РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 332 401** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 211/06 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2005125918/04, 15.01.2004**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.01.2004

(30) Конвенционный приоритет:
16.01.2003 US 60/441,406
17.06.2003 US 60/479,346

(43) Дата публикации заявки: **10.02.2006**

(45) Опубликовано: **27.08.2008 Бюл. № 24**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 5877173, 02.03.1999. US 3983234, 28.09.1976. US 6358698 B1, 19.03.2002. US 2002/0165225 A1, 07.11.2002. RU 2193030 C2, 20.11.2002. RU 94032284 A1, 20.07.1996.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу:
16.08.2005

(86) Заявка PCT:
US 2004/001234 (15.01.2004)

(87) Публикация PCT:
WO 2004/064738 (05.08.2004)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):
УЭЙНЕР Дэвид М. (US),
ДЭВИС Роберт Е. (US),
БРЭНН Марк Р. (US)

(73) Патентообладатель(и):
АКАДИА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК. (US)

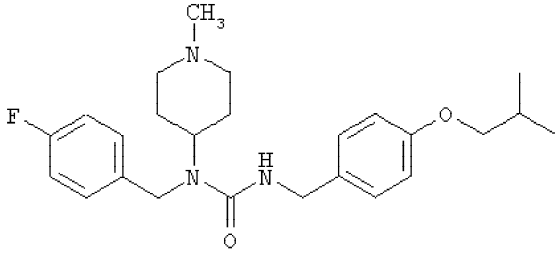
RU 2332401 C2

RU 2332401 C2

(54) СЕЛЕКТИВНЫЕ ОБРАТНЫЕ АГОНИСТЫ СЕРОТОНИН 2A/2C РЕЦЕПТОРА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению, имеющему структуру формулы (I)



(I)

или к его тартратной соли. Изобретение также относится к применению и композиции, а также к способу ингибирования активации моноаминового рецептора, обратному агонисту, и к анти-дискинезийному агенту в комбинации с обратным агонистом. Технический результат - получение нового биологически активного соединения, обладающего активностью обратного агониста серотониновых рецепторов. 24 н. и 30 з.п. ф-лы, 3 табл., 4 ил.

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 332 401** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 211/06 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005125918/04, 15.01.2004**

(24) Effective date for property rights: **15.01.2004**

(30) Priority:
16.01.2003 US 60/441,406
17.06.2003 US 60/479,346

(43) Application published: **10.02.2006**

(45) Date of publication: **27.08.2008 Bull. 24**

(85) Commencement of national phase: **16.08.2005**

(86) PCT application:
US 2004/001234 (15.01.2004)

(87) PCT publication:
WO 2004/064738 (05.08.2004)

Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517

(72) Inventor(s):
UEhJNER Dehvid M. (US),
DEhVIS Robert E. (US),
BREhNN Mark R. (US)

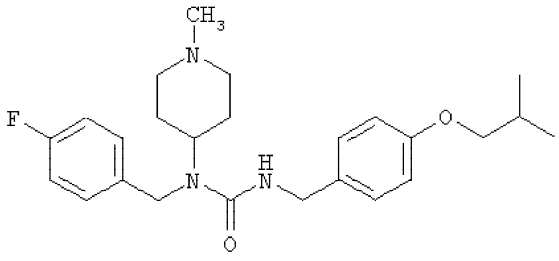
(73) Proprietor(s):
AKADIA FARMAS'JuTIKALZ INK. (US)

(54) SELECTIVE SEROTONIN 2A/2C RECEPTOR INVERSE AGONISTS, USED AS THERAPEUTICS FOR NEURODEGENERATIVES DISEASES

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the compound with formula (I)



(I)

or to its tartrate salt. The invention also relates to application of the composition as well as the method of inhibiting of monoamine receptor activation to inverse agonist and anti-dyskinesia agent in the combination with inverse agonist.

EFFECT: production of the new biologically active compound having inverse agonist activity of serotonin receptor.

54 cl, 7 ex, 3 tbl

RU 2332401 C2

RU 2332401 C2

Данное изобретение относится к терапевтическому применению N-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(4-фторфенилметил)-N'-(4-(2-метилпропилокси)фенилметил)карбамида и родственных обратных агонистов 2A/2C рецептора для лечения различных нейродегенеративных заболеваний у человека, включая болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, деменция Леви и болезнь Альцгеймера. Конкретно, данные агенты улучшают двигательную функцию при болезни Паркинсона и болезни Хантингтона. Конкретно, N-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(4-фторфенилметил)-N'-(4-(2-метилпропилокси)фенилметил)карбамид и родственные соединения могут применяться для контроля поведенческих и нейропсихиатрических проявлений, присутствующих при всех указанных заболеваниях. Также описаны фармацевтические композиции, содержащие сочетание N-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(4-фторфенилметил)-N'-(4-(2-метилпропилокси)фенилметил)карбамида и существующих терапевтических агентов.

Уровень техники

Нейродегенеративные нарушения (НН) представляют собой группу заболеваний человека, которые имеют общий патофизиологический признак, прогрессивное разрушение отдельных популяций нейронов с течением времени. Эти нейродегенеративные заболевания включают без ограничения болезнь Альцгеймера и родственные деменции, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Леви и родственные нарушения движения, и атаксию Фридриха и родственные спинально-церебеллярные атаксии. Каждое из этих заболеваний имеет уникальные клинические аспекты, включая возраст наступления, время развития, неврологические признаки и симптомы, нейропсихиатрические симптомы и чувствительность к известным терапевтическим агентам. Кроме того, патофизиологическая основа каждого из этих заболеваний вызывается генетическими механизмами, уникальными для каждого заболевания.

Несмотря на значительный прогресс в разъяснении генетических причин, лежащих в основе указанных различных заболеваний, относительно мало известно о биохимических механизмах, которые вызывают селективную дегенерацию нейронов, общую для всех них. Кроме того, в большинстве этих заболеваний, включая болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, были определены генетические факторы, которые вызывают редкие семейные формы этих заболеваний, но патофизиологический базис большинства спорадических причин еще неизвестен. По этой причине в настоящее время не существует никаких специфических терапевтических агентов, которые могут непосредственно модифицировать развитие заболевания. Вместо этого клиницисты применяют множество существующих агентов для получения симптоматического облегчения двигательных, познавательных и нейропсихиатрических проявлений, которые характеризуют эти заболевания. Ни один из существующих агентов не был создан и разработан специально для лечения пациентов с НН.

Среди различных неврологических симптомов, которые характеризуют НН, такие как аномалии двигательных функций, включая брадикинезии, дискинезии и хорею, и появление нейропсихиатрических симптомов, включая психоз, и аффективных симптомов, таких как тревога и депрессия, часто и тяжело нарушают функциональный статус пациента и качество жизни. К сожалению, большинство из существующих терапевтических агентов, включая нейролептики и антидепрессанты, часто обладают действием, плохо переносимым пациентами. Кроме того, доступные терапевтические агенты для болезни Паркинсона, включая L-допа и агонисты допамина, хотя и обычно эффективные, вызывают появление тяжелых, ограничивающих лечение побочных эффектов, которые в настоящее время трудноизлечимы фармакотерапевтически.

Множество факторов, связанные как с болезнью, так и с лекарствами, в первую очередь ответственны за ограниченную восприимчивость к этим агентам. Во-первых, пациенты с нейродегенеративными заболеваниями особенно чувствительны к большинству терапевтических агентов, которые преодолевают гематоэнцефалический барьер и взаимодействуют с нейронными мишенями, что и создает воздействие на побочные моторные или нейропсихиатрические симптомы. Например, атипичные нейролептики

обычно хорошо переносятся здоровыми добровольцами, или пациентами с первичными психиатрическими заболеваниями, такими как шизофрения; где состояние мозга не характеризуется дегенерацией нейронов. Наоборот, если эти агенты вводить пациентам с болезнью Паркинсона или Хантингтона, они вызывают тяжелые, ограничивающие лечение побочные эффекты в двигательной функции, вызывают тяжелую седацию и могут ухудшить познавательную функцию. Прямое влияние характеристик потери нейронов при НН и адаптивные изменения, которые возникают вторично к первым, стоят в основе возникновения нейрохимического и/или нейрофизиологического состояния у пациентов с НН, которое вызывает такую чрезмерную чувствительность.

Во-вторых, известные механизмы действия указанных лекарственных средств, включая антагонизм к допаминовым рецепторам, не переносятся некоторыми пациентами, вторичными к определенным изменениям в определенной нейронной системе. Например, у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, наблюдается относительно селективная дегенерация восходящей допаминергической нейронной системы, и, как следствие, у них наблюдается дефицит центральной допаминовой нейротрансмиссии. Поэтому неудивительно, что лекарства, которые еще больше ослабляют допаминергическую нейротрансмиссию путем блокирования допаминовых рецепторов, плохо переносятся.

Наконец, практически все современные известные терапевтические агенты не имеют специфичности в механизмах действия. Нейролептики и антидепрессанты обладают множеством фармакологически родственных взаимодействий с критическими белками нейронов, включая главные рецепторы поверхности клеток, ионные каналы и транспортеры обратного захвата. Отсутствие специфичности мишени лекарственного средства вызывает множество побочных эффектов у пациентов, не страдающих НН, которые количественно и качественно хуже у пациентов, страдающих НН.

Данные наблюдения показали необходимость в разработке новых терапевтических агентов, которые специально разработаны не только для эффективного воздействия на эти определенные инвалидизирующие симптомы, но также переносятся конкретными пациентами, страдающими такими заболеваниями. Это может быть достигнуто улучшением селективности взаимодействия новых терапевтических агентов с мишенями лечения.

Конкретно, развитие агентов с новыми механизмами действия, которые позволяют при желании избежать известные "подводные камни" существующих агентов. Кроме того, улучшенная селективность позволяет избежать известных побочных эффектов, связанных с взаимодействием с не эффективными имеющимися лекарственными мишенями.

Краткое описание фигур.

На фиг.1 показаны графики активности агонистов D_2 и 5-HT2A рецепторов терапевтических средств для лечения болезни Паркинсона, определенной с помощью физиологически предсказуемого клеточного in vivo исследования R-SAT. На фиг.1А показан график воздействия лекарства на D_2 рецепторы человека. На фиг. 1В показан график воздействия лекарства на серотониновые 2А рецепторы человека.

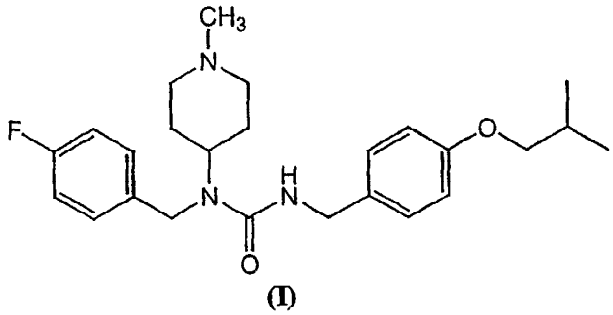
На фиг 2А показан график эффективности соединении формулы (I) в снижении локомоторных проявлений, вызванных МК-801, у крыс по сравнению с контрольной группой после подкожного введения в течение десяти (10) минут. На фиг.2В представлен график эффективности соединения формулы (I) в снижении локомоторных проявлений, вызванных МК-801, у крыс по сравнению с контрольной группой после перорального введения в течение тридцати (30) минут.

На фиг.3 показана столбиковая диаграмма, которая показывает три уровня дозирования соединения формулы (I) и действие каждой дозы на снижение дискинезии у приматов (модель).

На фиг.4 показано воздействие соединения формулы (I) на вызванную амфетамином гиперактивность у мышей, при применении в сочетании с различными дозами галоперидола.

Сущность изобретения

Описана композиция, содержащая соединение формулы (I):



(I)

и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах композиция также содержит дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах дополнительный терапевтический агент выбирают из леводопы (SINEMET™, SINEMET-CR™), бромокриптина (PARLODEL™), перголида (PERMAX™), сульфата эфенедрина (EPHEDRINE™), пемолина (CYLERT™), мазиндола (SANOREX™), d,l--метилфенетиламина (ADDERALL™), метилфенидата (RITALIN™), прамипексола (MIRAPEX™), модафинила (PROVIGIL™) и ропинирола (REQUIP™). В других вариантах, дополнительный терапевтический агент представляет собой анти-дискинезийный агент, выбранный из баклофена (Lioresal™), токсина ботулина (Botox™), клоназепама (Klonopin™) и диазепама (Valium™). В других вариантах, дополнительный терапевтический агент представляет собой антидистонийный, антимиоклонический или антитреморный агент, выбранный из баклофена (LIORESAL™), токсина ботулина (BOTOX™), клоназепама (KLONOPIN™) и диазепама (VALIUM™). В других вариантах дополнительный терапевтический агент представляет собой нейролептик с антагонизмом к допаминергическому рецептору. В другом варианте дополнительный терапевтический агент представляет собой нейролептик, выбранный из хлорпромазина (THORAZINE™), галоперидола (HALDOL™), молиндона (MOBAN™), тиоридазина (MELLARIL™), фенотиазина, бутирофенона, дифенилбутилпиперинда (пимозид), тиоксантинов (флуфентиксол), замещенных бензамидов (сульпирид), сертиндола, амисульприда, рисперидона, клозапина, оланзапина, зипразидона, арипипразола и их активных метаболитов (N-десметилклозапин, N-десметилоланзапин, 9-OH-рисперидон).

Также описан способ лечения нейродегенеративных заболеваний, предусматривающий идентификацию пациента, страдающего нейродегенеративным заболеванием, и введение пациенту эффективного количества обратного агониста, селективного к рецептору серотонину; где снижается дискинезия, связанная с допаминергической терапией. В некоторых вариантах нейродегенеративным заболеванием является болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спинально-церебеллярная атрофия, синдром Туретта, атаксия Фридриха, болезнь Мачадо-Джозефа, деменция Леви, дистония, прогрессирующий супрануклеарный паралич или лобно-височная деменция. В одном варианте рецептором серотонина является 5HT2A рецептор. В другом варианте рецептором серотонина является 5HT2C рецептор. В некоторых вариантах обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором или 5HT2C рецептором. В некоторых вариантах обратным агонистом является соединение формулы (I). Один из вариантов также включает введение допаминергического агента в сочетании с соединением формулы (I). В некоторых вариантах реагент повышает допаминергическое действие и его выбирают из группы, включающей леводопу, SINAMET™, SINAMETCR™, бромокриптин (RARLODEL™), перголид (PERMAX™), сульфат эфенедрина (EPHEDRINE™), пемолин (CYLERT™), мазиндол (SANOREX™), d,l--метилфенетиламин (ADDERALL™), метилфенидат (RITALIN™), прамипексол (MIRAPEX™), модафинил (PROVIGIL™) и ропинирол (REQUIP™).

Также описан способ лечения дискинезии, вызванной допаминергической терапией, предусматривающий идентификацию пациента, страдающего дискинезией, вызванной допаминергической терапией, и введение пациенту эффективного количества обратного

агониста, селективного к рецептору серотонину; где снижается дискинезия, вызванная допаминергической терапией. В одном варианте рецептором серотонина является 5HT2A рецептор. В другом варианте рецептором серотонина является 5HT2C рецептор. В некоторых вариантах обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором или 5HT2C рецептором. В некоторых вариантах, обратным агонистом является соединение формулы (I). Один из вариантов также включает введение антидискинезийного агента в сочетании с соединением формулы (I). В некоторых вариантах антидискинезийный агент выбирают из группы, включающей баклофен (LIORESAL™), токсин ботулина (BOTOX™), клоназепам (KLONOPIN™) и диазепам (VALIUM™). В некоторых вариантах пациент страдает нейродегенеративным заболеванием, которое выбирают из группы, включающей болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спинально-церебеллярную атрофию, синдром Туретта, атаксию Фридриха, болезнь Мачадо-Джозефа, деменцию Леви, дистонию, прогрессирующий супрануклеарный паралич или лобно-височную деменцию.

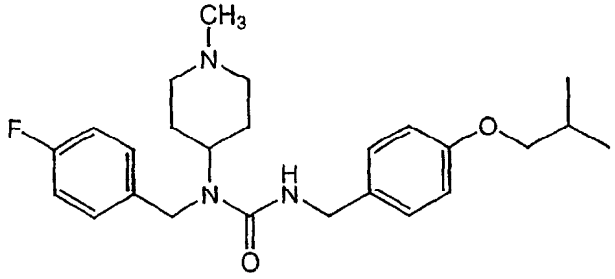
Также описан способ лечения дистонии, миоклонуса или дрожания, вызванных допаминергической терапией, предусматривающий идентификацию пациента, страдающего дистонией, миоклонусом или дрожанием, вызванными допаминергической терапией, и введение пациенту эффективного количества обратного агониста, селективного к рецептору серотонину; где уменьшается дистония, миоклонус или дрожание, вызванные допаминергической терапией. В одном варианте рецептором серотонина является 5HT2A рецептор. В другом варианте, рецептором серотонина является 5HT2C рецептор. В некоторых вариантах обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором или 5HT2C рецептором. В некоторых вариантах обратным агонистом является соединение формулы (I). Один из вариантов также включает введение антидистонического, антимиоклонального или антитреморного агента в сочетании с соединением формулы (I). В некоторых вариантах антидистонический, антимиоклональный или антитреморный агент выбирают из группы, включающей баклофен (LIORESAL™), токсин ботулина (BOTOX™), клоназепам (KLONOPIN™) и диазепам (VALIUM™).

