Средство по п.(9), в котором болезнь телец Леви представляет собой болезнь диффузных телец Леви.

(12) Средство по п.(9), в котором болезнь телец Леви представляет собой деменцию с тельцами Леви.

(13) Средство по п.(9), в котором болезнь телец Леви представляет собой нарушение движений, связанное с болезнью телец Леви.

(14) Способ лечения и/или профилактики дисфункции лобной доли, включающий стадию введения эффективного количества соединения, представленного формулой (I)



(I)

или соответствующей фармацевтически приемлемой соли.

(15) Способ по п.(14), в котором дисфункция лобной доли представляет собой когнитивное нарушение.

(16) Способ по п.(15), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона, когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом, деменцию с тельцами Леви, прогрессирующий надъядерный паралич или лобно-височную деменцию.

(17) Способ по п.(15), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона.

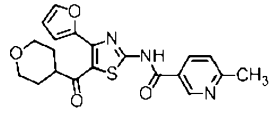
(18) Способ по п.(17), в котором когнитивное нарушение в болезни Паркинсона представляет собой исполнительную дисфункцию, расстройство памяти, нарушение зрительного пространственного восприятия или расстройство обоняния.

(19) Способ по п.(15), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом.

(20) Способ по п.(15), в котором когнитивное нарушение представляет собой деменцию с тельцами Леви.

(21) Способ по п.(14), в котором дисфункция лобной доли представляет собой когнитивное нарушение вследствие ухудшения функции дофамина в медиальной префронтальной коре головного мозга.

(22) Способ лечения и/или профилактики болезни телец Леви, включающий стадию введения эффективного количества соединения, представленного формулой (I)



(I)

или соответствующей фармацевтически приемлемой соли.

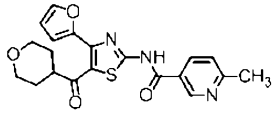
(23) Средство по п.(22), в котором болезнь телец Леви представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона.

(24) Средство по п.(22), в котором болезнь телец Леви представляет собой болезнь диффузных телец Леви.

(25) Средство по п.(22), в котором болезнь телец Леви представляет собой деменцию с тельцами Леви.

(26) Средство по п.(22), в котором болезнь телец Леви представляет собой нарушение движений, связанное с болезнью телец Леви.

(27) Соединение, представленное формулой (I)



(I)

или соответствующая фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении и/или профилактике дисфункции лобной доли.

(28) Соединение или соответствующая фармацевтически приемлемая соль по п.(27), в котором дисфункция лобной доли представляет собой когнитивное нарушение.

(29) Соединение или соответствующая фармацевтически приемлемая соль по п.(28), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона, когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом, деменцию с тельцами Леви, прогрессирующий надъядерный паралич или лобно-височную деменцию.

(30) Соединение или соответствующая фармацевтически приемлемая соль по п.(28), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона.

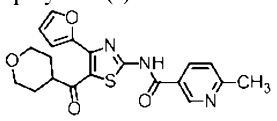
(31) Соединение или соответствующая фармацевтически приемлемая соль по п.(30), в котором когнитивное нарушение в болезни Паркинсона представляет собой исполнительную дисфункцию, расстройство памяти, нарушение зрительного пространственного восприятия или расстройство обоняния.

(32) Соединение или соответствующая фармацевтически приемлемая соль по п.(28), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом.

(33) Соединение или соответствующая фармацевтически приемлемая соль по п.(28), в котором когнитивное нарушение представляет собой деменцию с тельцами Леви.

(34) Соединение или соответствующая фармацевтически приемлемая соль по п.(27), в котором дисфункция лобной доли представляет собой когнитивное нарушение вследствие ухудшения функции дофамина в медиальной префронтальной коре головного мозга.

(35) Соединение, представленное формулой (I)



(I)

или соответствующая фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении и/или профилактике болезни телец Леви.

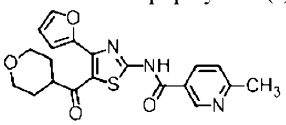
(36) Соединение или соответствующая фармацевтически приемлемая соль по п.(35), в котором болезнь телец Леви представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона.

(37) Соединение или соответствующая фармацевтически приемлемая соль по п.(35), в котором болезнь телец Леви представляет собой болезнь диффузных телец Леви.

(38) Соединение или соответствующая фармацевтически приемлемая соль по п.(35), в котором болезнь телец Леви представляет собой деменцию с тельцами Леви.

