

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044084**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/498* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) Номер заявки
201891930

(22) Дата подачи заявки
2017.03.09

**(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТАГОНИСТОВ
ОРЕКСИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ-2**

(31) 62/306,487

(56) US-A1-20140171430
US-A1-20060241102
US-A1-20050176680
US-A1-20060258672
US-A1-20110152235

(32) 2016.03.10

(33) US

(43) 2019.02.28

(86) PCT/US2017/021565

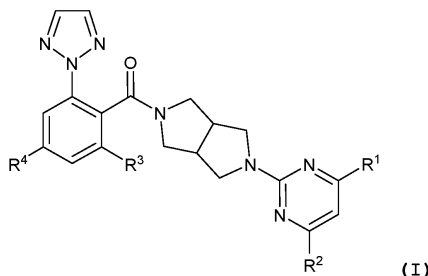
(87) WO 2017/156266 2017.09.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
**Кент Джастин М., Древетс Уэйн С.
(US), Де Бур Петер (BE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения субъекта, страдающего депрессией, включающим в себя введение субъекту, требующему такого лечения, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, причем R¹-R⁴ определены в настоящем документе.



044084 B1

044084 B1

Область техники

Настоящее описание относится, помимо прочего, к способам лечения депрессии.

Предпосылки создания изобретения

Орексины (также известные как гипокретины) представляют собой нейропептиды, экспрессируемые нейронами перифорникальной области, дорзомедиального гипоталамуса и латерального гипоталамуса (de Lecea et al., 1998; Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 322-327; Sakaurai et al., 1998, Cell 92, 573-585). Орексинергические нейроны дают проекции во многие области мозга, включая другие гипоталамические ядра, срединный паравентрикулярный таламус, ядра ствола мозга, вентральную тегментальную область и оболочку прилежащего ядра. (Peuron et al., 1998, J. Neurosci. 18, 9996-10016) Орексиновые нейропептиды, относящиеся либо к орексину-А, либо к орексину-В, связываются с рецепторами, имеющими семь трансмембранных доменов и сопряженными с G-белками, которые называются орексиновый рецептор-1 (OX1R) и орексиновый рецептор-2 (OX2R) (de Lecea et al., 1998; Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 322-327; Sakaurai et al., 1998, Cell 92, 573-585). Тогда как орексин-А не является селективным по отношению к OX1R и OX2R, орексин-В демонстрирует более высокую аффинность к OX2R (Sakaurai et al., 1998, Cell 92, 573-585). Антагонисты орексиновых рецепторов классифицируются как одорецепторные антагонисты (SORA) или двухрецепторные антагонисты (DORA).

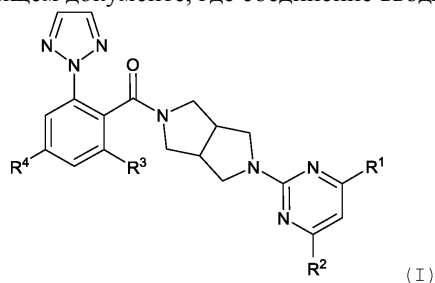
Гипоталамические орексиновые нейроны, экспрессирующие разряд во время активного бодрствования, практически неактивны в фазе сна с медленными движениями глаз и демонстрируют эпизодические разряды в фазе сна с быстрыми движениями глаз (Lee, 2005, J. Neuroscience 25(8): 6716-6720; Takahashi, 2008, Neuroscience, 153: 860-870). Такой характер активности подтверждает представление о том, что орексины являются мощными эндогенными пептидами, способствующими активации (бодрствованию). В исследованиях с использованием записи активности отдельных нейронов также показано, что OX-содержащие нейроны предпочтительно активируются при поисковом кормовом поведении с вознаграждением (Hassani et al., 2016, J Neuroscience 36(5): 1747-1757). Однако предполагается, что орексины также играют роль в чрезмерной активации (например, в сверхнастороженности, тревоге, соматическом напряжении, возбуждении и/или чрезмерных размышлениях), которая наблюдается в подмножествах пациентов с расстройствами настроения. На данный момент считается, что собственная антидепрессантная активность селективного антагониста OXR2 не была клинически исследована.