Также описан способ лечения психоза, вызванного допаминергической терапией, предусматривающий идентификацию пациента, страдающего психозом, вызванным допаминергической терапией, и введение пациенту эффективного количества обратного агониста, селективного к рецептору серотонину; где снижается психоз, вызванный допаминергической терапией. В одном варианте рецептором серотонина является 5HT2A рецептор. В другом варианте рецептором серотонина является 5HT2C рецептор. В некоторых вариантах обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором или 5HT2C рецептором. В некоторых вариантах, обратным агонистом является соединение формулы (I). Один из вариантов также включает введение нейролептического агента в сочетании с соединением формулы (I). В некоторых вариантах нейролептический агент выбирают из группы, включающей хлорпромазин (THORAZINE™), галоперидол (HALDOL™), молиндон (MOBAN™), тиоридазин (MELLARIL™), фенотиазин, бутирофенон, дифенилбутилпиперинд (пимозид), тиоксантины (флуфентиксол), замещенные бензамиды (сульпирид), сертиндол, амисульприд, рисперидон, клозапин, оланзапин, зипразидон, арипипразол и их активные метаболиты (N-десметилклозапин, N-десметилоланзапин, 9-OH-рисперидон). В некоторых вариантах пациент страдает нейродегенеративным заболеванием, которое выбирают из группы, включающей болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спинально-церебеллярную атрофию, синдром Туретта, атаксию Фридриха, болезнь Мачадо-Джозефа, деменцию Леви, дистонию, прогрессирующий супрануклеарный паралич или лобно-височную деменцию.

Также описан способ лечения нейропсихиатрических заболеваний, предусматривающий идентификацию пациента, страдающего нейропсихиатрическим заболеванием; и введение пациенту эффективного количества обратного агониста, селективного к рецептору серотонину. В некоторых вариантах нейропсихиатрическое заболевание выбирают из группы, включающей шизофрению, шизоаффективные нарушения, манию, нарушения поведения, связанные со слабоумием и психотической депрессией. В одном варианте

рецептором серотонина является 5HT2A рецептор. В другом варианте рецептором серотонина является 5HT2C рецептор. В некоторых вариантах обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором или 5HT2C рецептором. В некоторых вариантах обратным агонистом является соединение формулы (I). Один из вариантов также включает введение нейролептического агента в сочетании с обратным агонистом, где нейролептический агент выбирают из группы, включающей хлорпромазин (THORAZINE™), галоперидол (HALDOL™), молиндон (MOBAN™), тиоридазин (MELLARIL™), фенотиазин, бутирофенон, дифенилбутилпиперинд (пимозид), тиоксантины (флуфентиксол), замещенные бензамиды (сульпирид), сертиндол, амисульприд, рисперидон, клозапин, оланзапин, зипразидон, арипипразол и их активные метаболиты (N-десметилклозапин, N-десметилоланзапин, 9-OH-рисперидон).

Также описано соединение, имеющее структуру формулы (I)



(I)

Также описан способ ингибирования активности моноаминового рецептора, предусматривающий взаимодействие моноаминового рецептора или системы, содержащей моноаминовый рецептор, с количеством соединения формулы (I), которое является эффективным для ингибирования активности моноаминового рецептора. В некоторых вариантах моноаминовым рецептором является рецептор серотонина. В одном из вариантов рецептором серотонина является 5-HT2A подкласс. В некоторых вариантах рецептор серотонина находится в центральной нервной системе. В некоторых вариантах рецептор серотонина находится в периферической нервной системе. В некоторых вариантах рецептор серотонина находится в клетках крови или тромбоцитах. В некоторых вариантах рецептор серотонина мутирован или модифицирован. В некоторых вариантах активность представляет собой сигнальную активность. В некоторых вариантах активность является конститутивной. В некоторых вариантах активность связана с активацией рецептора серотонина.

Также описан способ ингибирования активации моноаминового рецептора, предусматривающий взаимодействие моноаминового рецептора или системы, содержащей моноаминовый рецептор, с таким количеством соединения формулы (I), которое является эффективным для ингибирования активации моноаминового рецептора. В некоторых вариантах активация происходит с помощью агонистического агента. В некоторых вариантах агонистический агент является экзогенным. В некоторых вариантах агонистический агент является эндогенным. В некоторых вариантах активация является конститутивной. В некоторых вариантах моноаминовым рецептором является рецептор серотонина. В одном из вариантов рецептором серотонина является 5-HT2A подкласс. В некоторых вариантах рецептор серотонина находится в центральной нервной системе. В некоторых вариантах рецептор серотонина находится в периферической нервной системе. В некоторых вариантах рецептор серотонина находится в клетках крови или тромбоцитах. В некоторых вариантах рецептор серотонина мутирован или модифицирован.

Также описан способ лечения болезненного состояния, связанного с моноаминовым рецептором, предусматривающий введение пациенту, при необходимости такого лечения, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I). В некоторых вариантах болезненное состояние выбирают из группы, включающей шизофрению, психоз, мигрень, гипертензию, тромбоз, спазм сосудов, ишемию, депрессию, тревогу, нарушения сна и

нарушения аппетита. В некоторых вариантах болезненное состояние связано с дисфункцией моноаминового рецептора. В некоторых вариантах болезненное состояние связано с активацией моноаминового рецептора. В некоторых вариантах болезненное состояние связано с повышенной активностью моноаминового рецептора. В некоторых вариантах моноаминовым рецептором является рецептор серотонина. В одном из вариантов рецептором серотонина является 5-HT2A подкласс. В некоторых вариантах рецептор серотонина находится в центральной нервной системе. В некоторых вариантах рецептор серотонина находится в периферической нервной системе. В некоторых вариантах рецептор серотонина находится в клетках крови или тромбоцитах. В некоторых вариантах рецептор серотонина мутирован или модифицирован.

Также описан способ лечения шизофрении, предусматривающий введение пациенту, при необходимости такого лечения, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Также описан способ лечения мигрени, предусматривающий введение пациенту, при необходимости такого лечения, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Также описан способ лечения психоза, предусматривающий введение пациенту, при необходимости такого лечения, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

Также описан способ идентификации генетического полиморфизма, предрасполагающего пациента к реакции на соединение формулы (I), предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения; определение реакции указанного пациента на указанное соединение, тем самым, идентифицируя чувствительных пациентов, имеющих улучшенное болезненное состояние, связанное с моноаминовым рецептором; и идентифицируя генетический полиморфизм у чувствительного пациента, где генетический полиморфизм предрасполагает пациента к чувствительности к указанному соединению. В некоторых вариантах улучшенное болезненное состояние связано с 5-HT классом или 5-HT2A подклассом моноаминергических рецепторов.

Также описан способ идентификации пациента, подходящего для лечения соединением по п.48, предусматривающий определение присутствия полиморфизма у пациента, где полиморфизм предрасполагает пациента к чувствительности к соединению и где присутствие полиморфизма указывает на то, что пациент подходит для лечения соединением формулы (I).

Подробное описание предпочтительных вариантов

Определения

В целях данного изобретения следующие определения в их полном смысле применяются для определения технических терминов, а также, в их полном смысле, применяются для определения объема данного изобретения, для которого испрашивается защита в формуле изобретения.

"Конститутивная активность" определяется как повышенная основная активность рецептора, которая не зависит от присутствия агониста. Конститутивная активность рецептора может быть определена с применением множества различных методов, включая клеточные (например, мембранные) препараты (см., например, Barr & Manning, *J. Biol. Chem.* 272:32979-87 (1997)), очищенные восстановленные рецепторы с или без связанного G-белка в фосфолипидных везикулах (Cerion et al., *Biochemistry* 23:4519-25 (1984)) и функциональные клеточные исследования (заявка на патент США № 60/103317) или любой другой метод, известный в данной области техники.

"Агонист" определяется как соединение, которое повышает основную активность рецептора при контакте с рецептором.

"Антагонист" определяется как соединение, которое конкурирует с агонистом или обратным агонистом в связывании с рецептором, тем самым блокируя действие агониста или обратного агониста на рецептор. Однако антагонист (также известный как

"нейтральный" антагонист) не оказывает воздействия на конститутивную активность рецептора.

"Обратный агонист" определяется как соединение, которое снижает основную активность рецептора (т.е. сигнал, опосредованный рецептором). Такие соединения также известны как отрицательные антагонисты. Обратный агонист представляет собой лиганд для рецептора, который заставляет рецептор принимать неактивное состояние относительно основного состояния, имеющего место при отсутствии какого-либо лиганда. Таким образом, в то время как антагонист может ингибировать активность агониста, обратный агонист представляет собой лиганд, который может изменять конформацию рецептора в отсутствие агониста. Концепция обратного агониста изложена в Bond et al., *Nature* 374:272 (1995). Более конкретно, в Bond et al. выдвинуто предположение, что не содержащий лигандов 2-адренорецептор существует в равновесии между неактивной конформацией и спонтанно активной конформацией. Агонисты предложены для стабилизации рецептора в активной конформации. Наоборот, полагают, что обратные агонисты стабилизируют неактивную конформацию рецептора. Таким образом, в то время как антагонист проявляет свою активность посредством ингибирования агониста, обратный агонист может дополнительно проявлять активность в отсутствие агониста путем ингибирования спонтанного превращения, не содержащего лиганд рецептора в активную конформацию.

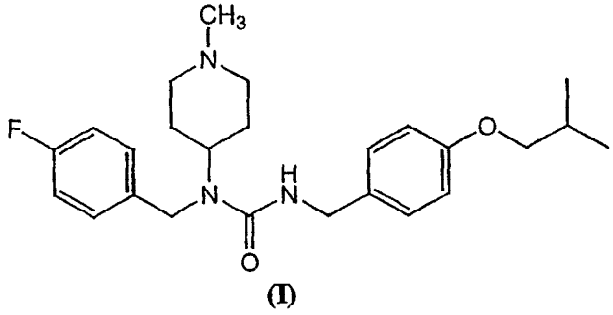
"5-HT2A рецептор" определяется как рецептор, имеющий активность, соответствующую активности подтипа рецептора серотонина человека, который характеризуется через молекулярное клонирование и фармакологию, как описано у Saltzman et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm*. 181:1469-78; и Julius et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:928-932.

Термин "пациент" относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно к человеку, который является объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

"Селективное" определено как свойство соединения, где количество соединения является достаточным для получения желаемой реакции от определенного типа, подтипа, класса или подкласса рецептора, при этом незначительно или вообще не влияя на активность других типов рецептора. Например, селективное соединение может оказывать, по крайней мере, 10-кратное действие на активность желаемого рецептора по сравнению с рецепторами других типов. В некоторых случаях селективное соединение может оказывать, по крайней мере, 20-кратное действие на активность желаемого рецептора по сравнению с другими типами рецептора, или, по крайней мере, 50-кратное действие, или, по крайней мере, 100-кратное действие, или, по крайней мере, 1000-кратное действие или, по крайней мере, 10000-кратное действие, или, по крайней мере, 100000-кратное действие или более чем 100000-кратное действие. "Селективность" или "селективный" применительно к обратному агонисту означает свойство соединения в соответствии с данным изобретением, где количество соединения, которое эффективно, обратно агонизирует 5-HT2A рецептор, тем самым снижая его активность, оказывает незначительное или вообще не оказывает агонистического или антагонистического действия на другие, родственные или не родственные рецепторы. В частности, в одном варианте, было неожиданно обнаружено, что соединение не вступает в значительное взаимодействие с другими рецепторами серотонина (5-HT 1A, 1B, 1D, 1E, 1F, 2B, 2C, 4A, 6 и 7) в концентрациях, при которых передача сигналов 5-HT2A рецепторов сильно или полностью ингибируется. В одном варианте, соединение также является селективным к другим моноаминсвязывающим рецепторам, таким как допаминергические, гистаминергические, адренергические и мускариновые рецепторы. Соединения, которые являются высоко селективными к 5-HT2A рецепторам, могут оказывать благоприятное действие при лечении психоза, шизофрении или подобных нейропсихиатрических заболеваний, при этом не оказывая неблагоприятного действия, присущего лекарственным средствам, в настоящее время применяемым для этих целей.

Некоторые из описанных здесь вариантов относятся к обратным агонистам 2A или 2C

рецепторов сеторонина, включая композиции и методы лечения определенных побочных эффектов, вызываемых или обостренных терапией с применением допаминергических агентов, которая обычно применяется для лечения нейродегенеративных заболеваний. Например, описанные здесь соединения могут применяться для снижения дискинезии и психоза, связанных с допаминергической терапией, применяемой при лечении болезни Паркинсона, нейродегенеративного заболевания. Согласно одному из вариантов, представлено соединение N-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(4-фторфенилметил)-N'-(4-(2-метилпропилокси)фенилметил)карбамид, имеющее структуру формулы (I):



(I)

Один из вариантов относится к композиции, включающей соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Композиция также может содержать другие соединения, такие как соединения для лечения дискинезии, дистонии или психоза.

Согласно одному из вариантов тартрат N-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(4-фторфенилметил)-N'-(4-(2-метилпропилокси)фенилметил)карбамида является мощным, селективным, перорально биодоступным обратным агонистом 5-HT2A рецептора. Соединение формулы (I) также оказывает меньшее действие как обратный агонист 5-HT2C рецептора и не оказывает существенного действия на остальные подтипы моноаминергических рецепторов. Что наиболее заметно, соединение формулы (I) не оказывает действия на подтипы рецептора допамина. (См. заявку на патент США № 09/800096). Экстенсивные поведенческие фармакологические профили соединения формулы (I), включая предклинические модели нейролептического и антидискинезийного действия лекарственного средства, поддерживают терапевтическое применение при болезни Паркинсона и родственных нейродегенеративных заболеваний человека.

Болезнь Паркинсона (PD) является общеизвестным и прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием. Современные оценки показывают, что почти 900000 человек в США имеют PD и что распространенность заболевания увеличивается при старении населения США. Агонисты рецептора допамина применяют для облегчения симптомов PD, таких как двигательная дисфункция. К сожалению, длительное применение таких допаминергических агентов вызывает, с течением времени, нейропсихиатрические (психоз) и проблемные двигательные (дискинезия) побочные эффекты у 30-80% пациентов, соответственно.

Нейролептики и антагонисты рецептора допамина могут быть эффективными для ослабления таких побочных эффектов. К сожалению, большинство этих соединений значительно ухудшают двигательную функцию у пациентов с PD, вторичную к их гипо-допаминергическому состоянию. Биохимические и фармакологические данные подтверждают гипотезу, что потенцирование серотонинергической нейротрансмиссии может быть патофизиологически связано с развитием дискинезии и психоза у таких пациентов. Не претендуя на теорию, описанные здесь соединения выбирают для использования взаимодействия серотонинергической активности и отрицательных побочных эффектов, связанных с допаминергической терапией.

L-допа представляет собой типовое допаминергическое соединение, применяемое для лечения PD. Было показано, что L-допа повышает центральное выделение серотонина, оборот и концентрацию метаболитов в мозге грызунов. Агонисты рецептора допамина прямого действия, такие как перголид, обладают, в дополнение к их свойству агониста рецептора допамина, мощным агонистическим действием на рецепторы серотонина 2A (5-

HT2A) и 2C (5-HT2C), как показано в различных in vitro фармакологических исследованиях.

В одном из вариантов соединения в соответствии с данным изобретением могут применяться для лечения многих побочных эффектов, которые вызываются допаминергической терапией. Например, соединения в соответствии с данным изобретением также применяют для лечения дискинезии или психоза, вызванных или ухудшенных, в качестве побочного эффекта, другими терапевтическими агентами, такими как L-допа. В одном из вариантов соединение предпочтительно применяют для лечения дискинезии или психоза, связанного с лечением L-допа.

Соединения могут применяться для лечения существующей дискинезии или психоза, или могут применяться в профилактических целях, когда, например, считается необходимым начать лечение L-допа, и существуют опасения развития дискинезии или психоза.

Соединения могут применяться для лечения дискинезии или психоза в виде монотерапии, или в сочетании с лекарственными средствами для профилактики, или лечения побочных эффектов в виде дискинезии или психоза, вызываемых лекарственными средствами, или, альтернативно, соединения могут даваться в сочетании с другими соединениями, которые также снижают дискинезию.