(39) Соединение или соответствующая фармацевтически приемлемая соль по п.(35), в котором болезнь телец Леви представляет собой нарушение движений, связанное с болезнью телец Леви.

(40) Применение соединения, представленного формулой (I)



(I)

или соответствующей фармацевтически приемлемой соли в изготовлении средства для лечения и/или профилактики дисфункции лобной доли.

(41) Применение по п.(40), в котором дисфункция лобной доли представляет собой когнитивное нарушение.

(42) Применение по п.(41), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона, когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом, деменцию с тельцами Леви, прогрессирующий надъядерный паралич или лобно-височную деменцию.

(43) Применение по п.(41), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона.

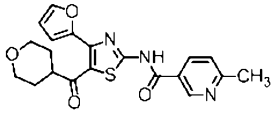
(44) Применение по п.(43), в котором когнитивное нарушение в болезни Паркинсона представляет собой исполнительную дисфункцию, расстройство памяти, нарушение зрительного пространственного восприятия или расстройство обоняния.

(45) Применение по п.(41), в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом.

(46) Применение по п.(41), в котором когнитивное нарушение представляет собой деменцию с тельцами Леви.

(47) Применение по п.(40), в котором дисфункция лобной доли представляет собой когнитивное нарушение вследствие ухудшения функции дофамина в медиальной префронтальной коре головного мозга.

(48) Применение соединения, представленного формулой (I)



(I)

или соответствующей фармацевтически приемлемой соли в изготовлении средства для лечения и/или профилактики болезни телец Леви.

(49) Применение по п.(48), в котором болезнь телец Леви представляет собой когнитивное нарушение в болезни Паркинсона.

(50) Применение по п.(48), в котором болезнь телец Леви представляет собой болезнь диффузных телец Леви.

(51) Применение по п.(48), в котором болезнь телец Леви представляет собой деменцию с тельцами Леви.

(52) Применение по п.(48), в котором болезнь телец Леви представляет собой нарушение движений, связанное с болезнью телец Леви.

Эффект изобретения

Согласно настоящему изобретению, предлагается средство для лечения и/или профилактики и т.д. дисфункции лобной доли (например, когнитивного нарушения (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона (например, исполнительной дисфункция, расстройства памяти (в частности, краткосрочного расстройства памяти), нарушения зрительного пространственного восприятия, расстройства обоняния и т.д.), деменции с тельцами Леви, когнитивного нарушения, вызванного хроническим стрессом, прогрессирующего надъядерного паралича, лобно-височной деменции и т.д.) и т.д.), болезни телец Леви (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви, деменции с тельцами Леви, нарушения движений, связанного с болезнью телец Леви, и т.д.) и т.д., которое включает соединение, представленное формулой (I)



(I)

или соответствующую фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Средство для лечения и/или профилактики согласно настоящему изобретению может использоваться, например, для лечения и/или профилактики болезней, таких как дисфункция лобной доли и т.д., помимо прочих, когнитивное нарушение вследствие ухудшения функции дофамина в медиальной префронтальной коре головного мозга.

Вариант осуществления изобретения

Примеры дисфункции лобной доли согласно настоящему изобретению включают когнитивное нарушение (например, когнитивное нарушение в болезни Паркинсона (например, исполнительная дисфункция, расстройство памяти (в частности, краткосрочное расстройство памяти), нарушение зрительного пространственного восприятия, расстройство обоняния и т.д.), когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом, деменцию с тельцами Леви, прогрессирующий надъядерный паралич, лобно-височную деменцию и т.д.) и т.д. Указанные болезни связаны с ухудшением функции дофамина в медиальной префронтальной коре головного мозга.

Примеры болезни телец Леви согласно настоящему изобретению включают когнитивное нарушение в болезни Паркинсона, болезнь диффузных телец Леви, деменцию с тельцами Леви, нарушение движений, связанное с болезнью телец Леви, и т.д.

Далее соединение, представленное формулой (I), иногда упоминается как соединение (I).

Фармацевтически приемлемая соль соединения (I) представляет собой, например, фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты, соль металла, соль аммония, соль присоединения органического амина, соль присоединения аминокислоты и т.д. Примеры фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты соединения (I) включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, нитрат, сульфат, фосфат и т.д., соли органических кислот, такие как ацетат, оксалат, малеат, фумарат, цитрат, бензоат, метансульфонат и т.д., и т. п. Примеры фармацевтически приемлемых солей металлов включают соли щелочных металлов, такие как соль натрия, соль калия и т.д., соли щелочноземельных металлов, такие как соль магния, соль кальция и т.д., соль алюминия, соль цинка и т.д. Примеры фармацевтически приемлемых солей аммония включают соли аммония, тетраметиламмония и т.д., примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения органических аминов включают соли присоединения морфолина, пиперидина и т.д., и примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения аминокислот включают соли присоединения лизина, глицина, фенилаланина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и т.д.