Как известно в данной области, клинически значимое улучшение симптомов депрессии у субъектов с диагностированным большим депрессивным расстройством (MDD) может занимать 4-6 недель после начала лечения доступными в настоящее время антидепрессантами. Следовательно, не ожидается, что субъекты с MDD получают полезный эффект от более коротких периодов терапии антидепрессантами, в особенности 2 недели или менее. Таким образом, сохраняется актуальная медицинская потребность в обеспечении эффективного лечения депрессии.

Изложение сущности изобретения

Общее описание и представленное ниже подробное описание служат только для примера и разъяснения и не ограничивают описание, как определено в приложенной формуле изобретения. Другие аспекты настоящего описания станут очевидны специалистам в данной области техники в контексте подробного описания, как представлено в настоящем документе.

В одном аспекте предложены способы лечения субъекта, страдающего депрессией или имеющего диагностированную депрессию. Эти способы включают в себя введение субъекту, требующему такого лечения, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, причем R^1 - R^4 определены в настоящем документе, где соединение вводят ночью и перед сном.



В другом аспекте субъект, получавший лечение в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, не страдает бессонницей или не имеет диагностированной бессонницы.

В дополнительном аспекте соединение формулы (I) вводят ночью в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

Краткое описание графических материалов

Настоящее описание будет более понятно со ссылкой на приведенное ниже подробное описание в сочетании с прилагаемыми фигурами и примерами, которые являются частью настоящего описания. Следует понимать, что настоящее описание не ограничено конкретными устройствами, способами, вариантами применения, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в настоящем документе, и что используемая в настоящем документе терминология имеет своей целью описание конкретных вариантов осуществления исключительно в качестве примера и не призвана ограничивать заявленное изобретение. Кроме того, как используется в настоящем описании и приложенной формуле изобретения, формы единственного числа включают в себя ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает в себя, по меньшей мере, это конкретное значение, если контекст явным образом не указывает на иное. Когда выражается диапазон значений, другой вариант осуществления включает в себя интервал от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Аналогично, когда значения указаны как приблизительные с использованием предваряющего слова "приблизительно", следует понимать, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. Все диапазоны являются включающими и комбинируемыми.

Предшествующее изложение сущности изобретения, а также последующее подробное описание будут более понятны при рассмотрении вместе с прилагаемыми фигурами.

На фиг. 1-2 представлены профили средней концентрации в плазме в зависимости от времени для составов [5(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанона (соединение А).

На фиг. 3-8 представлены составные профили концентрации в плазме в зависимости от времени для составов соединения А.

На фиг. 9-11 представлены отдельные и средние фармакокинетические параметры в плазме в зависимости от типа лечения для составов соединения А.

На фиг. 12 представлен линейный график зависимости времени сна (в мин) от выключения света до 10 мин сна от изменения в день 10/11 относительно исходного уровня.

На фиг. 13 представлен линейный график зависимости общего времени сна (в мин) от изменения в день 10/11 относительно исходного уровня.

На фиг. 14 представлен линейный график зависимости изменения латентности наступления устойчивого сна (LPS) при оценке по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D₆) относительно исходного уровня в день 10/11 от изменения оценки HAM-D₆ относительно исходного уровня в день 11.

На фиг. 15 представлен линейный график зависимости изменения общего времени сна (TST) при оценке по HAM-D₆ относительно исходного уровня в день 10/11 от изменения оценки HAM-D₆ относительно исходного уровня в день 11.

На фиг. 16 представлена схема технологического процесса, связанного с получением таблеток, используемых в настоящем изобретении.

Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

I. Определения.

Термин "депрессия" включает в себя большое депрессивное расстройство, персистирующее депрессивное расстройство, депрессию, связанную с биполярным расстройством (т.е. биполярную депрессию), сезонное аффективное расстройство, психотическую депрессию, послеродовую депрессию, предметную дисфорическое расстройство, ситуационную депрессию, ангедонию, меланхолию, депрессию среднего возраста, депрессию пожилого возраста, депрессию, обусловленную идентифицируемыми стрессовыми факторами, резистентную к лечению депрессию или их комбинации. В определенных вариантах осуществления депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство. В других вариантах осуществления большое депрессивное расстройство сопровождается характеристиками меланхолии или тревожным расстройством.

Способы, описанные в настоящем документе, используются при лечении основных (или психических) симптомов депрессии. К этим симптомам относятся депрессивное настроение, потеря интереса или удовольствия практически от любой деятельности.