В некоторых вариантах соединения в соответствии с данным изобретением могут быть оставлены в композиции для введения пациентам при необходимости такового. Соответствующие соединения могут иметь множество форм в зависимости от метода применения композиции. Например, композиция может быть в виде порошка, таблеток, капсул, жидкости, мази, крема, геля, гидрогеля, аэрозоля, спрея, мицеллы, липосомы или любой другой фармацевтически приемлемой формы. Специалист в данной области техники легко поймет, что подходящий носитель для применения с соединениями в соответствии с данным изобретением, должен быть выбран из тех, которые хорошо переносятся пациентом, которому вводят композицию. Носитель также должен обладать способностью легко доставлять соединения к соответствующим целевым рецепторам. Например, специалист в данной области техники может проконсультироваться в *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, by Ansel, et al., Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 7-е издание (1999) или в подобных источниках с руководством по таким композициям.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут применяться множеством способов. Например, при системном введении соединения в соответствии с данным изобретением могут иметь композицию, которая может вводиться перорально в виде таблеток, капсул или жидкости. Альтернативно, композиция может вводиться инъекцией в кровь. Инъекции могут быть внутривенными (болюс или инфузия) или подкожными (болюс или инфузия). Соединения в соответствии с данным изобретением также могут вводиться центрально интрацеребральным, интрацеребровентрикулярным или интратекальным способом.

Соединения также могут применяться в устройстве с замедленным выделением. Такие устройства могут, например, вводиться под кожу, и соединение может выделяться в течение недель или месяцев. Такие устройства могут быть особенно полезными для пациентов с долговременной дискинезией, таких как пациенты, получающие длительную терапию L-допа для лечения PD. Устройства особенно предпочтительны, если применяют соединение, которое обычно требует частого введения (например, частые инъекции).

Понятно, что требуемое количество соединения определяется биологической активностью и биодоступностью, которые, в свою очередь, зависят от способа введения, физико-химических свойств применяемого соединения и того, применяется ли соединение в виде монотерапии или сочетанной терапии. На частоту введения также влияют указанные выше факторы и, особенно, период полувыведения соединения в лечимом пациенте.

Специалист в данной области техники поймет, что определенные формулировки композиций и точные терапевтические режимы (такие как ежедневная доза соединения и частота введения) могут быть определены известными методами. Такие методы обычно

применяют в фармацевтической промышленности, включая in vivo эксперименты и клинические исследования.

В общем, ежедневная доза составляет от 0,01 мкг/кг массы тела до 1,0 г/кг массы тела обратного агониста рецептора серотонина 2A/2C при применении методов, представленных в данном описании. В одном варианте ежедневная доза составляет от 0,01 мг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела, или любого количества, кратного миллиграмму или половине миллиграмма в пределах этого интервала, например, 1,5, 2, 2,5, и т.д.

Ежедневные дозы могут даваться единожды (например, ежедневная таблетка для перорального введения или одна инъекция в день). Альтернативно, применяемое соединение может обуславливать введение два или более раз в день, в зависимости от кинетики лекарственного средства, связанной с конкретным пациентом. Альтернативно, может применяться устройство для медленного выделения для получения оптимального дозирования без необходимости многократного введения дозы Biochemical Evidence.

Краеугольным камнем современного фармакологического вмешательства в PD остается терапия на основе L-допа. L-допа легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, поглощается нейронами и претерпевает быстрое ферментное превращение в допамин благодаря активности L-ароматической кислоты декарбоксилазы (LAAD) в допаминергических нейронах. Увеличенная доступность и выделение допамина из таких нейронов ведет непосредственно к повышенной допаминергической нейротрансмиссии и клинической эффективности при реверсировании двигательных эффектов гипо-допаминергического состояния, имеющегося при PD. Однако L-допа не имеет специфичности к допаминергическим системам, и LAAD в значительной степени экспрессируется в мозге. Ранние биохимические исследования мозга крыс показали, что L-допа значительно снижает центральные серотонинергические запасы и повышает концентрацию принципиального метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) [1]. Гистохимические методы показали, что L-допа аккумулируется в серотонинергических нейронах, и эксперименты с выделением нейротрансмиттеров показали, что L-допа заметно повышает выделение как допамина, так и серотонина, что выделение серотонина зависит от активности LAAD и что оно не устраняется селективным разрушением допаминергических нейронов [2, 3]. Эти наблюдения позволят предположить, что введение L-допа пациентам с PD дает значительное повышение выделения центрального серотонина, усиление серотонинергической нейротрансмиссии. Наконец, посмертный биохимический анализ пациентов с PD, у которых развился психоз, по сравнению с контрольной группой, у которой не развились нейропсихиатрические нарушения, показал, что пациенты с психозом имеют значительно повышенные уровни серотонина и 5-HIAA во множестве корковых и подкорковых структур, наиболее значительными из которых являются различные мезенцефальные ядра, включая красные ядра [4].

Серотонин или 5-гидрокситриптомин (5-HT) играет значительную роль в функционировании тела млекопитающих. В центральной нервной системе 5-HT является важным нейротрансмиттером и нейромодулятором, который вовлечен в такие различные модели поведения и реакции, как сон, еда, движение, восприятие боли, обучение и память, половое поведение, контроль температуры тела и кровяное давление. В позвоночнике серотонин играет важную роль в контроле систем центростремительных периферийных ноцицепторов (Moulignier, *Rev. Neurol*. 150:3-15, (1994)). Периферийные функции в сердечно-сосудистой, гематологической и желудочно-кишечной системах также приписываются 5-HT. Было обнаружено, что 5-HT опосредует множество сократительных, секреторных и электрофизиологических функций, включая сокращение сосудистой и не сосудистой гладкой мускулатуры и агрегацию тромбоцитов (Fuller, Biology of *Serotonergic Transmission*, 1982; Botillin, *Serotonin In Mental Abnormalities* 1:316 (1978); Barchas, et al., *Serotonin and Behavior*, (1973)). Подтип рецептора 5-HT2A (также называемый подклассом) широко и отдельно экспрессируется в мозге человека, включая многие

корковые, каемчатые области и область переднего мозга, которые, предположительно, вовлечены в модулирование высоких познавательных и эмоциональных функций. Этот подтип рецептора также экспрессируется в зрелых тромбоцитах, где он опосредует, частично, агрегацию тромбоцитов, одну из начальных стадий развития тромбоза сосудов.

Учитывая широкое распространение серотонина в теле, понятно, что существует значительная потребность в лекарственных средствах, которые влияют на существующие серотонинергические системы (Gershon et al., *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246 (1989); Saxena, et al., *J. Cardiovascular Pharmacol*. 15: Supp. 7 (1990)). Рецепторы серотонина являются членами большого семейства генов человека, связывающих мембраны белков, которые действуют как преобразователи межклеточных коммуникаций. Они существуют на поверхности различных типов клеток, включая нейроны и тромбоциты, где, при их активации либо серотонином эндогенного лиганда, либо экзогенно-вводимыми лекарственными средствами, они изменяют свою конформационную структуру и последовательно взаимодействуют с нисходящими медиаторами клеточной передачи сигналов. Многие из этих рецепторов, включая 5-HT2A подкласс, являются G-белковыми сопряженными рецепторами (GPCR), которые подают сигнал путем активации гуанин нуклеотид связывающих белков (G-белков), что дает генерацию или ингибирование молекул вторичных мессенджеров, таких как циклическая АМФ, фосфаты инозитола и диацилглицерин. Такие вторичные мессенджеры затем модулируют функцию различных внутриклеточных ферментов, включая киназы и ионные каналы, которые, в конце концов, воздействуют на возбудимость и функции клеток.

По крайней мере, 15 генетически различных подтипов рецептора 5-HT были идентифицированы и определены к одному из семи семейств (5-HT1-7). Каждый подтип имеет уникальное распределение, предпочтение к различным лигандам и функциональные корреляты. Серотонин может быть важным компонентом в различных типах патологических состояний, таких как определенные психиатрические нарушения (депрессия, агрессия, приступы паники, навязчивые маниакальные нарушения, психоз, шизофрения, тенденция к суициду), определенные нейродегенеративные нарушения (слабоумие Альцгеймера, паркинсонизм, хорея Хантингтона), анорексия, булимия, нарушения, связанные с алкоголизмом, сердечно-сосудистые приступы и мигрень (Meltzer, *Neuropsychopharmacology*, 21:106S-115S (1999); Barnes & Sharp, *Neuropharmacology*, 38:1083-1152 (1999); Glennon, *Neurosci. Biobehavioral Rev.*, 14:35 (1990)). Недавние доказательства убедительно доказали участие подтипа 5-HT2 рецептора в этиологии таких медицинских состояний, как гипертензия, тромбоз, мигрень, спазм сосудов, ишемия, депрессия, тревога, психоз, шизофрения, нарушения сна и аппетита.

Шизофрения является наиболее разрушительным нейропсихиатрическим заболеванием, которое поражает приблизительно 1% населения. Было определено, что общие финансовые затраты на диагностику, лечение и потеря социальной производительности у людей, пораженных этим заболеванием, превышает 2% от валового национального продукта (ВНП) Соединенных Штатов. Современное лечение в первую очередь включает фармакотерапию с применением класса лекарственных средств, известных как нейролептики. Нейролептики эффективны для улучшения положительных симптомов (например, галлюцинаций и маний), но они часто не улучшают отрицательные симптомы (например, социальные и эмоциональные абстиненции, апатию и затрудненную речь).

В настоящее время для лечения психотических симптомов предписаны девять основных классов нейролептиков. Применение этих соединений ограничено, однако, их побочными эффектами. Практически все "типовые" соединения или соединения прошлого поколения оказывают значительное негативное влияние на двигательные функции человека. Такие "экстрапирамидальные" побочные эффекты, названные так из-за влияния на модуляторные системы движения человека, могут быть как острыми (например, дистонические реакции, потенциально угрожающие жизни, но редко являющиеся злокачественными

нейролептическими симптомами) и хроническими (например, акатизии, дрожание и поздняя дискинезия). Поэтому усилия в разработке лекарственных средств сфокусированы на новых "нетиповых" агентах, не имеющих таких побочных эффектов.

Было показано, что нейролептические лекарства взаимодействуют с большим количеством центральных моноаминергических рецепторов нейротрансмиттера, включая допаминергические, серотонинергические, адренергические мускариновые и гистаминергические рецепторы. Похоже, что терапевтические и побочные эффекты таких лекарств опосредованы различными подтипами рецепторов. Высокая степень генетической и фармакологической гомологии между этими подтипами рецепторов затрудняет развитие подтип-селективных соединений, а также определение нормальной физиологической или патофизиологической роли любого конкретного подтипа рецептора. Таким образом, существует необходимость в развитии лекарственных средств, которые являются селективными для конкретных классов и подклассов рецепторов среди моноаминергических рецепторов нейротрансмиттера.

Преобладающая теория механизма действия нейролептических лекарственных средств включает антагонизм к рецепторам допамина D2. К сожалению похоже, что антагонизм к рецепторам допамина D2 также опосредует экстрапирамидальные побочные эффекты. Антагонизм к 5-HT2A представляет собой альтернативный молекулярных механизм для лекарственных средств с нейролептическим действием, возможно через антагонизм к усиленной или преувеличенной трансдукции сигнала через серотонинергические системы. Антагонисты 5-HT2A, поэтому, являются хорошими кандидатами для лечения психоза без экстрапирамидальных побочных эффектов.

Традиционно предполагают, что эти рецепторы существуют в неподвижном состоянии, если они не активированы связыванием агониста (лекарственного средства, которое активирует рецептор). В настоящее время принимается во внимание, что многие, если не большинство, GPCR моноаминовые рецепторы, включая рецепторы серотонина, могут существовать в частично активированном состоянии при отсутствии их эндогенных агонистов. Такая повышенная основная активность (конститутивная активность) может быть ингибирована соединениями, называемыми обратными агонистами. Как агонисты, так и обратные агонисты оказывают существенное действие на рецептор, в котором они одни могут активировать или инактивировать эти молекулы, соответственно. Наоборот, классические или нейтральные антагонисты конкурируют с агонистами и обратными агонистами за доступ к рецептору, но не обладают существенной способностью ингибировать повышенную основную или конститутивную активность реакции рецепторов.

Авторы данного изобретения разъяснили важный аспект функции 5-HT2A рецептора, применяя методику выбора и амплификации рецепторов (патент США 5707798, 1998; *Chem. Abstr*. 128:111548 (1998) и приведенные здесь ссылки) к исследованиям 5-HT2 подкласса рецепторов серотонина. R-SAT представляет собой фенотипное исследование функции рецептора, которое включает гетерологическую экспрессию рецепторов в фибробластах млекопитающих. Применяя эту методику, авторы данного изобретения продемонстрировали, что природные 5-HT2A рецепторы обладают значительным или агонист-независимым действием на рецептор (заявка на патент США № 60/103317). Более того, при непосредственном тестировании большого количества медицинских соединений центрального действия с известной клинической активностью при нейропсихиатрических заболеваниях, было определено, что все соединения с нейролептическим действием имеют общие молекулярные характеристики. Практически все такие соединения, которые применяются психиатрами для лечения психоза, являются мощными обратными агонистами 5-HT2A. Эта уникальная клинико-фармакологическая корреляция на одном подтипе рецептора является неоспоримым свидетельством того, что обратный агонизм 5-HT2A рецептора представляет собой молекулярный механизм с нейролептическим действием на человека.

Подробное фармакологическое описание большого количества нейролептических соединений показало, что они обладают широким спектром действия на множество

родственных подтипов рецепторов. Большинство из этих соединений обладают агонистическим, конкурентным антагонистическим или обратным агонистическим действием на множество подтипов моноаминергических рецепторов, включая серотонинергические, допаминергические, адренергические, мускариновые и гистаминергические рецепторы. Такой широкий спектр действия ответственен за седативные, гипотензивные и двигательные побочные эффекты этих соединений. Поэтому будет большим преимуществом разработать соединения, которые являются селективными обратными агонистами 5-HT2A рецептора и которые оказывают незначительное или вообще не оказывают действия на другие подтипы моноаминовых рецепторов, особенно рецепторы допамина D2. Такие соединения могут применяться в лечении заболеваний человека (например, в качестве нейролептиков) и не оказывают побочные эффекты, присущие не селективному взаимодействию с рецептором.

Соединение формулы (I) оказывает действие на моноаминовые рецепторы, особенно рецепторы серотонина. В одном варианте, соединение действует как обратный агонист на 5-HT2A рецептор. Таким образом, эксперименты, проведенные на клетках, кратковременно экспрессирующих человеческий фенотип указанного рецептора, показали, что соединение формулы (I) ослабляет подачу сигналов такими рецепторами при отсутствии дополнительных лигандов, действующих на рецептор. Таким образом было обнаружено, что соединение обладает значительной действием на этот рецептор и способно облегчать основную, не стимулированную агонистом, значительную сигнальную реакцию, которую показывает 5-HT2A рецептор. Вывод о том, что соединение формулы (I) является обратным агонистом, также показывает, что соединение обладает способностью к антагонизму активирования 5-HT2A рецепторов, которое опосредовано лигандами эндогенных агонистов или экзогенных синтетических агонистов.

В одном варианте, соединение формулы (I) показывает относительно высокую степень селективности по отношению к 5-HT2A подтипу рецепторов серотонина относительно других подтипов семейства рецепторов серотонина (5-HT), а также относительно других рецепторов, особенно моноаминергических сопряженных с G-белком рецепторов, таких как рецептор допамина.

Поэтому соединения формулы (I) могут применяться для лечения или облегчения симптомов болезненных состояний, связанных с ухудшенной функцией, в частности, повышенных уровней активности, особенно 5-HT2A рецепторов, независимо от того, связана ли эта функция с неподходящими уровнями стимулирования рецептора или фенотипными аберрациями.

Ранее были выдвинуты гипотезы о том, что определенные нейропсихологические заболевания могут вызываться измененными уровнями конститутивной активности моноаминовых рецепторов. Такая конститутивная активность может быть модифицирована при контакте с релевантным рецептором через синтетический обратный агонист. При прямом тестировании большого количества медицинских соединений центрального действия с известной клинической активностью при нейропсихиатрических заболеваниях, было определено, что все соединения с нейролептическим действием имеют общие молекулярные свойства. Было обнаружено, что практически все такие соединения, которые применяются психиатрами для лечения психоза, являются мощными обратными агонистами 5-HT2A. Такая корреляция является неоспоримым свидетельством того, что обратный агонизм 5-HT2A рецептора представляет собой молекулярный механизм с нейролептическим действием на человека.

Подробное фармакологическое описание большого количества нейролептических соединений показало, что они обладают широким спектром действия на множество родственных подтипов рецепторов. Большинство из этих соединений обладают агонистическим, конкурентным антагонистическим или обратным агонистическим действием на множество подтипов моноаминергических рецепторов, включая серотонинергические, допаминергические, адренергические, мускариновые и гистаминергические рецепторы. Такой широкий спектр действия ответственен за

седативные, гипотензивные и двигательные побочные эффекты этих соединений. В одном варианте соединение формулы (I) действует, например, как новый нейролептик, но оказывает незначительные или менее тяжелые побочные эффекты по сравнению с существующими соединениями.