Соединение (I) или соответствующие фармацевтически приемлемые соли, используемые согласно настоящему изобретению, могут быть получены, например, способом, описанным в примере 504 WO 2005/063743.

Когда является желательной соль соединения (I), и соединение (I) получают в форме соли, она должна быть лишь непосредственно очищена, или когда соединение (I) получают в свободной форме, его растворяют или суспендируют в подходящем растворителе и добавляют кислоту или основание с образованием соли, которую выделяют и очищают.

Кроме того, соединение (I) или соответствующая фармацевтически приемлемая соль может присутствовать в форме аддукта с водой или разнообразными растворителями, и такой аддукт может

также использоваться в качестве средства для лечения и/или профилактики согласно настоящему изобретению.

Далее представительный фармакологический эффект соединения (I) конкретно разъясняется посредством экспериментальных примеров.

Экспериментальный пример 1.

Эффект соединения (I) в испытании на распознавание объектов с использованием крысы с поражением медиальных префронтальных дофаминэргических нервных окончаний.

Испытание на распознавание объектов известно как система оценки когнитивной функции с использованием свойств животного по намеренному исследованию нового объекта (Behavioural Brain Research 31, p. 47 (1988)). Животное помещают в устройство, содержащее два идентичных объекта, и позволяют ему свободно исследовать их (начальное исследование), после чего один из объектов в устройстве заменяют объектом, имеющим иную форму (новый объект), и животному позволяют свободно исследовать его (испытательное исследование). Когда животное запоминает форму объекта, присутствующего в начальном испытании, оно проявляет свойство исследования нового объекта в течение более продолжительного времени. В данном испытании такое свойство оценивается как показатель когнитивной функции. Крыса с поражением медиальных префронтальных дофаминэргических нервных окончаний, используемая в данном испытании, проявляет уменьшение содержание дофамина и базовый уровень высвобождения дофамина из медиальной префронтальной коры головного мозга, а также расстройства рабочей памяти, и она рассматривается как модель, отражающая ухудшение функция префронтальной коры (Psychopharmacology, 230, p. 345 (2013)).

Подготовка животной модели.

Крысе CD(SD)IGS (самец, Charles River) внутриперитонеально вводили пентобарбитал натрия (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., в дозе 30 мг/кг), и под анестезией на ее головной мозг прикрепляли стереотаксическое устройство (SR-6, Narishige kagaku kikai kenkyusho). Используя насос для микроинъекций (CMA/100, Carnegie Medicine), дофаминэргический нейротоксин 6-гидроксидофамина гидрохлорид (6-OHDA, Sigma-Aldrich) вводили в течение приблизительно 1 мин в следующие точки (1) 3,2 мм спереди, 0,8 мм слева сбоку и 3,0 мм снизу, (2) 3,2 мм спереди, 0,8 мм справа сбоку и 3,0 мм снизу, (3) 3,2 мм спереди, 0,8 мм слева сбоку и 5,0 мм снизу, (4) 3,2 мм спереди, 0,8 мм справа сбоку и 5,0 мм снизу, (5) 4,2 мм спереди, 0,8 мм слева сбоку и 4,0 мм снизу, и (6) 4,2 мм спереди, 0,8 мм справа сбоку и 4,0 мм снизу, в каждом случае от брегмы крысы, получающей повреждение дофаминэргических нервных окончаний в медиальной префронтальной коре головного мозга. Получали раствор 6-OHDA в концентрации 4 мкг/мкл и вводили его при скорости потока 1 мкл/мин в течение 1 мин, а затем выдерживали в течение 1 мин. В группе с имитацией операции катетер из нержавеющей стали вводили в точки с такими же координатами. В данном случае, чтобы предотвратить поражение норадренергических нейронов, дезипрамина гидрохлорид (Sigma-Aldrich, 25 мг/кг) вводили внутриперитонеально приблизительно за 30 мин до введения 6-OHDA. Рассчитанные объемы доз пентобарбитала натрия и дезипрамина гидрохлорида составляли 1 и 5 мл/кг массы тела, измеренной в день введения. Крыс использовали для исследования эффективности после восстановительного периода, составляющего не менее 5 суток после операции.