Термин "бессонница" относится к диагнозу, установленному с использованием критериев, входящих в Руководство по диагностике и статистике психических заболеваний (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), пятое издание, выпущенное American Psychiatric Association (DSM-V), а также в третье издание Международной классификации расстройств сна (ICSD-3), выпущенной Всемирной организацией здравоохранения. В некоторых вариантах осуществления термин "бессонница" включает в себя трудности с наступлением или поддержанием сна, слишком ранние просыпания и слишком поздние засыпания и/или недополучение восстанавливающего сна, при которых трудности со сном приводят к каким-либо нарушениям в дневное время.

Некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не уточняются при помощи термина "около". Понятно, что, независимо от того, используется ли термин "около" явным образом или нет, предполагается, что каждое приведенное в настоящем документе численное значение относится к фактическому данному значению, а также предполагается, что оно относится к приближению к

такому данному значению, которое может в разумной мере оценить обычный специалист в данной области, включая приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или измерения для такого данного значения.

В настоящем документе, если не указано иное, термины "лечащий", "лечение" и т.п. включают в себя ведение субъекта или пациента (предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека) и уход за ним с целью борьбы с заболеванием, патологическим состоянием или расстройством и включают в себя введение соединения, описанного в настоящем документе, для предотвращения возникновения симптомов или осложнений, ослабления симптомов или осложнений, или устранения заболевания, патологического состояния или расстройства. Аналогичным образом, термин "лечение" используется для охвата (а) снижения частоты проявления одного или более симптомов; (б) снижения степени тяжести одного или более симптомов; (с) задержки или предотвращения развития дополнительных симптомов и/или (д) задержки или предотвращения развития расстройства или патологического состояния или любой их комбинации.

В настоящем документе, если не указано иное, термины "субъект" и "пациент" могут использоваться взаимозаменяемо и означают животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека, которые являются объектом лечения, наблюдения или эксперимента. В некоторых вариантах осуществления субъект или пациент испытывал и/или демонстрировал по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предотвращению. Специалисту в данной области дополнительно будет понятно, что способы лечения направлены на субъектов или пациентов, требующих такого лечения, на профилактику или схему введения, более конкретно - на субъектов или пациентов, у которых диагностировали депрессию или у которых наблюдается по меньшей мере один симптом депрессии (предпочтительно соответствующий критерию большого депрессивного расстройства или эпизода), независимо от типа или исходной причины. В дополнительных вариантах осуществления субъект не страдает бессонницей или не имеет диагностированной бессонницы.

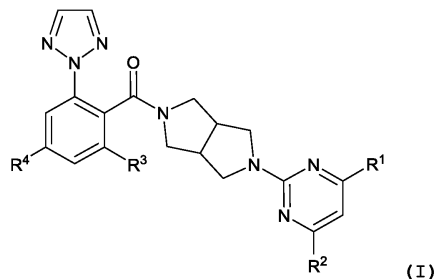
Дополнительно некоторые из количественных выражений в настоящем документе указаны как диапазон от около значения X до около значения Y. Понятно, что, когда указан диапазон, он не ограничен указанными верхней и нижней границами, а включает в себя полный диапазон значений от около значения X до около значения Y либо любое значение или диапазон значений в его пределах.

В настоящем документе термины "включающий в себя", "содержащий", "состоящий из" используются в настоящем документе в их открытом значении, не имеющем ограничительного характера.

II. Соединения.

Как описано выше, соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой антагонисты орексинового рецептора-2 и могут использоваться для лечения депрессии. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят таким образом, чтобы они имели время до достижения максимальной концентрации в плазме менее около 3 ч, менее около 2 ч и предпочтительно менее около 1 ч, т.е., помимо прочего, менее около 45 мин, менее около 30 мин, менее около 15 мин. В других вариантах осуществления соединения имеет время полувыведения около 4 ч и, как правило, менее около 4 ч. Например, определенные соединения настоящего описания имеют время полувыведения от около 2 до около 3 ч, например, около 2 ч, около 2,1 ч, около 2,2 ч, около 2,3 ч, около 2,4 ч, около 2,5 ч, около 2,6 ч, около 2,7 ч, около 2,8 ч или от около 2,9 ч до около 3 ч. Учитывая короткое время полувыведения, количество соединения, остающееся в организме субъекта после пробуждения, как правило, ниже порога, требуемого для фармакодинамического эффекта. Например, соединения настоящего описания, как правило, имеют фармакодинамический эффект при уровне дозы более около 5 мг.