В одном варианте представлен способ ингибирования активности моноаминового рецептора. Этот способ включает взаимодействие моноаминового рецептора или системы, содержащей моноаминовый рецептор, с эффективным количеством соединения формулы (I). В одном варианте моноаминовым рецептором является рецептор серотонина. В одном варианте соединение является селективным к подклассу рецептора 5-HT2A. В другом варианте соединение оказывает незначительное или не оказывает действия на другие типы рецепторов, включая другие серотонинергические рецепторы, более предпочтительно, моноаминергические, сопряженные с G-белком рецепторы, такие как допаминергические рецепторы.

Система, содержащая моноаминовый рецептор, может быть, например, объектом, таким как млекопитающее, примат или человек. Рецептор может быть расположен в центральной или периферической нервной системе, клетках крови или тромбоцитах.

Система также может представлять собой in vivo или in vitro экспериментальную модель, такую как система модели культуры клеток, которые экспрессируют монаминовый рецептор не содержащего клеток экстракта, который содержит моноаминовый рецептор или очищенный рецептор. Не ограничивающие примеры таких систем включают культивированные клетки тканей, которые экспрессируют рецептор, или их экстракты или лизаты. Клетки, применяемые в данном способе, включают любые клетки, способные опосредовать трансдукцию сигнала через моноаминовые рецепторы, особенно 5-HT2A рецептор, либо через эндогенную экспрессию этого рецептора (например, определенные типы линий нейронных клеток, например, естественным образом экспрессирующие 5-HT2A рецептор), или последовательную трансфекцию клеток с плазмидами, содержащими ген рецептора. Такие клетки обычно являются клетками млекопитающих (или другими эукариотными клетками, такими как клетки насекомых или ооциты Xenopus), так как клетки низших организмов обычно не имеют соответствующие пути трансдукции сигналов для целей данного изобретения. Примеры подходящих клеток включают: линии клеток фибробластов мышей NIH 3T3 (ATCC CRL 1658), которые реагируют на трансфекцированные 5-HT2A рецепторы стимулированием роста; клетки RAT 1 (Pace et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:7031-35 (1991)); и клетки слизистой (Vallar et al., *Nature* 330: 556-58 (1987). Другие подходящие в соответствии с данным изобретением клетки млекопитающих включают клетки HEK 293, клетки CHO и клетки COS.

В одном из вариантов данного изобретения представлен способ ингибирования активности природного, мутированного или модифицированного моноаминового рецептора. Также представлены наборы для его осуществления. В одном варианте активность рецептора представляет собой сигнальную активность. В другом варианте активность рецептора представляет собой конститутивную основную активность рецептора.

В одном варианте активность рецептора представляет собой реакцию, такую как сигнальная реакция, на эндогенный агонист, такой как 5-HT, или экзогенный агонистический агент, такой как лекарственное средство или другой синтетический лиганд. Соединение формулы (I) может действовать как обратный агонист, так и антагонист рецептора.

В одном варианте соединение формулы (I) является обратным агонистом, селективным к 5-HT2A рецептору, где соединение оказывает незначительное или практически не оказывает воздействия на другие серотонергические или другие моноаминергические рецепторы, такие как допаминергические рецепторы.

В другом варианте представлен способ ингибирования активации моноаминового рецептора, включающий взаимодействие моноаминового рецептора или системы, содержащей моноаминовый рецептор, с соединением формулы (I). Активация рецептора может быть вызвана экзогенным или эндогенным агонистическим агентом, или может

представлять собой конститутивную активность, связанную с природным, мутированным или модифицированным рецептором. Рецептор может быть очищен или присутствовать в in vitro или in vivo системе. Рецептор также может присутствовать в центральной или периферийной нервной системе, клетках крови или тромбоцитах не животного или человека. Также представлены наборы для осуществления этого способа.

В одном варианте соединение формулы (I) является селективным к 5-HT классу рецепторов серотонина, такому как 5-HT2A подклассу рецепторов серотонина. В другом варианте соединение оказывает незначительное или практически не оказывает анти-допаминергическое действие.

В одном из вариантов представлен способ лечения болезненного состояния, связанного с моноаминовым рецептором, включающий введение млекопитающим, при необходимости такового лечения, эффективного количества соединения формулы (I). В одном варианте представлен способ лечения или облегчения болезненных состояний, связанных с неправильным функционированием или стимулированием природных, а также мутированных или другим образом модифицированных форм центральных рецепторов серотонина, особенно 5-HT класса таких рецепторов, включающий введение эффективного количества селективного обратного агониста формулы (I) пациенту при необходимости такого лечения. Также представлены наборы для осуществления этого способа.

В одном варианте рецептор представляет собой 5-HT2A подкласс. В одном варианте болезненное состояние связано с дисфункцией рецептора серотонина. В другом варианте болезненное состояние связано с активацией рецептора серотонина, например, неподходящим образом повышенной или значительной активацией, повышенным серотонергическим тоном, а также болезненное состояние связано с вторичными клеточными функциями, ухудшенными таким патогенезом.

Примеры заболеваний, для которых применяют лечение с применением соединения формулы (I), включают, но не ограничены ими, нейропсихиатрические заболевания, такие как шизофрения и родственные идиопатические психозы, тревогу, нарушения сна, нарушения аппетита, эмоциональные нарушения, такие как основная депрессия, биполярные нарушения и депрессии с психотическими признаками, синдром Туретта, психозы, вызванные зависимостью от лекарств, психозы, вторичные к нейродегенеративным нарушениям, такие как болезнь Альцгеймера или Хантингтона. Предполагают, что соединение формулы (I), особенно, селективный обратный агонист 5-HT2A, который оказывает незначительное или не оказывает воздействия на допаминергические рецепторы, может быть особенно полезно для лечения шизофрении. Лечение с применением соединения формулы (I) также может быть использовано при лечении мигрени, спазма сосудов, гипертензии, различных тромботических состояний, включая инфаркт миокарда, тромботического или ишемического удара, идиопатической и тромботической тромбоцитопенической пурпуры и заболевания периферийных сосудов.

В другом варианте, в данном изобретении представлен способ лечения или облегчения болезненного состояния, связанного с нарушенной функцией, дисфункцией или стимулированием природных, а также мутированных или другим образом модифицированных форм центральных или периферийных моноаминовых рецепторов, где такой способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I) пациенту при необходимости такого лечения. В одном варианте моноаминовым рецептором является рецептор серотонина в периферийной нервной системе, клетках крови или тромбоцитах. В некоторых вариантах рецептором серотонина является рецептор 5-HT2A подкласса. В другом варианте болезненное состояние связано с повышенной активностью или активацией рецептора серотонина. Также представлены наборы для осуществления данного способа.

Некоторые варианты также относятся к области прогнозирующей медицины, в которой фармакогеномики применяют для целей прогнозирования (предсказания). Фармакогеномики работают с клинически значимыми наследственными изменениями в реакции на лекарства, возникающими вследствие измененного расположения

лекарственного средства и аномального действия у пораженных пациентов. См., например, Eichelbaum, *Clin Exp Pharmacol. Physiol*., 23:983-985 (1996). В общем, можно различать два типа фармакогенетических состояний: генетические состояния, передаваемые как единственный фактор, изменяющий способ воздействия лекарств на тело (измененное действие лекарства) и генетические состояния, передаваемые как единственный фактор, изменяющий способ воздействия тела на лекарственное средство (измененный метаболизм лекарственного средства). Эти фармакогенетические состояния могут иметь место как естественным образом возникающие полиморфизмы.

Один из фармакогеномных подходов к идентификации генов, которые прогнозируют реакцию на лекарственное средство, известный как "геномная ассоциация", основан, в первую очередь, на схеме генома человека с высоким разрешением, состоящей из уже известных родственных генам маркеров (например, "би-аллельная" схема маркера гена, которая состоит из 60000-100000 полиморфных или переменных сайтов генома человека, каждый из которых имеет два варианта). Такая генетическая схема с высоким разрешением может сравниваться со схемой генома каждого из статистически значимого количества пациентов, принимающих участие в фазах II/III исследования лекарственного средства, для идентификации маркеров, связанных с конкретной увиденной реакцией на лекарственное средство или побочным эффектом. Альтернативно, такие схемы с высоким разрешением могут быть созданы из сочетания некоторых из десяти миллионов известных полиморфизмов отдельных нуклеотидов (SPN) в геноме человека. В данном описании "SPN" представляет собой общее изменение, которое возникает в базе одного нуклеотида в нити ДНК. Например, SNP может возникать в количестве одного на каждую 1000 баз ДНК. SNP может быть вовлечен в болезненный процесс; однако подавляющее большинство не связано с заболеваниями. Получив генетическую схему, основанную на существовании таких SNP, отдельные личности могут быть сгруппированы в генетические категории в зависимости от конкретной схемы SNP в их индивидуальном геноме. Таким образом, могут быть разработаны режимы лечения для групп генетически подобных пациентов, принимая во внимание особенности, которые могут быть общими для таких генетически подобных личностей.

Альтернативно, метод, названный "тактика кандидата гена", может применяться для идентификации генов, которые прогнозируют реакцию на лекарственное средство. Согласно этому методу, если ген, который кодирует мишень лекарственного средства, известен (например, белок или рецептор в соответствии с данным изобретением), все общие варианты этого гена могут быть очень легко идентифицированы в популяции, и можно определить, связано ли наличие одной версии гена по отношению к другой с определенной генной реакцией.

Альтернативно, метод, названный "профилирование экспрессии генов", может применяться для идентификации генов, которые прогнозируют реакцию на лекарственное средство. Например, экспрессия генов животного, которому ввели лекарственное средство (например, молекулу или модулятор в соответствии с данным изобретением), может показать, были ли изменены генные пути, связанные с токсичностью.

Информация, полученная из более чем одного из указанных выше фармакогеномных подходов, может применяться для определения подходящей дозировки и режима лечения для профилактики или терапевтического лечения пациента. Это знание, применяемое к дозировке или выбору лекарственного средства, позволяет избежать побочных реакций или терапевтической неудачи, тем самым увеличивая терапевтическую или профилактическую эффективность при лечении пациента молекулой или модулятором в соответствии с данным изобретением, таким как модулятор, идентифицированный в одном из примерных скриннинговых исследований, представленных ниже. Как описано выше, такой подход также может применяться для идентификации новых кандидатов рецепторов или других генов, подходящих для дальнейшей фармакологической идентификации in vitro и in vivo.

Следовательно, в одном из вариантов представлен способ и наборы для идентификации

генетического полиморфизма, предрасполагающего пациента в реакции на соединение формулы (I). Способ включает введение пациенту эффективного количества соединения; идентификацию пациента с реакцией, имеющего улучшение болезненного состояния, связанного с моноаминовым рецептором; и идентификацию генетического полиморфизма у пациента с реакцией, где генетический полиморфизм предрасполагает пациента к реакции на соединение. Предполагается, что этот метод может применяться как для прогнозирования, какой из пациентов будет реагировать на терапевтическое действие соединения, так и для прогнозирования пациентов, у которых могут возникнуть побочные эффекты. Такой подход может быть полезен для идентификации, например, полиморфизма в рецепторе серотонина, который ведет к значительной активации и, таким образом, поддается лечению обратным агонистом. Кроме того, этот способ может применяться для идентификации полиморфизма, который приводит к изменению метаболизма лекарственного средства, при котором в теле образуются токсичные побочные продукты. Такой механизм вовлечен в редкие, но потенциально опасные для жизни побочные эффекты атипичного нейролептика, клозапина.

В родственном варианте представлен способ идентификации пациента, подходящего для лечения соединением формулы (I). Согласно данному способу определяется присутствие полиморфизма, который предрасполагает пациента в реакции на соединение, где присутствие полиморфизма указывает на то, что пациент подходит для лечения. Также представлены наборы для осуществления данного способа.

Соединение формулы (I) предпочтительно обладает обратным агонистическим действием по отношению к 5-HT2A рецептору. Такое действие определено способностью лиганда ослаблять или отменять значительную сигнальную активность этого рецептора. Селективность в контексте данного описания представляет собой качество соединения в соответствии с данным изобретением, при котором количество соединения, которое эффективно, обратно агонизирует 5-HT2A рецептор, тем самым снижая его активность, оказывает незначительное или не оказывает агонистическое или антагонистическое действие на другие, родственные или не родственные, рецепторы. В частности, было неожиданно обнаружено, что соединение формулы (I) практически не взаимодействует с другими рецепторами серотонина (5-HT 1A, 1B, 1D, 1E, 1F, 2B, 2C, 4A, 6 и 7) в концентрациях, при которых подача сигналов 5-HT2A рецептором сильно или полностью ингибируется. В одном варианте соединение также является селективным к другим моноаминсвязывающим рецепторам, таким как допаминергические, гистаминергические, адренергические и мускариновые рецепторы.

Один из вариантов данного изобретения относится к способу облегчения или лечения болезненного состояния, при котором модификация активности моноаминового рецептора, в частности, активность 5-HT2A серотонинергического рецептора, благоприятным образом осуществляется при введении терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) пациенту при необходимости такого лечения. Такие болезни или состояния могут, например, возникать при несоответствующем стимулировании или активации серотонинергических рецепторов. Предполагают, что при применении соединения, которое является селективным к определенному подтипу рецептора серотонина, в частности, 5-HT2A, можно в значительной степени избежать проблем с неблагоприятными побочными эффектами, которые имеют место при лечении известными нейролептическими лекарственными средствами, такими как экстрапирамидальные эффекты.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в тканях, системе животного или человека, наблюдаемого исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом, которая включает облегчение, исчезновение или уменьшение симптомов лечимого заболевания, или предотвращение или замедление развития заболевания или увеличение симптомов.

В одном варианте соединение формулы (I) может вводиться одинарной суточной дозой, или общая суточная доза может вводиться несколькими дозами, например, два, три или

четыре раза в день. Более того, соединение формулы (I) может вводиться интраназально через местное применением подходящих интраназальных носителей, чрезкожно, с применением чрезкожных пластырей, хорошо известных специалистам в данной области техники, с применением имплантируемых помп; или любым другим подходящим путем введения. При введении в виде системы чрезкожной доставки, например, дозированное введение будет, конечно, непрерывным, по сравнению с периодическим введением доз.

Режим дозирования соединения формулы (I) выбирают в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть лечимого состояния; способ введения; функции печени и почек у пациента; и определенное применяемое соединение. Терапевт или ветеринар сможет легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, требуемого для профилактики, обращения или остановки развития лечимого заболевания или нарушения.

Для перорального введения композиции, содержащие соединение формулы (I), предпочтительно имеют форму таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0 или 50,0 мг активного ингредиента для симптоматической корректировки дозы для лечимого пациента. В одном варианте единичная доза составляет от около 0,01 мг до около 50 мг активного ингредиента. В другом варианте единичная доза составляет от около 1 мг до около 10 мг активного ингредиента.

Соединение формулы (I) может применяться в чистом виде в соответствующих дозах, определенных обычным тестированием для получения оптимального фармакологического эффекта на моноаминергический рецептор, в частности, подтип 5-HT2A серотонинергического рецептора, при минимизации любых потенциально токсичных или других нежелательных эффектов. Кроме того, может быть желательным совместное введение или последовательное введение других агентов, которые улучшают действие соединения.

В одном варианте, соединение формулы (I) может быть объединено с дополнительным терапевтическим агентом. Дополнительные терапевтические агенты могут включать: леводопу (SINEMET™, SINEMET-CR™), бромокриптин (PARLODEL™), перголид (PERMAX™), сульфат эфенедрина (EPHEDRINE™), пемолин (CYLERT™), мазиндол (SANOREX™), d,l--метилфенетиламин (ADDERALL™), метилфенидат (RITALIN™), прамипексол (MIRAPEX™), модафинил (PROVIGIL™) и ропинирол (REQUIP™), противодискинезийный агент, противодистонийный агент, антимиоклональный агент, противоопухолевый агент или нейролептик. В некоторых вариантах, противодискинезийный агент выбирают из баклофена (Lioresal™), токсина ботулина (Botox™), клоназепама (Klonopin™) и диазепама (Valium™). В некоторых вариантах, противодистонийный, антимиоклональный или противоопухолевый агент выбирают из баклофена (Lioresal™), токсина ботулина (Botox™), клоназепама (Klonopin™) и диазепама (Valium™). В некоторых вариантах нейролептик выбирают из хлорпромазина (THORAZINE™), галоперидола (HALDOL™), молиндона (MOBAN™), тиоридазина (MELLARIL™), фенотиазина, бутирофенона, дифенилбутилпиперинда (пимозид), тиоксантинов (флуфентиксол), замещенных бензамидов (сульпирид), сертиндола, амисульприда, рисперидона, клозапина, оланзапина, зипразидона, арипипразола и их активных метаболитов (N-десметилклозапин, N-десметилоланзапин, 9-OH-рисперидон).