Испытание на распознавание объектов.

Использовали желто-белое устройство круглой формы (диаметр 82 см, высота 20 см). В качестве объектов использовали бутылочку из коричневого стекла (диаметр 5 см, высота 8 см) и серую агатовую ступку (диаметр 8,5 см, высота 5 см). Два объекта помещали в устройство на расстоянии 20 см от стенки. Устройство и объекты использовали для каждого исследования после очистки раствором 50% этанола.

Чтобы крысы привыкли к экспериментальному устройству, их выдерживали в нем в течение 3 суток до испытания. За 60 мин до испытания соединение (I) (суспендированное в водном растворе 0,5 мас./об.% метилцеллюлозы 400 (МС) и дозированное в расчете 0,5 мл на 100 г массы тела крыс в день введения) перорально вводили в дозе 0,3 мг/кг, или растворитель (водный раствор 0,5 мас./об.% МС), не содержащий исследуемое соединение, перорально вводили в дозе 0,5 мл на 100 г массы тела крыс в день введения. Два идентичных объекта помещали в устройство, и крыс помещали туда же, позволяя им свободно исследовать объекты в течение 10 мин (начальное исследование), а затем их помещали обратно в домашнюю клетку. Через 3 мин объект, имеющий такую же форму, как объект, присутствовавший в начальном исследовании (знакомый объект), и объект, имеющий иную форму (новый объект) помещали в устройство, и крыс помещали туда же, позволяя им свободно исследовать объекты в течение 3 мин (испытательное исследование). Измеряли время, расходуемое на исследование (обнюхивание) каждого объекта крысами в испытательном исследовании, и вычисляли процентное отношение к полному времени исследования. Для анализа данных использовали только данные крыс, у которых полное время исследования составляло не менее 5 секунд в испытательном исследовании.

Результаты.

Табл. 1 представляет относительное время исследования знакомого объекта и нового объекта по отношению к полному времени исследования как среднее значение ± среднеквадратическая погрешность. В статистическом анализе использовали программное обеспечение для статистического

анализа SAS (выпуск 9,1,3, SAS Institute Inc.). Для сравнения времени исследования знакомого объекта и нового объекта, исследование парного t-критерия осуществляли после подтверждения нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Уровень статистической значимости определяли при $p < 0,05$.

Таблица 1

Воздействие соединения (I) на время исследования

Группа	Операция/введение	Относительное время исследования (%)		Число животных (крысы)
		знакомый объект	новый объект	
имитация операции	имитация операции/растворитель	31,76 ± 3,98	68,24 ± 3,98	10
введение растворителя	поражение/растворитель	49,12 ± 3,53	50,88 ± 3,53	10
введение соединения (I)	поражение/соединение (I)	34,97 ± 2,88	65,03 ± 2,88	10

В таблице "поражение" означает, что осуществляли операцию по поражению дофаминэргических нервных окончаний в медиальной префронтальной коре головного мозга.

В группе, подвергнутой имитации операции, время исследования нового объекта было значительно более продолжительным, чем время исследования знакомого объекта ($p < 0,01$). В группе, получившей растворитель, время исследования объектов не различалось. С другой стороны, в группе, получившей соединение (I), время исследования нового объекта было значительно более продолжительным, чем время исследования знакомого объекта ($p < 0,001$).

Посредством вышеупомянутого испытания было подтверждено, что соединение (I) улучшает состояние после когнитивного нарушения вследствие ухудшения функции дофамина в медиальной префронтальной коре головного мозга.

Таким образом, соединение (I) или соответствующая фармацевтически приемлемая соль считается пригодным для использования в целях лечения и/или профилактики дисфункции лобной доли, например, когнитивного нарушения (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона (например, исполнительной дисфункции, расстройства памяти (в частности, краткосрочного расстройства памяти), нарушения зрительного пространственного восприятия, расстройства обоняния и т.д.), когнитивного нарушения, вызванного хроническим стрессом, деменции с тельцами Леви, прогрессирующего надъядерного паралича, лобно-височной деменции и т.д.) и т.д.

Экспериментальный пример 2.

Эффект соединения (I) в модели α-синуклеинопатии.

Согласно литературе (Science, 338, p. 949 (2012); Behavioral Brain Reexplore, 208, p. 274 (2010)), получена животная модель, способная подтверждать эффект лечения и/или профилактики α-синуклеинопатии, например, болезни телец Леви (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви, деменция с тельцами Леви, нарушения движений, связанного с болезнью телец Леви, и т.д.).

