

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 019194

(13) В1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.01.30

(51) Int. Cl. **A61K 31/444 (2006.01)**
A61P 25/16 (2006.01)

(21) Номер заявки
200970970

(22) Дата подачи заявки
2008.04.16

(54) ПРИМЕНЕНИЕ 4-ЦИКЛОПРОПИЛМЕТОКСИ-N-(3,5-ДИХЛОР-1-ОКСИДОПИРИДИН-4-ИЛ)-5-(МЕТОКСИ)ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

(31) 0702853

(56) WO-A-9504045
WO-A-2004005258

(32) 2007.04.19

(33) FR

(43) 2010.02.26

(86) PCT/FR2008/000534

(87) WO 2008/145841 2008.12.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САНОФИ-АВЕНТИС (FR)

(72) Изобретатель:

**Дэле-Гуайе Филипп, Дельгорж Клер,
Мене Кристин, Пугон Жиль, Равине-
Триллу Кристин (FR)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к применению 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамида для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения моторных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона.

B1

019194

019194
B1

Объектом настоящего изобретения является применение 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамида в форме гидрата, сольваты, основания или соли присоединения с кислотой для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения моторных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона.

4-Циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид, также именуемый N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-4-циклогексилметокси-5-метокси пиридин-2-карбоксамид, известен как соединение, входящее в состав композиции лекарственных средств, предназначенных для лечения различных патологий, таких как, в частности, воспаления суставов, артрит, ревматоидный артрит, а также для лечения нарушений памяти, связанных с болезнью Альцгеймера. Это соединение в виде полугидрата описано, например, в патенте WO 095/04045 (соединение со ссылкой FR).

Существует необходимость в лекарственных средствах, обеспечивающих профилактическое лечение пациентов от обострений моторных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона. Исследования на животных показали, что одним из возможных путей является введение соединений, ингибирующих фосфодиэстеразы 4 (PDE 4), таких соединений, как, например, ролипрам. Однако клинические испытания показали, что это соединение, так же как другие ингибиторы PDE 4, вызывает рвоту, что не позволяет использовать его для лечения.

В настоящее время обнаружено, что 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид в терапевтически приемлемых дозах можно использовать для лечения моторных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона, избегая рвотных явлений.

Первый объект настоящего изобретения относится к применению 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамида для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения моторных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона.

Согласно одному из способов осуществления изобретения 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид можно использовать в форме основания или соли присоединения кислоты.

Соли, используемые в рамках настоящего изобретения, могут быть получены из фармацевтически приемлемых кислот, но соли других кислот, используемые, например, для очистки или выделения 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамида, также составляют часть изобретения.

4-Циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид можно также использовать в форме гидрата или сольваты. Под гидратом или сольватом подразумевается ассоциация или комбинация одной или нескольких молекул 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамида с одной или несколькими молекулами воды или растворителя.

В рамках настоящего изобретения под моторным нарушением, связанным с болезнью Паркинсона, подразумеваются следующие нарушения: брадикинезия, акинезия, ригидность, постуральные нарушения и нестабильность, нарушение походки, дрожь, нарушения письменного и устного выражения, дисфагия, нарушения дыхания, везико-сфинктерные нарушения.

Другой объект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного начала 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Композиция, используемая согласно изобретению, содержит эффективную дозу активного начала.

Например, суточные дозы активного начала, используемого по изобретению, составляют от 0,001 до 10 мг/день.

В обычной практике доза, соответствующая каждому пациенту, подбирается врачом в зависимости от способа введения, возраста, массы тела и индивидуальной реакции указанного пациента.

Дозы зависят от искомого эффекта, продолжительности обработки и используемого способа введения.

Могут иметь место особые случаи, когда подходят более высокие или более низкие дозы. Такие дозы входят в рамки настоящего изобретения.

Эксципиенты выбирают в соответствии с фармацевтической формой и желаемым способом введения из обычных эксципиентов, известных специалисту в данной области.

Композиция может быть введена пероральным, парентеральным или ректальным путями.

Соответствующие стандартные лекарственные формы включают в себя формы для перорального введения, такие как таблетки, мягкие или твердые желатиновые капсулы, порошки, гранулы и растворы или суппозитории для перорального введения, формы для подъязычного введения, щечного введения, внутритеракеального, внутриглазного, внутриносового введения, введения путем ингаляции, формы для топического, чрескожного, подкожного, внутримышечного, внутривенного или межоболочечного введения, формы для ректального введения и имплантаты. Для топического нанесения можно использовать активные начала по изобретению в кремах, гелях, мазях или лосьонах.

При получении композиции в форме таблетки активное начало смешивают с одним или несколькими фармацевтическими наполнителями, такими как желатин, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк,

кремнезем, аравийская камедь, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, гипромеллоза или аналогичные соединения.