Фармакологические свойства и селективность соединений формулы (I) к специфическим подтипам серотонинергических рецепторов могут быть продемонстрированы посредством множества различных методов тестирования с применением подтипов рекомбинантного рецептора, предпочтительно, рецепторов человека, если они доступны, например, обычным тестированием вторичного мессенджера или связывания. Особенно подходящая система для функционального исследования представляет собой выбор рецептора и исследование увеличения, описанное в патенте США № 5707798, в котором описан метод скрининга биоактивных соединений с применением способности клеток,

трансфекцировнных рецептором ДНК, например, кодированием для различных серотонинергических подтипов, увеличиваться в присутствии лиганда рецептора. Увеличение клеток определяют как повышенные уровни маркера, также экспрессируемого клетками.

Лечение нейропсихиатрических заболеваний

В одном варианте соединение формулы (I) и родственные обратные агонисты 2A и/или 2C рецептора серотонина, в чистом виде или в сочетании с другими нейролептическими лекарственными средствами, особенно теми, которые имеют свойства антагонистов допамина, применяют для лечения различных нейропсихиатрических заболеваний человека, включая шизофрению, шизоаффективные нарушения, манию и психотическую депрессию. Более конкретно, соединение формулы (I) и родственные обратные агонисты 2A и/или 2C рецептора серотонина могут улучшать психотические симптомы (чувства, контролируемые внешними силами, слушание, осязание, обоняние или ощущение вещей, которых нет, галлюцинации и необычные верования, иллюзии), отрицательные симптомы (потеря нормального поведения, включая усталость, потерю концентрации и потерю энергии и мотивации, и познавательные функции) у психотических пациентов, при применении в чистом виде или в сочетании с другими нейролептическими лекарственными средствами. Эти агенты также снижают побочные эффекты, связанные с применением существующих нейролептиков, и снижают дозу существующего агента, которая требуется для достижения нейролептического действия. Более конкретно, соединения формулы (I) и родственные соединения, в чистом виде или в сочетании с существующими нейролептическими лекарственными средствами, могут применяться для контроля поведения и нейропсихиатрических проявлений, присутствующих при всех таких болезненных состояниях. В некоторых вариантах фармацевтическая композиция содержит сочетание соединения формулы (I) и существующего нейролептика.

Нейропсихиатрические заболевания, связанные с психозом, поражают большую часть человечества. Психоз возникает как доминирующий симптом при различных заболеваниях, включая шизофрению, шизоаффективные состояния, манию, психотическую депрессию и другие. Современное лечение в первую очередь использует фармакотерапию классом лекарственных средств, известных как нейролептики. Нейролептики являются эффективными для улучшения положительной симптоматики таких заболеваний, но они часто не улучшают и даже могут ухудшить отрицательные и познавательные симптомы. Значительные побочные эффекты, ограничивающие лечение, являются обычными при применении нейролептиков.

Лекарственные средства, которые обладают нейролептическими свойствами, проходят клинические испытания с начала 1950-х гг. Нейролептики часто прописывают для лечения психотических симптомов независимо от их этиологии. Клиническое применение этих соединений ограничено, однако, их побочными эффектами. Практически все "типовые" соединения или соединения первого поколения оказывают значительное неблагоприятное действие на двигательные функции человека. Такие "экстрапирамидальные" побочные эффекты, названные так из-за их действия на двигательную систему человека, могут быть острыми или хроническими по природе. Острые эффекты включают дистонические реакции и потенциально опасную для жизни, но редкую совокупность симптомов; нейролептический злокачественный синдром. Хронические побочные эффекты включают акатизии, дрожание и позднюю дискинезию. В основном из-за таких блокирующих побочных эффектов развитие нейролептических лекарственных средств сфокусировано на новых "атипичных" агентах (клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидал, арапипразол), которые, предположительно, снижают ответственность за возникновение нежелательного воздействия на двигательные функции. Такие "новые" нейролептики, однако, имеют другие ограничивающие побочные эффекты, включая сердечно-сосудистые аномалии, крайнюю седацию, нездоровое ожирение, диабет II типа, дискразию крови и панкреатит.

Хотя были объяснены точные молекулярные механизмы опосредования действия нейролептических лекарственных средств, неролептики демонстрируют, в in vitro и in

vivo методах, взаимодействие с большим количеством рецепторов центральных моноаминергических нейротрансмиттеров, включая допаминергические, серотонергические, адренергические, мускариновые и гистаминергические рецепторы. Похоже, что терапевтический и побочные эффекты этих лекарственных средств раздельны и опосредуются различными подтипами рецепторов.

В настоящее время считается, что нейролептики снижают положительные симптомы при таких заболеваниях путем блокирования рецепторов допамина D2. В основе этого утверждения лежит наблюдение, что все такие нейролептические лекарственные средства имеют подходящее сродство для этого рецептора in vitro и что существует корреляция между их способностью блокировать D2 рецепторы и их способностью снижать положительные симптомы таких заболеваний. К сожалению, похоже, что антагонизм к рецепторам допамина D2 также опосредует инвалидизирующие экстрапирамидальные побочные эффекты.

Единственным дополнительным совместимым взаимодействием с рецептором является то, что такие лекарственные средства как класс обладают обратным агонизмом к 5-HT2A рецепторам, предполагая, что обратный агонизм к таким рецепторам представляет собой альтернативный молекулярный механизм, который дает нейролептический эффект. Эта теория основана на множестве основных научных и клинических наблюдений серотонинергических систем и 5-HT2A рецептора, в частности (США 6358698 i).

Однако почти все известные нейролептические агенты не имеют специфичности в механизмах действия. В дополнение к действию на рецепторы допамина D2 и рецепторы 5-HT2A эти лекарственные средства имеют множество фармакологически существенных взаимодействий с критическими нейронными белками, включая основные рецепторы поверхности клеток, ионные каналы и транспортеры повторного поглощения. Такое отсутствие специфичности мишени лекарственного средства способствует множеству нежелательных эффектов, связанных с применением существующих нейролептиков.

Эти наблюдения подчеркивают необходимость в развитии новых терапевтических режимов, которые специально разработаны не только для демонстрации эффективности против таких определенных инвалидизирующих симптомов, но также обладают толерантностью для таких специфических пациентов. Это может быть достигнуто улучшением селективности взаимодействия с мишенью лекарственного средства в новых терапевтических агентах. Более конкретно, желательно получение агентов с новыми механизмами действия, которые не имеют проблем, связанных с существующими агентами. Кроме того, улучшенная селективность позволяет избежать известных побочных эффектов, связанных с не эффективным не достигающим мишени взаимодействием с рецептором. Например, многие нейролептические лекарственные средства взаимодействуют с высоким сродством с рецепторами H1. Антагонизм к H1 связан с седацией. Более того, другие нейролептические средства взаимодействуют с высоким сродством с альфа рецепторами. Антагонизм к альфа-1 рецепторам связан с ортостазом. Улучшение терапевтической эффективности и безопасности может быть достигнуто объединением двух или более агентов с селективным взаимодействием с мишенью с получением дополнительного или синергического действия. Более конкретно, при объединении одного лекарственного средства, которое специфично взаимодействует с рецепторами D2 в качестве антагониста, и другого лекарственного средства, такого как соединение формулы (I), которое специфично взаимодействует с 5-Нт2А/2С рецепторами в качестве антагониста или обратного агониста, можно избежать множества не достигающих мишени взаимодействий, присущих существующим нейролептическим лекарственным средствам.

В одном варианте обратные агонисты рецепторов серотонина 2А и/или 2С применяют для лечения различных нейропсихиатрических заболеваний человека, включая шизофрению, шизоаффективные нарушения, манию, изменение поведения, связанные со слабоумием, и психотическую депрессию. Например, соединения в соответствии с данным изобретением применяют для снижения положительных симптомов, улучшения

отрицательных симптомов и улучшения познавательной функции у пациентов с определенными нейропсихиатрическими заболеваниями.

Нейролептики и антагонисты рецептора допамина могут быть эффективны для улучшения положительных симптомов при шизофрении и родственных заболеваниях. К сожалению, большинство таких соединений значительно ухудшают двигательные функции и увеличивают отрицательные симптомы, или оставляют эти и другие симптомы без изменения у таких пациентов. Биохимические и фармакологические данные поддерживают гипотезу, что потенцирование серотонергической нейротрансмиссии может быть патофизиологически важным при развитии таких нежелательных эффектов и, наоборот, блокада серотонергической нейротрансмиссии может снижать побочные эффекты, связанные с терапией нейролептиками. Не претендуя на теорию, соединение формулы (I) было выбрано для использования взаимосвязи серотонергической активности и ограничивающих эффектов, связанных с терапией нейролептиками.

Галоперидол представляет собой типовой нейролептик со специфичностью антагониста D2 рецептора. Это соединение обычно применяют для лечения положительных симптомов, связанных с острым обострением шизофрении. К сожалению, применение этого соединения связано с большим количеством нежелательных побочных эффектов на моторику, включая акатизию, паркинсонизм, позднюю дискинезию и нейролептический злокачественный синдром. Это соединение также не изменяет или не ухудшает отрицательные симптомы и познавательную функцию у таких пациентов.

В одном варианте соединение формулы (I) может применяться для лечения многих побочных эффектов, которые возникают при терапии нейролептиками. Например, соединение формулы (I) может применяться при лечении двигательных побочных эффектов при терапии другими нейролептиками, такими как галоперидол. В одном варианте соединение формулы (I) может применяться для лечения двигательных побочных эффектов, связанных с лечением галоперидолом.

В одном варианте соединение формулы (I) может применяться профилактически, если, например, считается необходимым начать лечение галоперидолом и существуют опасения, что может развиться двигательный дефицит.

В некоторых вариантах соединение формулы (I) может применяться для лечения психоза в качестве монотерапии, или в качестве адъюнкта к медикаментам, для профилактики или лечения побочных эффектов, вызываемых нейролептическими медикаментами. Альтернативно, соединение формулы (I) может даваться в сочетании с другими соединениями, что также снижает побочные эффекты нейролептических лекарственных средств.

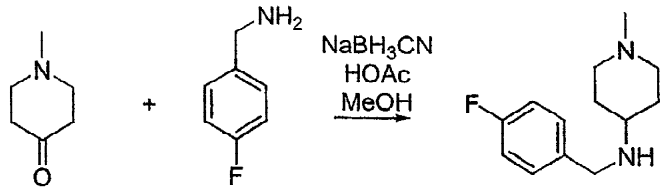
В одном варианте соединение формулы (I) может применяться для лечения отрицательных симптомов определенных нейропсихиатрических заболеваний, включая шизофрению, в виде монотерапии или в виде адъюнкта к медикаментам, применяемым для лечения положительного симптома таких заболеваний.

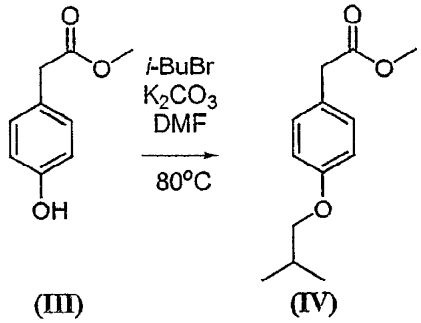
В некоторых вариантах соединение формулы (I) также может применяться для улучшения познавательной функции при определенных нейропсихиатрических заболеваниях, включая шизофрению, в виде монотерапии или в виде адъюнкта к медикаментам, применяемым для лечения положительного симптома таких заболеваний.

Способы получения

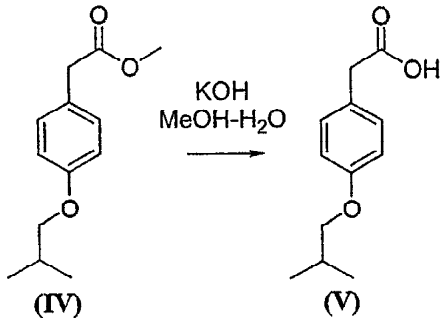
Соединение формулы (I) может быть синтезировано методами, описанными ниже, или модифицированными методами. Модификация методов, среди прочего, включает модификацию температуры, растворителя, реагентов и т.д.

Первую стадию синтеза, показанную ниже, проводят в присутствии уксусной кислоты, $NaBH_3CN$ и метанола с получением соединения формулы (II):



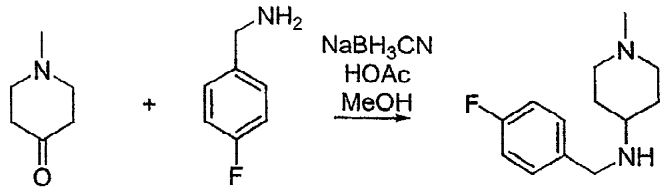


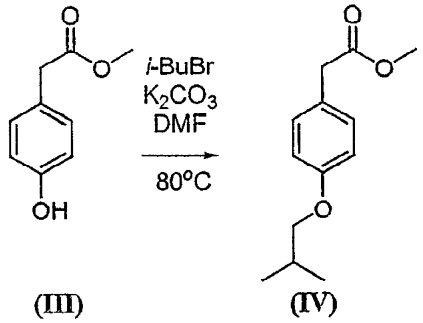
(III) (IV)



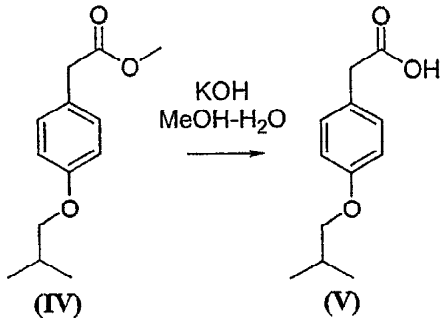
(IV) (V)

Соединение формулы (IV) может быть синтезировано обработкой соединения формулы (III) изобутилбромидом и карбонатом калия в диметилформамиде (ДМФ) при температуре около 80°С.



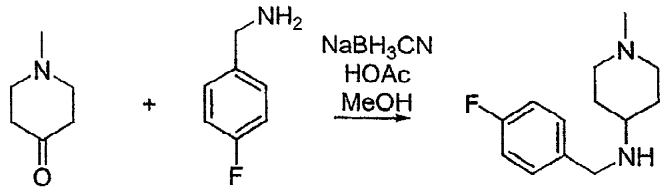


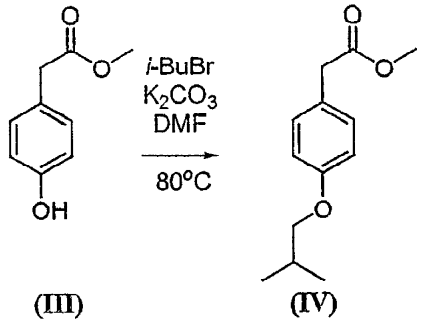
(III) (IV)

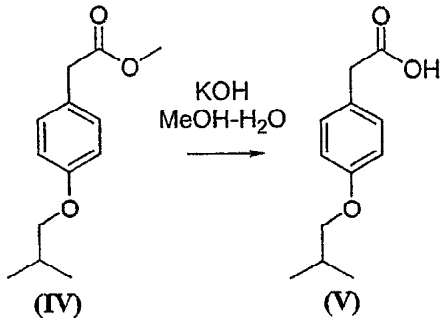


(IV) (V)

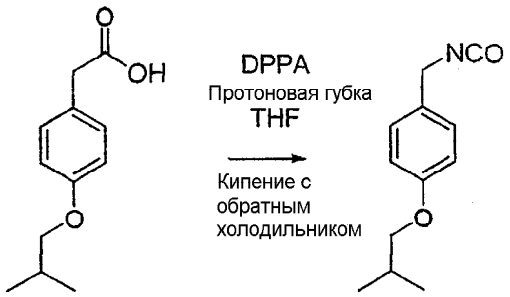
Соединение формулы (IV) может быть превращено в соединение формулы (V) взаимодействием с гидроксидом калия в метаноле/воде:



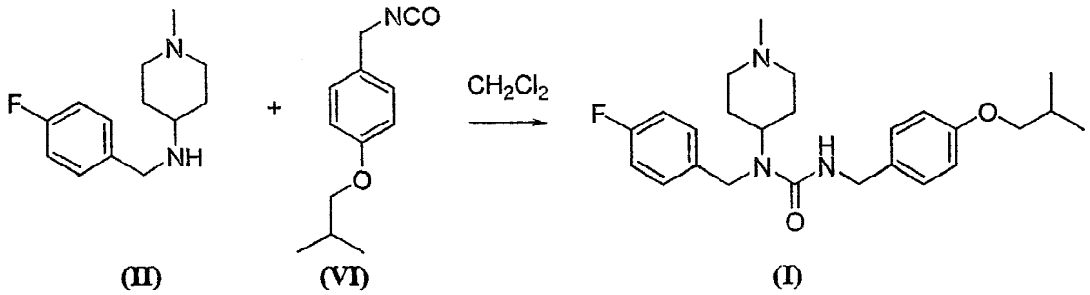




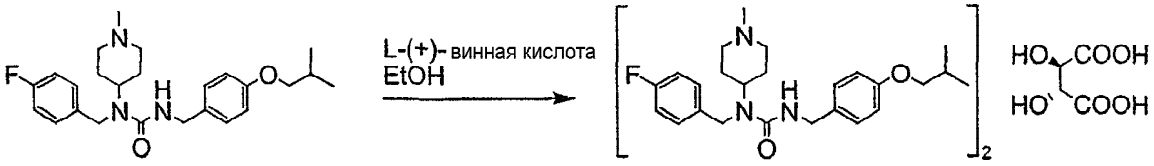
Соединение формулы (V) нагревают до кипения с обратным холодильником с дифенилфосфонилазидом (ДФФА) и протоновой губкой с тетрагидрофуране (ТГФ) с получением соединения формулы (VI):