Соответствующую дозу α-синуклеина (rPeptide, S-100) или NAC61-95 (заказной, Sigma), растворенного в содержащем фосфатный буфер физиологическом растворе (PBS), вводили в полосатое тело или боковой желудочек головного мозга самцов мышей SLC: ICR, чтобы индуцировать когнитивное нарушение и/или нарушение движений. После подтверждения индуцированной патологии мышам вводили соответствующую дозу соединения (I). Улучшение состояния мышей через несколько часов после введения подтверждали путем фармакологической оценки поведения, такой как Y-образный лабиринт, величина самопроизвольной двигательной активности, CATWALK и т.д.

На основании вышеупомянутого испытания можно подтвердить, что соединение (I) производит лечебный и/или профилактический эффект на α-синуклеинопатию, например, болезнь телец Леви (например, когнитивное нарушение в болезни Паркинсона, болезнь диффузных телец Леви, деменцию с тельцами Леви, нарушение движений, связанное с болезнью телец Леви, и т.д.) и т.д.

Экспериментальный пример 3.

Эффект соединения (I) в модели α-синуклеинопатии.

Согласно литературе (Science, 338, p. 949 (2012); Behavioral Brain Reexplore, 208, p. 274 (2010)), получена животная модель, способная подтверждать эффект лечения и/или профилактики α-синуклеинопатии, например, болезни телец Леви (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви, деменции с тельцами Леви, нарушения движений, связанного с болезнью телец Леви, и т.д.), следующим образом.

Когнитивную функцию оценивали, используя задание самопроизвольного чередования. Задание самопроизвольного чередования известно как система оценки когнитивной функции с использованием свойств животного намеренно исследовать новую среду (Neuroscience and Biobehavioral Reviews 28, p. 497 (2004)). То есть, если животное запоминает рукав, в который оно ранее входило в исследовании в Y-

образном лабиринте, поведение самопроизвольного входа в другой рукав выражается показателем поведения чередования, что используется как показатель когнитивной функции. Двигательную функцию оценивали, анализируя функцию походки в естественных условиях передвижения с использованием системы анализа походки.

Подготовка животной модели.

NAC61-95 (заказной, Sigma) растворяли в PBS, получая раствор 4 мкг/мкл NAC61-95.

Под внутриперитонеальной анестезией 50 мг/кг пентобарбитала (Somnopentyl, Kyoritsuseiyaku) вводили 5 мкл раствора NAC61-95, используя шприц Hamilton (10 мкл), снабженный двойной иглой (27G, длина иглы 3 мм) в правый боковой желудочек головного мозга самцов мышей SLC:ICR (Japan SLC) в течение приблизительно 1 мин и выдерживали в течение 1 мин, чтобы индуцировать когнитивное нарушение и/или нарушение движений. Имитационной группе вводили 5 мкл PBS.

Задание самопроизвольного чередования: оценка когнитивной функции.

Использовали Y-образный лабиринт с тремя рукавами, имеющими стенки, изготовленные из черной акриловой пластмассы (высота 20 см, длина 25 см, ширина 5 см) и соединенные под углом 120°.

Мышей приносили в экспериментальное помещение за день до испытания для привыкания. Мышей помещали у края какого-либо из рукавов Y-образного лабиринта и позволяли им свободно исследовать лабиринт в течение 7 мин. Вход всех четырех конечностей мыши в один рукав определяли как вход в рукав, регистрируя последовательность входа мышей в рукав. Поведение непрерывного входа во все три из различных рукавов определяли как поведение самопроизвольного чередования, и процентный показатель поведения чередования вычисляли по следующей расчетной формуле.

Поведение чередования (%)=[число самопроизвольных актов чередования/(число входов в рукава - 2)]×100.

Для вычисления поведения чередования использовали только данные мышей, имеющих в сумме не менее 10 входов в рукава.

Анализ походки: оценка двигательной функции.

Использовали систему анализ походки (CatWalk XT, версия 9.1, Noldus). Систему составляла дорожка с зависимым от давления люминесцентным стеклом и источником света, люминесцентный потолок, высокочувствительная высокоскоростная камера и аналитическое программное обеспечение, и походку анализировали, оцифровывая яркость света, излучаемого зависимым от давления люминесцентным стеклом в ответ на давление. Данные о походке автоматически регистрировали и анализировали, используя аналитическое программное обеспечение, только когда мыши совершали прямолинейное движение без остановки в заданной области на дорожке.