Таблетки можно покрыть сахарозой, производным целлюлозы или другими веществами, подходящими для нанесения оболочки. Таблетки могут быть приготовлены различными способами, такими как непосредственное сжатие, сухое или влажное гранулирование или сплавление в горячем состоянии.

Фармацевтическую композицию в форме желатиновой капсулы можно получить, смешивая активное начало с растворителем и заполняя полученной смесью мягкие или твердые капсулы.

Для введения парентеральным путем используют водные суспензии, изотонические солевые растворы или стерильные растворы, применяемые для инъекций, которые содержат фармакологически совместимые агенты, например пропиленгликоль или бутиленгликоль.

Для примера стандартная лекарственная форма 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамида в форме таблетки содержит следующие ингредиенты, мг:

4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид	1
Маннитол	224
Натриевая соль кросскармелозы	5
Кукурузный крахмал	15
Гидроксигексилметилцеллюлоза	2
Стеарат магния	3

Действие 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамида, используемого согласно изобретению, определяли на мышах, исходя из модели потери дофаминергического нейрона.

Опыт 1. Защита на модели болезни Паркинсона (потеря дофаминергических нейронов мышей, интоксифицированных МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином).

Мышь C57BL6 получают 4 инъекции по 20 мг/кг МРТР внутривенно, через каждые 2 ч. 4-Циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид в растворе с носителем (метилцеллюлоза (МС) (0,6%)+Tween-80 (0,5%)) вводят при кормлении между 2- и 3-й инъекциями МРТР и сразу же после последней инъекции МРТР, затем 2 раза в день в течение 17 дней в общих суточных дозах от 0,015 до 0,050 мг/кг. Через 24 ч после последней обработки выделяют полосатое тело и количественно определяют места захвата допамина методом связи GBR12935 (1-[(2-дифенилметокси)этил]-4-(3-фенилпропил)пиперазин).

После инъекции МРТР плотность мест захвата допамина соответствует только 58% ($p<0,01$) от измеренной у здоровых животных. Обработка 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамидом показала способность защиты от уменьшения, вызванного МРТР: плотность мест захвата допамина достигает 82 и 85% от уровня, наблюдаемого у здоровых животных соответственно дозам от 0,015 до 0,050 мг/кг/день ($p<0,01$ по сравнению с животными, получающими только МРТР).

Опыт 2. Оценка рвотных явлений, вызываемых 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамидом.

Способность 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамида вызывать рвоту была исследована на хорьке. Использовали две группы хорьков, причем первая группа получала носитель (PEG200), а вторая 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид в растворе с носителем (PEG200) путем кормления через рот. Животных постоянно наблюдали в течение 2 ч по мере введения, затем один раз в день до 6 ч после введения. Были отмечены клинические симптомы (в частности, приступы тошноты, рвоты).

Введененный в дозе 0,1 мг/кг 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид не вызывал никакого приступа тошноты, ни рвоты у 5 обработанных хорьков.

Эти результаты показали, что введение одной терапевтической дозы 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамида для лечения моторных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона, не вызывало рвотного явления.

Опыт 3. Оценка рвотных явлений, вызываемых (R)-(−)-ролипрамом, ((4R)-4-[(3-циклогексилметокси)-4-метоксифенил]пирролидин-2-он).

Способность (R)-(−)-ролипрама вызывать рвоту была исследована на хорьке. Использовали две группы хорьков, причем первая группа получала носитель (PEG200), а вторая 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид в растворе с носителем (PEG200) путем орального кормления в дозах 0,05 и 0,1 мг/кг. Животных постоянно наблюдали в течение 2 ч по мере введения, затем один раз в день до 6 ч после введения. Были отмечены клинические сим-

птомы.

Введенный в дозах 0,05 и 0,1 мг/кг (R)-(-)-ролипрам вызывал рвоту у обработанных хорьков.

Результаты опыта 3 показали, что введение одной терапевтической дозы (R)-(-)-ролипрама вызывает рвотные явления.

Таким образом, 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид можно применять в терапевтически приемлемых дозах для приготовления лекарственного препарата для лечения моторных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона, избегая возможных рвотных явлений.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамида в форме гидрата, сольваты, основания или соли присоединения с кислотой для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения моторных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид находится в форме основания.

3. Применение по одному из пп.1 или 2, отличающееся тем, что моторными нарушениями, связанными с болезнью Паркинсона, являются брадикинезия, акинезия, ригидность, постуральные нарушения и нестабильность, нарушение походки, тремор, нарушения письменного и устного выражения, дисфагия, респираторные нарушения, везико-сфинктерные нарушения.

4. Применение по одному из пп.1-3 с избежанием рвотных явлений.

5. Применение по п.4, не вызывающее ни тошноты, ни рвоты.

6. Применение по одному из пп.1-5, отличающееся тем, что 4-циклогексилметокси-N-(3,5-дихлор-1-оксидопиридин-4-ил)-5-(метокси)пиридин-2-карбоксамид вводят в дозе от 0,001 до 10 мг/сутки.