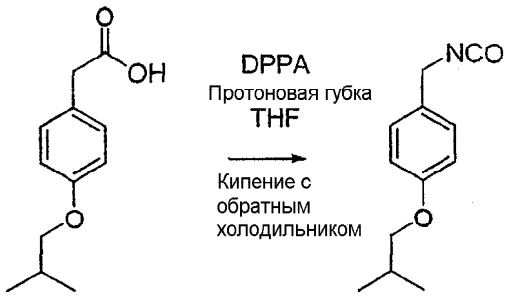
(V) (VI)



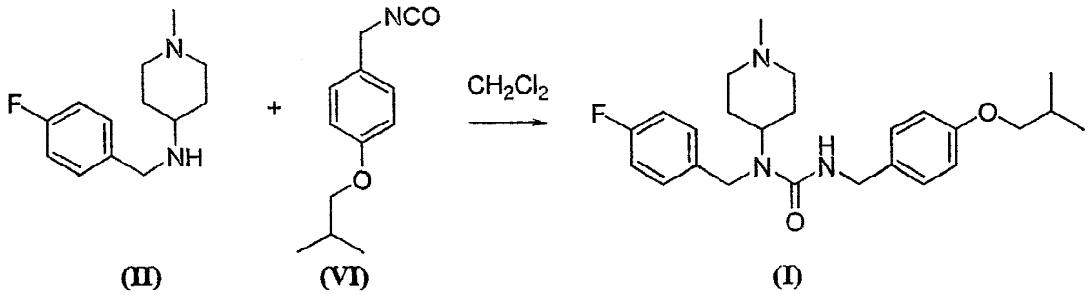
(III) (VI) (I)



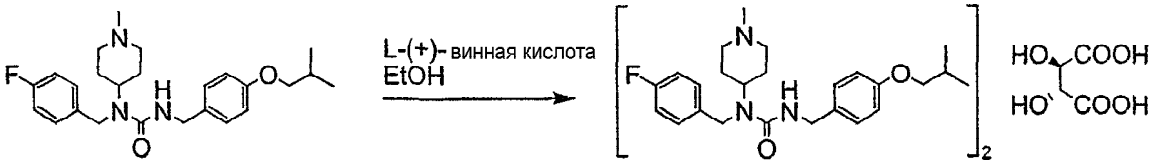
Наконец, взаимодействие соединения формулы (II) с соединением формулы (VI) в метиленхлориде дает соединение формулы (I):



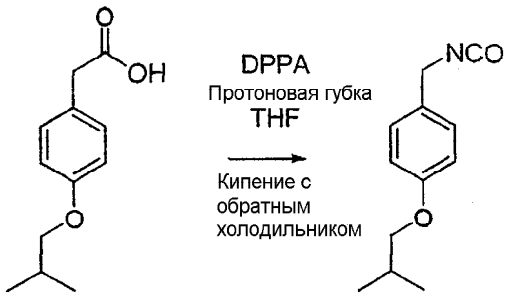
(V) (VI)



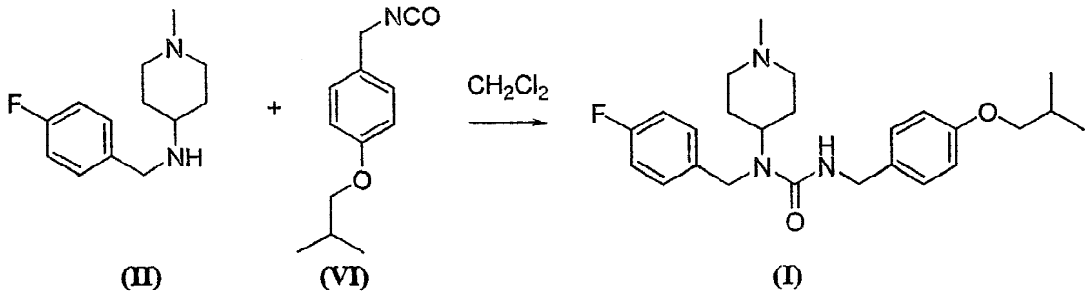
(III) (VI) (I)



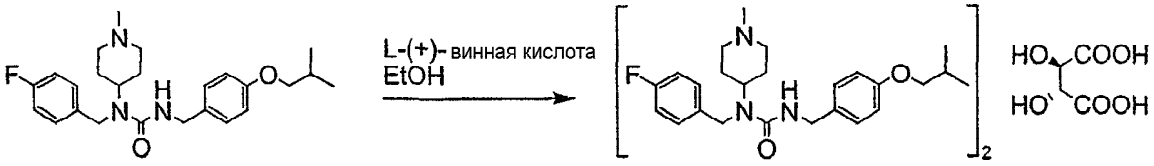
Тартрат соединения формулы (I) может быть получен смешиванием с L-(+)-винной кислотой в этаноле:



(V) (VI)



(III) (VI) (I)



Примеры

Представленные ниже примеры являются не ограничивающими и даны для иллюстрации некоторых из вариантов, описанных выше.

Пример 1 - исследования агониста

С болезнью Паркинсона обычно справляются с применением агонистов допамина прямого действия. Примеры этого класса соединений включают перголид, бромокриптин, прамипексол и ропинирол. Эти лекарства считаются эффективными благодаря их агонистическому действию на рецепторы допамина D_2, D_3 и D_4, расположенные в полосатой области и области переднего мозга. Такая активность компенсировать прогрессивную потерю допаминергической иннервации переднего мозга, которая характеризует БП. Однако эти лекарства не являются специфическими для этих допаминергических рецепторов, а также обладают мощным агонистическим действием на другие рецепторы, включая 5HT2A и 5HT2C рецепторы. С помощью функционального исследования in vitro с физиологическим прогнозом ниже показано, что перголид, лизурид и бромокриптин демонстрируют агонистическое действие на рецепторы 5HT2A человека, что эквивалентно наблюдаемому действию на рецептор D_2 человека. (Фигуры 1A и 1B и таблица 1).

С помощью исследования R-SAT изучают действие обычных допаминергических соединений на типы рецепторов допамина и серотонина (См. патенты США №№ 5912132 и 5955281). На фигуре 1 представлены данные, выраженные в процентах реакции агониста относительно полного агониста (100%) относительно концентрации лекарственного средства. Применяемым полным агонистом для рецептора D_2 является хинпирол, а для рецептора 5HT2A применяют серотонин. Тестируемые соединения включают допамин (закрашенные квадраты), хинпирол (закрашенные круги), лизурид (закрашенные треугольники), бромокриптин (закрашенные ромбы), серотонин (пустые квадраты) и перголид (закрашенные перевернутые треугольники). Определяют кривую силы реакции на соответствующие дозы с применением рецепторов допамина D_2, она показана на фигуре 1A; (перголид - 0,21 нМ, допамин - 8,0 нМ, лизурид - 0,023 нМ, хинпирол - 3,3 нМ, бромокриптин - 0,43 нМ и серотонин - нет реакции). На фигуре 1B показана эффективность соединения против рецептора серотонина 5-HT2A; (допамин - нет реакции, хинпирол - 174 нМ, лизурид - 0,028 нМ, бромокриптин - 2,7 нМ, серотонин - 33 нМ и перголид - 0,22 нМ).

Так как эти лекарственные средства вводят в клинике для получения рецептора D2, представленные данные доказывают, что агонисты допамина прямого действия также являются агонистами рецептора 5Нт2А in vivo при введении в терапевтических дозах пациентам с БП.

Таблица 1
Активность допаминергических агентов, применяемых при БП, в качестве агонистов рецептора серотонина

Лекарственное средство	Допамин D2	Серотонин 2A	Серотонин 2C
Допамин	8,40+/-0,32	НД	НД
Серотонин	НД	7,73+/-0,04	7,29+/-0,10
Лизурид	11,00+/-0,36	10,65+/-0,10	7,61+/-0,13
Перголид	9,45+/-0,06	8,05+/-0,22	6,66+/-0,08
Бромокриптин	9,30+/-0,31	8,75+/-0,14	5,80+/-0,05
Ропинирол	8,19+/-0,58	6,85+/-0,77	НТ
Прамипексол	8,15+/-0,38	5,93+/-0,74	НТ
Апоморфин	6,24+/-0,11	НД	НД

Данные получены из исследования R-SAT. Как показано, все соединения обладают полной (>75%) относительной агонистической эффективностью. Данные представлены как значения $-\text{Log}(EC_{50}) \pm$ стандартное отклонение от трех до восьми отдельных определений. В этих исследованиях применяют VGV изоформу рецептора 5HT2C и короткую форму рецептора D_2. НД означает "нет действия", НТ означает "не тестировано".

Агонистическое действие таких антипаркинсонитических агентов на рецепторы 5HT3A/C человека имеет особенное значение для развития и лечения галлюцинаций у человека и психоза. То, что определенные природные и химические соединения могут вызывать галлюциногенные состояния у человека, явилось причиной подробного исследования механизма действия таких галлюциногенных или психотомиметических лекарственных средств. Эти исследования включают множество молекулярных действий таких классов лекарств по релевантности к их способности вызывать галлюцинации, особенно визуальные галлюцинации, у нормальных здоровых индивидуумов. Галлюциногены относятся к двум различным химическим классам, фенилэтаноламинам и замещенным триптаминам, где оба класса являются структурно-родственными серотонину. Во многих исследованиях in vitro с применением методик связывания радиолиганда, а также в функциональных фармакологических исследованиях неоднократно было продемонстрировано, что такие лекарственные средства являются мощными агонистами рецепторов 5Нт2А и 5HT2C (5). Более часто в исследованиях in vivo, в которых обычным добровольцам вводят галлюциноген MDMA (Экстази) и затем исследуют клиническую реакцию, а также при анатомических измерениях активации мозга с применением функциональных нейровизуальных методик, было продемонстрировано, что психометрическая и фармакологическая активность галлюциногенов может быть блокирована нейролептическими лекарственными средствами, а также соединением

кетансерином [6,7]. Эти лекарственные средства имеют общее молекулярное свойство - обратный агонизм к 5HT2A рецептору.

Пример 2 - Исследования обратного агониста

Как только вызванные лечением двигательные и нейропсихиатрические симптомы развиваются у пациентов с БП, для управления этими нарушениями существует несколько различных терапевтических вариантов. Стратегии лечения этих двух классов симптомов различны, но один из одинаково клинически эффективных, но плохо переносимых вариантов включает применением нейролептических лекарственных средств. Известно, что нейролептики обладают высоким сродством с подклассом рецепторов допамина D_2 допамином, и нейтральный антагонизм этих рецепторов лежит в основе терапевтической эффективности этих лекарственных средств при психозе человека. В дополнение к антагонизму к рецептору допамина D_2 эти агенты обладают широким спектром дополнительных мощных и фармакологически релевантных действий на многие другие подтипы моноаминергических рецепторов, включая рецепторы серотонина, адренергические, мускариновые и гистаминергические рецепторы. Среди таких молекулярных действий взаимодействие с рецептором 5HT2A представляет особенный интерес. Наличие у нейролептиков высокого сродства со многими подтипами рецепторов, включая рецепторы серотонина 2, было продемонстрировано с помощью методик связывания радиолиганда (8). Методики, применяемые для подтверждения этого, не позволяют определить природу взаимодействия между нейролептиком и данным рецептором. Например, методы не позволяют определить, имеет ли лекарственное средство положительное (агонист) или отрицательное (обратный агонист) неотделимое действие, или оно не оказывает неотделимого действия и функций как нейтральный антагонист. Недавно этот класс лекарственных средств был описан с применением функционального исследования, которое позволяет различать механическую природу взаимодействия лекарственное средство-мишень [9].

Этот подход открывает множество новых аспектов действия нейролептических лекарственных средств (см. патент США № 6358698). Подтверждено, что такие лекарственные средства как класс обладают мощным нейтральным антагонистическим действием на рецептор D_2. Также обнаружено, что практически все нейролептические лекарственные средства, за исключением замещенных бензамидов, обладают мощным отрицательным неотделимым действием (обратный агонизм) на 5Нт2А рецептор. Эти исследования позволили идентифицировать обратное агонистическое действие на 5HT2A рецептор как критический молекулярный компонент действия нейролептического лекарственного средства и позволили предположить, что соединения, которые являются селективными обратными агонистами 5Нт2А рецептора, могут обладать нейролептическим действием, даже при отсутствии действия на D_2 рецептор.

Ни один из старых типовых нейролептиков, представленных галоперидолом, не может вводиться пациенту с БП из-за тяжелого ухудшения двигательных функций. Недавнее развитие новых атипичных агентов, а именно тех, у которых понижена (но не совсем отсутствует) предрасположенность к вызываемым двигательным побочным эффектам, позволило предположить, что эти агенты могут применяться у пациентов с БП для контроля дискинезии и галлюцинаций. К сожалению, большинство таких агентов не переносятся пациентами с БП вторично, ухудшая двигательные функции [10]. Среди атипичных агентов только один, клозапин, является эффективным для лечения таких вызванных лечением побочных эффектов у пациентов с БП без неблагоприятного действия на двигательные функции. Как таковое, улучшенное понимание in vitro молекулярного профиля клозапина может предоставить критические факторы для создания новых агентов для таких, трудных в лечении, показаний.

Доказательства того, что клозапин переносится пациентами с БП, можно найти в исследованиях вызванного лечением психоза. Два тщательно разработанных, контролируемых с применением плацебо, клинических исследования двойного связывания показали, что клозапин эффективен у психотических пациентов с БП и не ухудшает

паркинсонизм в дозах 25-35 мг/день [11,12]. Также два открытых исследования клозапприна в дискинезиях, вызванных L-допа и апоморфином, с применением мечения, показали эффективность и переносимость низких доз клозапина, порядка 50-100 мг/день у таких пациентов [13,14]. Дозы, применяемые у таких пациентов с БП, намного ниже, чем типовые 600-900 мг/день дозы, применяемые для лечения рефракторной шизофрении. Соразмерно с такими пониженными дозами уровни клозапина в плазме у психотических пациентов с БП варьируются от 4,5 до 16,1 нг/мл (15). Они значительно ниже, чем средние уровни в сыворотке (250 нг/мл), которые существуют при терапевтической реакции у пациентов с рефракторной шизофренией.

Неудивительно, что вводимые низкие дозы клозапина и соразмерные уровни в плазме, получаемые при таких дозах, гораздо ниже тех, которые необходимы для заполнения рецептора D2, что дает механистическое понимание того, почему эти дозы переносятся такими пациентами относительно двигательных функций. (Исследования с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) у шизофренических пациентов позволили определить устойчивые концентрации клозапина в плазме, которые требуются для получения высокого заполнения рецепторов допамина D2 полосатого тела). Эти данные также подтверждают, что эффективность при дискинезии и психозе опосредована одной или более не D2 рецепторными мишенями этих лекарственных средств. Так как неоднократно показано, что порядок эффективности рецепторов, определенный в фармакологических исследованиях in vitro, является надежным прогнозом действия рецептора in vivo, места рецепторов, на которые клозапин оказывает более эффективное воздействие, чем на рецепторы D2, могут быть спрогнозированы как потенциальные медиаторы его клинической эффективности при таких показаниях. Подробное функциональное профилирование клозапина по отношению к 30 известным подтипам моноаминергических рецепторов позволило идентифицировать только пять мест с более высоким сродством, чем у рецептора допамина D_2, гистамин H_1, мускариновый m1 и m4 и рецепторы серотонина 2A, 2B и 6.

В таблице 2 представлена абсолютная и относительная эффективность клозапина по отношению к некоторым из таких мишеней моноаминовых рецепторов, определенная физиологически прогнозируемым in vitro исследованием R-SAT. Данные позволяют предположить, что при клиническом дозировании и уровнях клозапина в плазме, полученных при БП, преимущественно заполнены два места рецепторов, гистамин H1 и 5Нт2А рецепторы.