Мышей приносили в экспериментальное помещение без освещения и оставляли для привыкания в течение не менее чем одного часа. Мышей помещали в устройство и позволяли им свободно двигаться до получения данных о 6 перемещениях для каждой мыши. Использовали данные о трех первых пригодных для анализа перемещениях и вычисляли среднее значение. Согласно литературе о нарушении движений при болезни Паркинсона для животной модели (Journal of Biomedical Science 17, p. 9 (2010)), уменьшение максимальной площади контакта (полная площадь поверхности определенной лапы в момент максимального контакта лапы) и площадь отпечатка (полная площадь поверхности отпечатка лапы), а также изменение типа походки (последовательность контакта 4 лап) использовали как показатели нарушения движений.

Применение лекарственного средства.

За 60 мин до испытания соединение (I) (суспендированное в водном растворе 0,5 мас./об.% метилцеллюлозы 400 (МС) и дозированное в расчете 0,5 мл на 100 г массы тела мышей в день введения) перорально вводили в дозе 0,1 мг/кг, или растворитель (водный раствор 0,5 мас./об.% МС), не содержащий исследуемое соединение, перорально вводили в дозе 0,5 мл на 100 г массы тела мышей в день введения.

Результаты.

Табл. 2 представляет поведение чередования в задании самопроизвольного чередования как среднее значение ± среднеквадратическая погрешность. В статистическом анализе использовали программное обеспечение для статистического анализа SAS (выпуск 9.2, SAS Institute Inc.). Для сравнения двух групп постоянство условной дисперсии предполагали по результатам критерия Фишера, а также осуществляли анализ по t-критерию Стьюдента. Уровень статистической значимости определяли при $p < 0,05$.

Таблица 2

Эффект соединения (I) для поведения чередования

Группа	Лечение/введение	Поведение чередования (%)	Число животных (мыши)
Имитационное лечение	растворитель/растворитель	66,5 ± 1,6	16
Введение растворителя	NAC61-95/растворитель	59,6 ± 1,6	16
Введение соединения (I)	NAC61-95/соединение (I)	69,5 ± 2,4	16

Получившая растворитель группа проявляла существенно низкий уровень поведения чередования по сравнению с получавшей имитационное лечение группой ($p < 0,01$), и когнитивное нарушение было индуцировано введением NAC61-95 лечение. С другой стороны получившая соединение (I) группа проявляла существенно высокий уровень поведения чередования по сравнению с получившей растворитель группой ($p < 0,01$), и было обнаружено улучшение состояния когнитивного нарушения, вызванного введением NAC61-95.

Табл. 3 представляет каждый параметр походки в испытании походки как среднее значение ± среднеквадратическая погрешность.

Таблица 3

Эффект соединения (I) для параметров походки

Группа		Имитационное лечение	Введение растворителя	Введение соединения (I)
лечение/введение		раствори-тель/растворитель	NAC61-95/растворитель	NAC61-95/соединение (I)
число животных (мыши)		16	16	16
Макси-мальная площадь контакта	правая передняя лапа	0,32 ± 0,03	0,24 ± 0,02	0,29 ± 0,02
	правая задняя лапа	0,33 ± 0,03	0,27 ± 0,02	0,30 ± 0,02
	левая передняя лапа	0,31 ± 0,02	0,26 ± 0,02	0,30 ± 0,02
	левая задняя лапа	0,31 ± 0,02	0,24 ± 0,02	0,31 ± 0,02
Площадь отпечатка	правая передняя лапа	0,43 ± 0,04	0,33 ± 0,02	0,39 ± 0,02
	правая задняя лапа	0,41 ± 0,03	0,34 ± 0,03	0,37 ± 0,03
	левая передняя лапа	0,42 ± 0,03	0,36 ± 0,03	0,40 ± 0,02
	левая задняя лапа	0,39 ± 0,03	0,29 ± 0,03	0,38 ± 0,03
Тип походки	AA	0,00 ± 0,00	2,79 ± 2,36	0,00 ± 0,00
	AB	89,91 ± 3,36	74,11 ± 8,85	81,86 ± 4,25
	CA	4,18 ± 2,10	5,84 ± 2,45	13,39 ± 4,00
	CB	5,91 ± 2,30	17,26 ± 6,92	4,75 ± 1,79

AA: правая передняя лапа → правая задняя лапа → левая передняя лапа → левая задняя лапа.
AB: правая передняя лапа → левая задняя лапа → левая передняя лапа → правая задняя лапа.
CA: правая передняя лапа → левая передняя лапа → правая задняя лапа → левая задняя лапа.
CB: правая передняя лапа → левая задняя лапа → правая задняя лапа → левая передняя лапа.

Получившая растворитель группа проявляла существенно низкую максимальную площадь контакта и площадь отпечатка правой передней лапы и левой задней лапы по сравнению с получившей имитационное лечение группой (в обоих случаях $p < 0,05$), изменение типа походки (уменьшение типа AB, увеличение типа CB), и нарушение движений было индуцировано введением NAC61-95. С другой стороны получившая соединение (I) группа проявляла существенно низкую высокую максимальную площадь контакта и площадь отпечатка левой задней лапы по сравнению с получившей растворитель группой ($p < 0,05$), тенденцию к увеличению максимальной площади контакта и площади отпечатка правой передней лапы ($p < 0,1$), а также походку с увеличением типа AB и уменьшением типа CB. На основании описанных выше фактов было обнаружено улучшение состояния нарушения движений, индуцированного введением NAC61-95, в получившей соединение (I) группе.

На основании вышеупомянутого испытания было подтверждено, что соединение (I) производит эффект лечения и/или профилактики α-синуклеинопатии, например, болезни телец Леви (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви, деменции с тельцами Леви, нарушения движений, связанного с болезнью телец Леви, и т.д.) и т.д.

Хотя соединение (I) или соответствующая фармацевтически приемлемая соль может непосредственно вводиться в чистом виде, обычно оказывается желательным изготовление разнообразных фармацевтических препаратов. Такие фармацевтические препараты используются для животных или человека.

Фармацевтический препарат согласно настоящему изобретению может содержать соединение (I) или соответствующую фармацевтически приемлемую соль в качестве единственного активного ингредиента или в форме смеси с другими активными ингредиентами. Кроме того, такие фармацевтические препараты производятся посредством смешивания активного ингредиента с фармацевтически приемлемыми носителями одного или нескольких типов (такими как, например, разбавитель, растворитель, наполнитель и т.д.), и согласно любому способу, хорошо известному в области техники исследования лекарственных композиций.

Что касается пути применения, желательно используется путь, который является наиболее эффективным для лечения, и который может быть пероральным или парентеральным, например, внутривенным, трансдермальным и т.д.

Примеры применяемых форм представляют собой таблетки, инъекции, наружные препараты и т.д.

Формы, подходящие для перорального введения, например, таблетки и т.д., могут быть изготовлены с применением наполнителя, такого как лактоза и т.д., разрыхлителя, такого как крахмал и т.д., смазочного материала, такого как стеарат магния и т.д., связующего материала, такого как гидроксипропилцеллюлоза и т.д., и т. п.

Формы, подходящие для парентерального введение, например, инъекции и т.д., могут производиться с применением разбавителя или растворителя, такого как солевой раствор, раствор глюкозы, смешанный водный раствор соли и глюкозы, и т.д., и т. п.

Хотя дозированная форма, подходящая для наружного препарата, не ограничивается определенным образом, могут быть упомянуты, например, мазь, крем, растирание, лосьон, компресс, пластырь, лента и т.д. Например, мазь, крем и т.д. может производиться, например, посредством растворения или смешивания и диспергирования активного ингредиента в основе, такой как медицинский вазелин и т.д.

Доза и частота введения соединения (I) или соответствующей фармацевтически приемлемой соли изменяется в зависимости от формы введения, возраста и массы тела пациентов, характера или степени симптома, подлежащего лечению, и т.д. В случае перорального введения взрослый пациент обычно принимает от 0,01 до 1000 мг, предпочтительно от 0,05 до 100 мг один или несколько раз в сутки. В случае парентерального введения, такого как внутривенное введение и т.д., взрослый пациент обычно принимает от 0,001 до 1000 мг, предпочтительно от 0,01 до 100 мг один или несколько раз в сутки. В случае трансдермального введения наружный препарат, содержащий от 0,001 до 10% соединения (I) или соответствующей фармацевтически приемлемой соли, обычно применяется посредством нанесения один или несколько раз. Однако такая доза и частота введения изменяются в зависимости разнообразных вышеупомянутых условий.

Далее настоящее изобретение разъясняется более подробно с представлением примеров, которые не следует рассматривать как ограничительные.

Примеры

Пример 1.