Наоборот, уровни в плазме, достигаемые при 50 мг/день клозапина, дают полное заполнение кортикальных 5HT2A рецепторов, и экстраполяция на уровни в плазме, полученные у пациентов с БП, лечимых от психоза, позволяет предположить практически полное заполнение 5HT2A рецепторов при таких дозах [16]. В то время как центральное заполнение 5HT2A рецепторов в сочетании с отрицательной неотделимой активностью может опосредовать эффективность при таких состояниях, центральное заполнение рецепторов гистамина H_1 приводит к седации, эффекту, который наблюдается у большинства пациентов с БП, лечимых низкими дозами клозапина. Взятые вместе эти данные позволяют предположить, что клозапин действует в первую очередь как обратный агонист 5Нт2А рецептора при подобных клинических данных.

Таблица 2

Антагонистическое и обратное агонистическое действие клозапина на моноаминовые рецепторы

	D_2	5HT2A	5HT2B	5HT2C	H_1
Соотношение клозапина к D_2	72+/-56	6,4+/-1,0	20+/-9	250+/-60	0,40+/-0,07
		11	3,6	0,3	180

Данные взяты из (9) и представлены как значения Ki для рецептора D_2, определенного как конкурирующий антагонист, и значения EC_{50} для оставшихся рецепторов, определенных как обратные агонисты, в наномолях $\pm$ стандартное отклонение для трех-восьми отдельных определений.

Фармакологические доказательства поведения

Тартрат соединения N-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(4-фторфенилметил)-N'-(4-(2-метилпропилокси)фенилметил)карбамида (соединение формулы (I)) является мощным селективным перорально биодоступным обратным агонистом рецептора 5HT2A. Соединение формулы (I) также обладает меньшим действием как обратный агонист рецептора 5-HT2C и не имеет неотделимого действия на оставшиеся подтипы моноаминергических рецепторов. Наиболее примечательно, что соединение формулы (I) не оказывает действие на подтипы рецептора допамина (см. заявку на патент США № 09/800096). Обширное фармакологическое профилирование поведения этого агента, включая предклинические модели действия нейролептика и противодисикнезийного лекарственного средства, поддерживают терапевтическое применение соединения формулы (I) при болезни Паркинсона и связанных с ней нейродегенеративных заболеваний человека.

Пример 3 - исследования на животных

Для определения потенциального in vivo нейролептического действия соединение формулы (I) изучают на животной модели, которая позволяет спрогнозировать действие на человека. Соединение формулы (I) ослабляет гиперактивность, вызванную не конкурентным антагонистом N-метил-d-аспартата (NMDA) МК-801 (дизоцилпином), в минимально эффективной дозе 1 мг/кг подкожно (фигура 2A) и 10 мг/кг перорально (фигура 2B). Соединение формулы (I) также снижает спонтанное перемещение при 3 мг/кг и более высоких подкожных дозах (фигура 2A) и при пероральных дозах от 10 до 100 мг/кг (фигура 2B). На фигурах 2A и 2B звездочки означают статистическую значимость ($p<0,05$) по сравнению с соответствующим контролем. Ингибирование МК-801 является свойством, характерным для большинства атипичных нейролептиков, и после внутрибрюшинного введения соединение формулы (I) смягчает гиперактивность, вызванную МК-801, в дозе 1 мг/кг подобно атипичному нейролептику клозапину.

Пример 4 - исследования на приматах

Для определения потенциального in vivo антидискинезийного действия соединение формулы (I) изучают на животной модели, которая позволяет спрогнозировать действие на человека. Применение 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропирилидина (MPTP) для развития паркинсонизма у обезьян в сочетании с пролонгированным введением L-допа вызывает тяжелую дискинезию. Соединение формулы (I) при введении подкожно приматам с дискинезией значительно уменьшает вызванную L-допа дискинезию в зависимости от дозы, что определено снижением видимых дискинезийных движений, рассчитанных как процент к движениям у животных, которым введено плацебо (фигура 3).

Пример 5 - лечение болезни Паркинсона антагонистом 5HT2A/C серотонина

Данный пример показывает, что блокада 5HT2A/C рецепторов соединением формулы (I) у пациентов с паркинсонизмом снижает связанную с леводопой дискинезию и колебания двигательных реакций. Кроме того, соединение формулы (I) является безопасным и переносимым в эффективных дозах и усиливает положительное действие леводопы на симптомы паркинсонизма.

Соединение формулы (I) вводят перорально в группе из 21 пациента с паркинсонизмом в двойном слепом исследовании с контролем плацебо, длящемся приблизительно 5 недель. Применяют несбалансированное увеличение дозы в параллельных группах, которое включает исходное введение плацебо с последующей случайной (активной) фазой введения соединения формулы (I) или плацебо. Соединение формулы (I) вводят один раз в день в течение четырех недель, увеличивая дозу один раз в неделю, оценку проводят на первый день после каждого увеличения дозы.

Исследование проводят амбулаторно. Исследования действия соединения формулы (I) на двигательную реакцию на леводопу проводят согласно стандартам Experimental Terapeutics Branch (ETB), которые предлагают применение инфузии допаминомиметиков в стационарном состоянии для максимизации надежности получения данных, а также определения половины периода антипаркинсонической эффективности.

Пациенты, участвующие в исследовании, имеют определенные характеристики. Возраст

пациентов составляет от 30 до 80 лет, включительно. Пациентам диагностирована идиопатическая болезнь Паркинсона на основании характерной клинической истории и неврологических исследований. Пациенты имеют относительно развитые симптомы болезни с осложнениями двигательных реакций, вызванными леводопой, включая дискинезию при пиковых дозах и колебания.

Размер образца рассчитывают для первичной границы: исследования движения в Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), часть III. Размер образца 17 обеспечивает 70% возможность определения прогнозированных различий, 40% снижение, при стандартизированном эффективном размере 1, с применением двухстороннего t-критерия с разрядностью 0,05. Это позволяет сравнить антидискинезийное действие соединения формулы (I) с действием амантадина (как показано в предыдущих исследованиях ETB), и линейную зависимость доза-реакция соединения формулы (I). На фазе 2 исследования применяют двухстороннюю альфа при разрядности 0,05. В группу плацебо добавляют четырех пациентов, всего в исследование вовлечен 21 пациент.

Для пациентов определяют оптимальную скорость инфузии леводопы (определение дозы) как только все запрещенные препараты отменены в течение, по крайней мере, четырех недель. Если для пациента известна внутривенная доза леводопы, оптимизированная в течение последних трех недель, такая доза может применяться для исследования.

Внутривенную инфузию леводопы проводят стационарным пациентам. За одни сутки до начала инфузии отменяют обычное антипаркинсоническое лечение (леводопа к 12 часам утра, агонисты допамина к 6 часам вечера). Во время первого и второго дня определения оптимальной скорости, до начала инфузии леводопы определяют два основных значения UPDRS. Сначала "оптимальную" скорость инфузии леводопы осторожно титруют для каждого пациента для определения минимальной дозы, необходимой для получения стабильного состояния "действия", характеризуемого "оптимальным" снижением признаков паркинсонизма и мягкой, но пропорциональной, дискинезией (по сравнению с обычным состоянием "действия" пациента). Тяжесть дискинезии сравнима с той, которая возникает у каждого пациента при обычном лечении. Леводопу вводят с помощью внутривенного катетера. Исходная скорость инфузии леводопы не превышает 80 мг/час. Следующие скорости инфузии могут быть постепенно увеличены до получения оптимальной скорости, вплоть до максимального значения 2 мг/кг/час.

Инфузия леводопы обычно длится вплоть до 8 часов, но может продолжаться непрерывно в течение нескольких дней или может быть повторена в другие дни для достижения надежной оценки двигательных функций. Ингибитор периферийной декарбоксилазы карбидопу (50 мг, дают каждые 3 часа) вводят перорально за, по крайней мере, один час до внутривенного введения леводопы, и введение продолжают до тех пор, пока не закончится действие леводопы. После определения исходной "оптимальной" скорости инфузии леводопы все последующие инфузии дают на основе предварительно определенной "оптимальной скорости", так как внутривенная композиция леводопы не является коммерчески доступной с США, его вводят под ETB IND 22,663.

Пациентам вводят дозу согласно таблице 3:

Таблица 3

Группа пациентов	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 5
I	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо	Плацебо
II	Плацебо	30 мг соединения (I)	70 мг соединения (I)	150 мг соединения (I)	300 мг соединения (I)

Пациентам дают увеличивающиеся дозы согласно представленной схеме до 5 недели или до достижения максимальной переносимой дозы.

В течение исследования у пациентов еженедельно определяют безопасность лекарственного средства и переносимость во время их нахождения в стационаре и в течение двух недель после лечения при амбулаторных визитах. Во время нахождения в стационаре пациент остается под тщательным медицинским наблюдением терапевтов и

медицинских сестер. Если в любой момент периода лечения терапевт определит, что пациент не переносит даваемую дозу, считается, что пациент достиг максимальной переносимой дозы и не будет принимать дополнительные дозы соединения формулы (I). Пациентам предлагается контактировать с персоналом между амбулаторными посещениями, если у них возникнут какие-либо побочные эффекты.

Пациенты обследуются в больнице и их не выписывают до тех пор, пока не пропадут все значительные побочные эффекты. Оценка безопасности, которую проводят во время исследования, включает неблагоприятные ощущения, существенные видимые признаки, стандартный мониторинг безопасности и сердечный мониторинг.

Пациенты в группе II демонстрируют снижение связанной с леводопой дискинезии и колебания двигательной реакции. Пациенты в группе II переносят соединение формулы (I) во всех вводимых дозах. Терапия соединением формулы (I) также усиливает положительное действие леводопы на симптомы паркинсонизма.

Пример 6 - исследование R-SAT

Функциональное исследование рецептора Receptor Selection and Amplification Technology (R-SAT) применяют для изучения активности соединения формулы (I) как обратного агониста 5HT2A рецептора. Соединение формулы (I) демонстрирует значительную мощность (pIC50 9,1) и высокую эффективность (98%) к рецепторам 5HT2A.

Пример 7 - изучение нейролептического действия

Для определения потенциального in vivo нейролептического действия соединение формулы (I) изучают на животной модели, которая позволяет спрогнозировать действие против положительных симптомов у человека (фигура 4). На фигуре 4 ACP относится к соединению формулы (I). Соединение формулы (I) не снижает гиперактивность, вызванную 3,0 мг/кг внутрибрюшинно непрямого агониста допамина d-амфетамина при введении мышам в чистом виде в дозе от 10,0 мг/кг перорально и ниже. Как и предполагалось, галоперидол, в зависимости от дозы, снижает гиперактивность, вызванную амфетамином, при минимальном значимом эффекте при 0,1 мг/кг подкожно. Если дозу соединения формулы (I) 10,0 мг/кг перорально вводят в сочетании с различными подкожными дозами галоперидола, минимально значимая доза галоперидола снижается до 0,03 мг/кг. При этом сочетании гиперактивность, вызванная амфетамином, практически исчезает. Таким образом, неактивная доза соединения формулы (I), объединенная с неактивной дозой галоперидола, дает полное исчезновение гиперактивности, вызванной амфетамином. Это предполагает, что нейролептическое действие галоперидола может быть значительно улучшено при объединении с соединением формулы (I). Так же важно, что если соединение формулы (I) объединить с галоперидолом, доза галоперидола может быть снижена без потери эффективности. Предполагается, что это улучшит предел безопасности при клиническом применении галоперидола при нейропсихиатрических заболеваниях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Everett, G., M., and Borcherding, J., W. (1970) L-dopa: effect on concentration of dopamine, norepinephrine and serotonin in brains of mice. *Nature,* **168:** 849-850.

2. Butcher, L., Engel, J., and Fuxe, K. (1970) L-dopa induced changes in central monoamine neurons after peripheral decarboxylase inhibition. *J. Pharm. Pharmac,* **22:** 313-316.

3. NG, K., Y., Chase, T., N., Colburn, R., W., and Kopin, I., J. (1970) L-dopa induced release of cerebral monoamines. *Science,* 170**:** 76-77.

4. Birkmayer, W., Danielczyk, W., Neumayer, E., and Riederer, P. (1974) Nucleus Ruber and L-dopa Pstchosis: Biochemical Post mortem findings. *Journal of Neural Transmission,* **35:** 93-116.

5. Sadzot, B., Baraban, J., M., Glennon, R., A., Lyon, R., A., Leonhardt, S., Jan, C, R., and Tietler, M. (1989) Hallucinogenic drug interactions at human brain 5-HT2 receptors; implications for treating LSD-induced hallucinogenesis. *Psychopharmacology,* 98(4): 495-499.

6. Liechti, M., E., Geyer, M., A., Hell, D., and Vollenwieder, F., X. (2001)

Effects of MDMA(ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, haloperidol, or ketanserin., *Neuropsychopharmacology,* **24(3):** 240-252.

7. Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., Liechti, M., E., and Vollenweider, F., X. (2000) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H(2)(15)O]-PET in healthy humans., *Neuropsychopharmacology,* 23(4): 388-395.

8. Leysen, J., E., Niemegeers, C, J., Tollenaraere, J., P., and Laduron, P., M. (1978) Serotonergic component of neuroleptic receptors. *Nature (Lond)* **272:** 168-171.

9. Weiner, D., M., Burstein, E., S., Nash, N., Croston, G., E., Currier, E., A., Vanover, K., E., Harvey, S., C, Donohue, E., Hansen, H., C, Andersson, C, M., Spalding, T., A., Gibson, D., F., Krebs-Thomson, K., Powell, S., B., Geyer, M., A., Hacksell, U., and Brann, M., R. (2001) 5-hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonists as antipsychotics. *J Pharmacol Exp Ther.,* 299(1): 268-76.

10. Friedman, J., H., and Factor, S., A. (2000) Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov. Disord,* 15(2): 201-211.

11. The Parkinson Study Group (1999) Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *New Eng. J. Med.,* **340(10):** 757-763.

12. The French Clozapine Study Group (1999) Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet,* 353: 2041-2042.

13. Bennett, J., P., Landow, E., R., and Shuh, L., A. (1993) Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's Disease. II Increasing daily clozapine doses suppress dyskinesias and improve parkinsonism symptoms. *Neurology,* 43: 1551-1555.

14. Durif, F., Vidailhet, M., Assal, F., Roche, C, Bonnet, A., M., and Agid, Y. (1997) Low-dose clozapine improves dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology,* 48: 658-662.

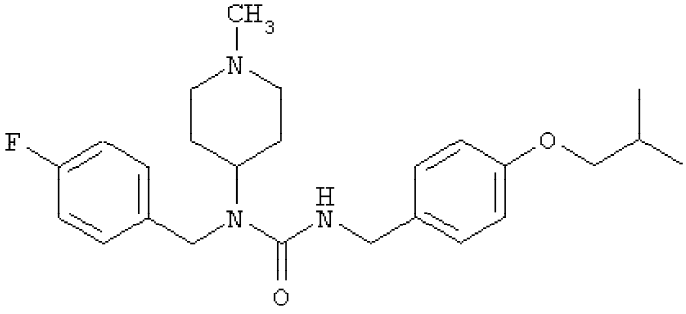
15. Meltzer, H., Y., Kennedy, J., Dai, J., Parsa, M., and Riley, D. (1995) Plasma clozapine levels and the treatment of L-DOPA-induced psychosis in Parkinson's disease. A high potency effect of clozapine. *Neuropsychopharmacology,* **12(1):** 39-45.

16. Nordstrom, A., L., Farde, L., and Halldin, C. (1993) High 5-HT2 receptor occupancy in clozapine treated patients as demonstrated by PET. *Psychopharmacology,* **110(3):** 365-367.

17. Bibbiani, F., Oh, F., D., and Chase, T., C. (2001) Serotonin 5-HT1A agonist improves motor complications in rodent and primate parkinsonian models. *Neurology,* 57: 1829-1834.

Формула изобретения

1. Композиция, обладающая активностью обратного агониста серотониновых рецепторов, содержащая соединение формулы (I)



(I)

или его тартратную соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

2. Композиция по п.1, также содержащая дополнительный терапевтический агент.

3. Композиция по п.2, в которой дополнительный терапевтический агент выбирают из леводопы (SINEMET™, SINEMET-CR™), бромокриптина (PARLODEL™), перголида

(PERMAX™), сульфата эфенедрина (EPHEDRINE™), пемолина (CYLERT™), мазиндола (SANOREX™), d,l-α-метилфенетиламина (ADDERALL™), метилфенидата (RITALIN™), прамипексола (MIRAPEX™), модафинила (PROVIGIL™) и ропинирола (REQUIP™).

4. Композиция по п.2, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой антидискинезийный агент.

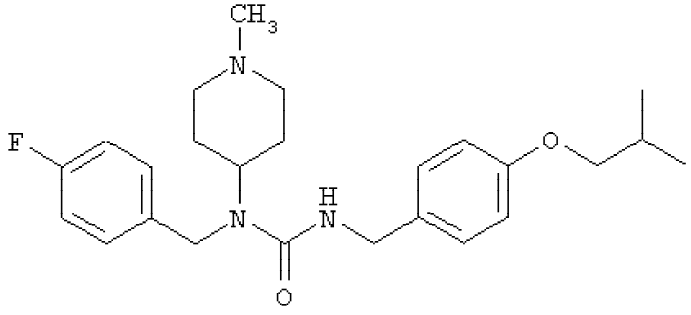
5. Композиция по п.2, в которой дополнительный терапевтический агент является антидискинезийным агентом, выбранным из группы, включающей баклофен (Lioresal™), токсин ботулина (Botox™), клоназепам (Klonopin™) и диазепам (Valium™).