Таблетки, имеющие следующий состав, изготавливали традиционным способом. Соединение (I) (40 г), лактозу (286,8 г) и картофельный крахмал (60 г) смешивали, и в смесь добавляли водный раствор (120 г) 10% гидроксипропилцеллюлозы. Смесь перемешивали, гранулировали, высушивали и просеивали, получая гранулы для изготовления таблеток традиционным способом. Гранулы смешивали со стеаратом магния (1,2 г) и смесь превращали в таблетки, используя устройство для изготовления таблеток, имеющее пуансон диаметром 8 мм (RT-15, производитель Kikusui), получая таблетки, содержащие 20 мг активного ингредиента в расчете на таблетку.

Таблица 4

Состав	
Соединение (I)	20 мг
Лактоза	143,4 мг
Картофельный крахмал	30 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	6 мг
Стеарат магния	0,6 мг
	200 мг

Пример 2.

Препарат для инъекций, имеющий следующий состав, изготавливали традиционным способом. Соединение (I) (1 г) смешивали с дистиллированной водой для инъекций, pH устанавливали на уровне 7, добавляя хлористоводородную кислоту и водный раствор гидроксида натрия, и дистиллированную воду для инъекций добавляли, чтобы получить полное количество 1000 мл. Полученной смесью в асептических условиях наполняли стеклянную ампулу на 2 мл, получая препарат для инъекций, содержащий 2 мг активного ингредиента в расчете на ампулу.

Таблица 5

Состав	
Соединение (I)	2 мг
Хлористоводородная кислота	достаточное количество
Водный раствор гидроксида натрия	достаточное количество
Дистиллированная вода для инъекций	достаточное количество
	2,00 мл

Сравнительный пример 1.

Соединение (I) было получено согласно способу, описанному в примере 504 WO 2005/063743.

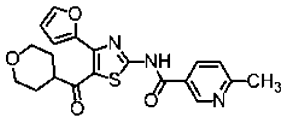
Промышленная применимость

Настоящее изобретение может использоваться для лечения и/или профилактики, например, дисфункции лобной доли (например, когнитивного нарушения (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона (например, исполнительной дисфункции, расстройства памяти (в частности, краткосрочного расстройства памяти), нарушения зрительного пространственного восприятия, расстройства обоняния и т.д.), когнитивного нарушения, вызванного хроническим стрессом, деменции с тельцами Леви, прогрессирующего надъядерного паралича, лобно-височной деменции и т.д.) и т.д.), болезни телец Леви (например, когнитивного нарушения в болезни Паркинсона, болезни диффузных телец Леви, деменции с тельцами Леви, нарушения движений, связанного с болезнью телец Леви, и т.д.) и т.д.

Основу заявки на настоящий патент составляет патентная заявка № 2015-55532, поданная в Японии, содержание которой во всей своей полноте включается в настоящий документ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения и/или профилактики дисфункции лобной доли, включающий введение эффективного количества соединения, представленного формулой (I)



(I)

или соответствующей фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, в котором дисфункция лобной доли представляет собой когнитивное нарушение.

3. Способ по п.2, в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение при болезни Паркинсона, когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом, деменцию с тельцами Леви, прогрессирующий надъядерный паралич или лобно-височную деменцию.

4. Способ по п.2, в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение при болезни Паркинсона.

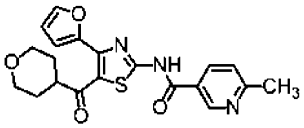
5. Способ по п.4, в котором когнитивное нарушение при болезни Паркинсона представляет собой исполнительную дисфункцию, расстройство памяти, нарушение зрительного пространственного восприятия или расстройство обоняния.

6. Способ по п.2, в котором когнитивное нарушение представляет собой когнитивное нарушение, вызванное хроническим стрессом.

7. Способ по п.2, в котором когнитивное нарушение представляет собой деменцию с тельцами Леви.

8. Способ по п.1, в котором дисфункция лобной доли представляет собой когнитивное нарушение вследствие ухудшения функции дофамина в медиальной префронтальной коре головного мозга.

9. Способ лечения и/или профилактики болезни телец Леви, включающий введение эффективного количества соединения, представленного формулой (I)



(I)

или соответствующей фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ по п.9, в котором болезнь телец Леви представляет собой когнитивное нарушение при болезни Паркинсона.

11. Способ по п.9, в котором болезнь телец Леви представляет собой болезнь диффузных телец Леви.

12. Способ по п.9, в котором болезнь телец Леви представляет собой деменцию с тельцами Леви.

13. Способ по п.9, в котором болезнь телец Леви представляет собой нарушение движений, связанное с болезнью телец Леви.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2