6. Композиция по п.2, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой антидистонийный, антимиоклонический или антитреморный агент, выбранный из группы, включающей баклофен (LIORESAL™), токсин ботулина (BOTOX™), клоназепам (KLONOPIN™) и диазепам (VALIUM™).

7. Композиция по п.2, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой нейролептик с антагонизмом к допаминергическому рецептору.

8. Композиция по п.2, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой нейролептик, выбранный из группы, включающей хлорпромазин (THORAZINE™), галоперидол (HALDOL™), молиндон (MOBAN™), тиоридазин (MELLARIL™), фенотиазин, бутирофенон, дифенилбутилпиперинд (пимозид), тиоксантины (флуфентиксол), замещенные бензамиды (сульпирид), сертиндол, амисульприд, зипразидон, арипипразол, клозапин, оланзапин, рисперидон и их активные метаболиты (N-десметилклозапин, N-десметилоланзапин, 9-OH-рисперидон).

9. Соединение, имеющее структуру формулы (I)



(I)

или его тартратная соль.

10. Способ ингибирования активации моноаминового рецептора, предусматривающий контактирование моноаминового рецептора или системы, содержащей моноаминовый рецептор, с таким количеством соединения формулы (I), которое является эффективным для ингибирования активации моноаминового рецептора.

11. Способ по п.10, в котором активация происходит с помощью агонистического агента.

12. Способ по п.10, в котором моноаминовым рецептором является рецептор серотонина.

13. Обратный агонист, представляющий собой соединение формулы (I), селективный к рецептору серотонина в комбинации с агентом, который повышает допаминергическое действие, предназначенные для терапии.

14. Комбинация по п.13, в которой обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором или 5HT2C рецептором.

15. Соединение формулы (I), предназначенное для терапии нейропсихиатрического заболевания.

16. Соединение формулы (I) в комбинации с агентом, повышающим допаминергическое действие, предназначенные для терапии.

17. Применение обратного агониста, селективного к рецептору серотонина, где обратный агонист представляет собой соединение формулы (I), в комбинации с агентом,

который повышает допаминергическое действие, для получения лекарственного средства для лечения нейродегенеративного заболевания.

18. Применение по п.17, где нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, включающей болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спинально-церебеллярную атрофию, синдром Туретта, атаксию Фридриха, болезнь Мачадо-Джозефа, деменцию Леви, дистонию, прогрессирующую деменцию, прогрессирующий супрануклеарный паралич или лобно-височную деменцию.

19. Применение по п.17, где обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором или 5HT2C рецептором.

20. Обратный агонист, представляющий собой соединение формулы (I), селективный к рецептору серотонина, в комбинации с антидискинезийным агентом, предназначенные для терапии.

21. Комбинация по п.20, в которой обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором или 5HT2C рецептором.

22. Соединение формулы (I) в комбинации с антидискинезийным агентом, предназначенные для терапии.

23. Антидискинезийный агент в комбинации с обратным агонистом, представляющим собой соединение формулы (I), селективным к рецептору серотонина, предназначенные для применения в лечении дискинезии, связанной с допаминергической терапией.

24. Комбинация по п.23, где обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором и 5HT2C рецептором.

25. Обратный агонист, представляющий собой соединение формулы (I), селективный к рецептору серотонина, в комбинации с антидистоническим, антимиоклональным или антитреморным агентом, предназначенные для терапии.

26. Комбинация по п.25, где обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором или 5HT2C рецептором.

27. Соединение формулы (I), в комбинации с антидистоническим, антимиоклональным или антитреморным агентом, предназначенные для терапии.

28. Применение обратного агониста, селективного к рецептору серотонина, представляющего собой соединение формулы (I), в комбинации с антидистоническим, антимиоклональным или антитреморным агентом, для получения лекарственного средства для лечения дистонии, миоклонуса или тремора, связанных с допаминергической терапией.

29. Применение по п.28, где обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором и 5HT2C рецептором.

30. Обратный агонист, представляющий собой соединение формулы (I), селективный к рецептору серотонина, в комбинации с нейролептическим агентом, предназначенные для терапии.

31. Комбинация по п.30, где обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором или 5HT2C рецептором.

32. Соединение формулы (I), в комбинации с нейролептическим агентом, предназначенные для терапии.

33. Применение обратного агониста, селективного к рецептору серотонина, где обратный агонист представляет собой соединение формулы (I), в комбинации с нейролептическим агентом, для получения лекарственного средства для лечения психоза, связанного с допаминергической терапией.

34. Применение по п.33, где обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором и 5HT2C рецептором.

35. Применение по п.33, где пациент страдает нейродегенеративным заболеванием, которое выбирают из группы, включающей болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, спинально-церебеллярную атрофию, синдром Туретта, атаксию Фридриха, болезнь Мачадо-Джозефа, деменцию Леви, дистонию, прогрессирующий супрануклеарный паралич или лобно-височную деменцию.

36. Применение обратного агониста, селективного к рецептору серотонина, где

обратный агонист представляет собой соединение формулы (I), в комбинации с нейролептическим агентом, для получения лекарственного средства для лечения нейропсихиатрического заболевания.

37. Применение по п.36, где нейропсихиатрическое заболевание выбирают из группы, включающей шизофрению, шизоаффективные нарушения, манию, нарушения поведения, связанные со слабоумием и психотической депрессией.

38. Применение по п.36, где обратный агонист связывается с 5HT2A рецептором или 5HT2C рецептором.

39. Применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для ингибирования активности моноаминового рецептора.

40. Применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для ингибирования активации моноаминового рецептора.

41. Применение по п.40, где активация происходит с помощью агонистического агента.

42. Применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с моноаминовым рецептором.

43. Применение по п.42, где болезненное состояние выбирают из группы, включающей шизофрению, психоз, мигрень, гипертензию, тромбоз, спазм сосудов, ишемию, депрессию, тревогу, нарушения сна и нарушения аппетита.

44. Применение по любому из пп.39, 40 или 42, где моноаминовым рецептором является рецептор серотонина.

45. Применение по любому из пп.39, 40 или 42, где рецептор серотонина принадлежит к подклассу 5-HT2A.

46. Применение по любому из пп.39, 40 или 42, где рецептор серотонина находится в центральной нервной системе.

47. Применение по любому из пп.39, 40 или 42, где рецептор серотонина находится в периферической нервной системе.

48. Применение по любому из пп.39, 40 или 42, где рецептор серотонина находится в клетках крови или тромбоцитах.

49. Применение по любому из пп.39, 40 или 42, где рецептор серотонина мутирован или модифицирован.

50. Применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения шизофрении.

51. Применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения мигрени.

52. Применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения психоза.

53. Применение соединения формулы (I) для идентификации генетического полиморфизма, предрасполагающего пациента к реакции на соединение формулы (I), где введение соединения чувствительному к нему пациенту обеспечивает облегчение болезненного состояния, связанного с моноаминовым рецептором.

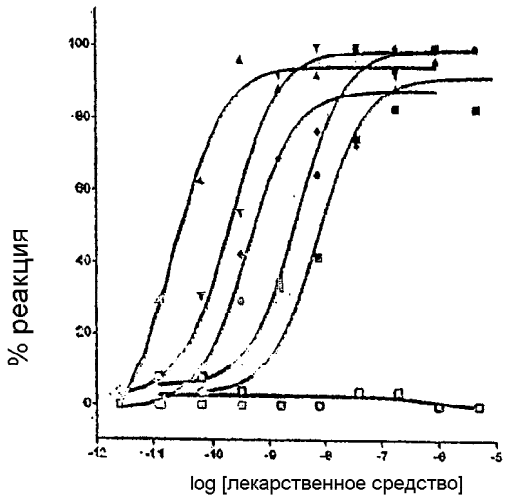
54. Применение по п.53, где облегчение болезненного состояния связано с классом 5-HT или подклассом 5-HT2A моноаминергических рецепторов.

Приоритет по пунктам:

16.01.2003 - пп.1-7, 9-36, 38-42, 44-47, 50, 52.

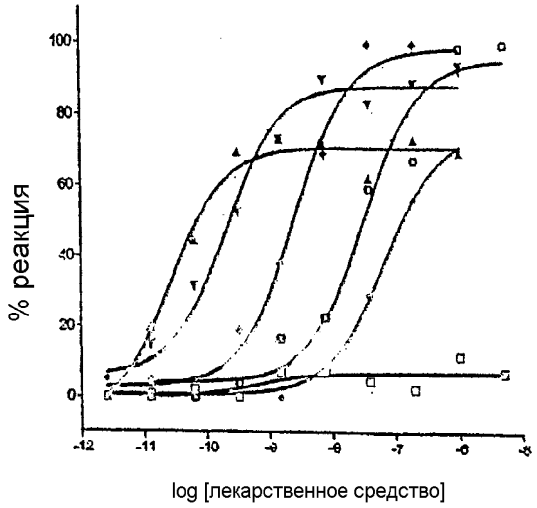
17.06.2003 - пп.8, 37, 43, 54.

Рецептор допамина D_2

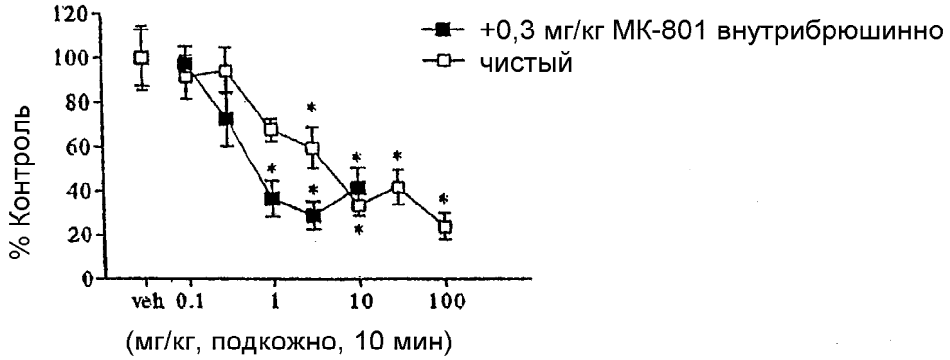


ФИГ.1А

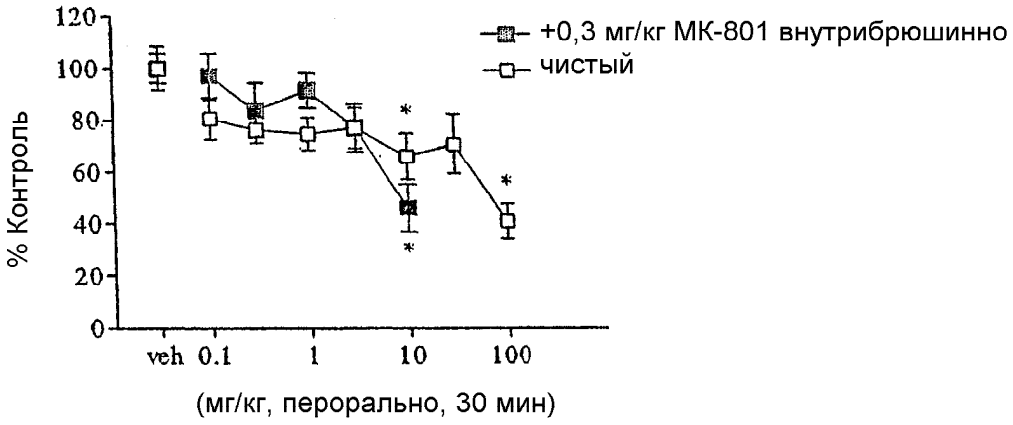
Рецептор серотонина 2А



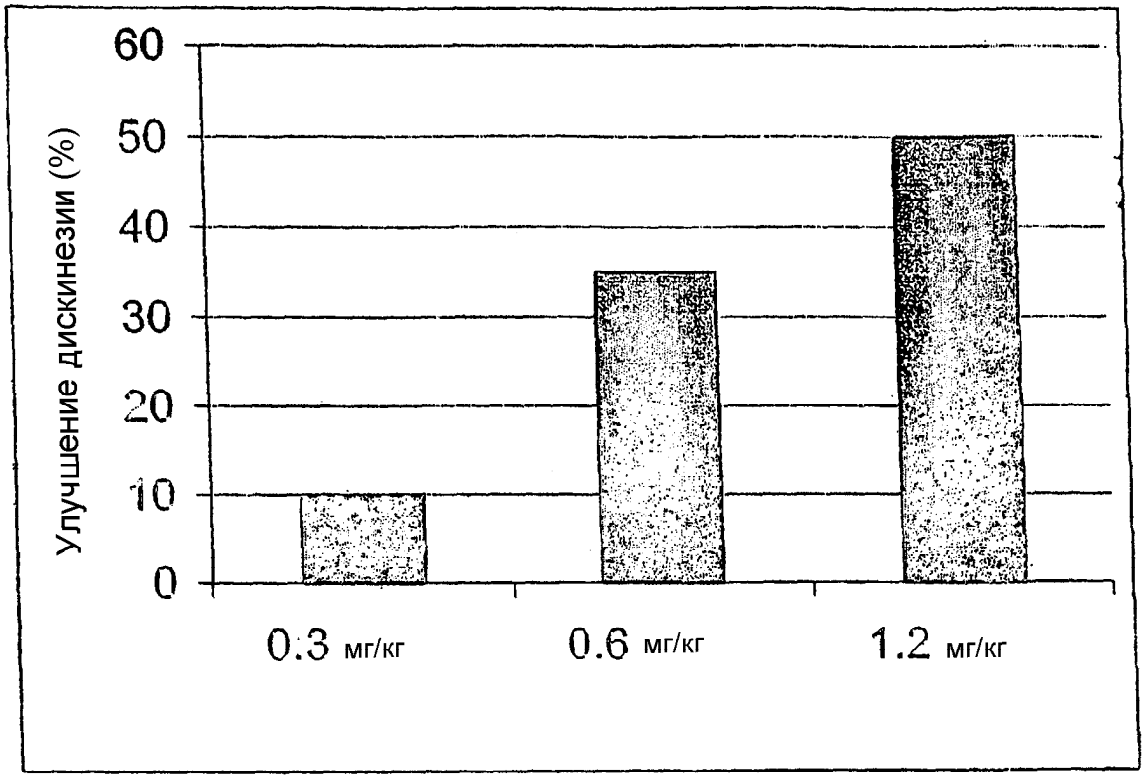
ФИГ. 1В



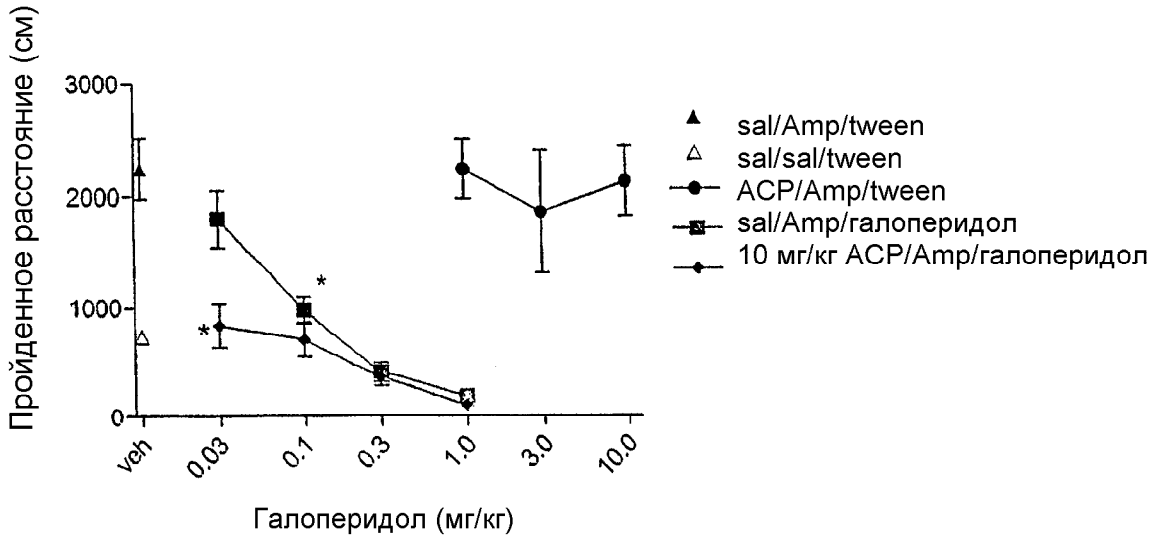
ФИГ. 2А



ФИГ.2В



ФИГ.3



ФИГ.4