В определенных вариантах осуществления соединения имеет структуру формулы (I):



R¹ представляет собой C₁₋₄алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой CH₃.

R² представляет собой C₁₋₄алкил. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой CH₃.

R³ представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R³ представляет собой фтор. В дополнительных вариантах осуществления R³ представляет собой H.

R⁴ представляет собой H или C₁₋₄алкокси. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет

собой Н. В дополнительных вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{1-4} алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой метокси.

"Алкил" относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Примеры алкильных групп включают в себя метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и группы, которые в свете знаний, ожидаемых от обычного специалиста в данной области, и приведенных в настоящей заявке идей могут считаться эквивалентными любому одному из приведенных выше примеров.

"Алкокси" включает в себя линейную или разветвленную алкильную группу с концевым атомом кислорода, соединяющим алкильную группу с остальной частью молекулы. Алкокси включает в себя метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, трет-бутокси и т.п.

"Галоген" представляет собой хлор, фтор, бром или йод.

При описании любой приведенной в настоящем документе формулы выбор конкретной функциональной группы из списка возможных вариантов для указанной переменной не означает определение такого выбора группы для переменной в других формулах. Иными словами, если какая-либо переменная присутствует в формуле более чем в одном месте, то выбор для нее варианта из списка указанных в одном месте не зависит от выбора варианта для той же переменной в другом месте формулы, если не указано иное.

Предполагается, что номенклатура " C_{i-j} ", где $j > i$, используемая в настоящем документе для обозначения класса заместителей, включает варианты осуществления, для которых индивидуально реализовано каждое и все возможные количества атомов углерода от i до j , включая i и j . В качестве примера, термин " C_{1-3} " относится независимо к вариантам осуществления, в которых имеется один атом углерода (C_1), вариантам осуществления, в которых имеются два атома углерода (C_2), и вариантам осуществления, в которых имеются три атома углерода (C_3).

Термин C_{n-m} алкил означает линейную или разветвленную алифатическую цепь с общим количеством N атомов углерода в цепи, удовлетворяющим условию $n \leq N \leq m$, где $m > n$.

Любая из приведенных в настоящем документе формул представляет как соединение, имеющее структуру, показанную структурной формулой, так и определенные вариации или формы. В частности, соединение любой приведенной в настоящем документе формулы могут иметь асимметрические центры и, следовательно, существовать в разных энантиомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы, а также их смеси рассматриваются в рамках объема формулы. Таким образом, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена для обозначения рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропизомерных форм и их смесей. Дополнительно определенные структуры могут существовать как геометрические изомеры (например, цис- и транс-изомеры), как таутомеры или как атропизомеры.

Соединения могут включать в себя описанные в патенте США № 8,653,263 и патентной публикации США № 2014/0171430, оба из которых включены в настоящей документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанон или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления соединение представляет собой 5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанон. В дополнительных вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлорид 5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанона. В других вариантах осуществления соединение представляет собой (5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительных вариантах осуществления соединение представляет собой (5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона гидрат. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой (5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона гидрат. В других вариантах осуществления соединение представляет собой гидрат гидрохлорида (5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона. В дополнительных вариантах осуществления соединение представляет собой гидрат гидробромида (5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона.

Кроме того, предполагается, что любая приведенная в настоящем документе формула также относится к гидратам, сольватам и полиморфам такого соединения, а также их смесям, даже если такие формы не указаны явным образом. Соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) могут быть получены в виде сольватов. Сольваты включают в себя те формы, которые образуются в результате взаимодействия или комплексообразования соединения с одним или более растворителями либо в виде раствора, либо в виде твердой или кристаллической формы. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, а сольваты являются гидратами. Кроме того, кристаллические формы соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей соединения формулы (I) могут быть получены в виде со-кристаллов. В определенных вариантах осуществления

соединение формулы (I) получают в кристаллической форме. В других вариантах осуществления кристаллическая форма соединения формулы (I) является кубической по своей природе. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) получены в кристаллической форме. В еще одних вариантах осуществления соединения формулы (I) получены в виде одной из нескольких полиморфных форм, в виде смеси кристаллических форм, в виде полиморфной формы или в аморфной форме. В других вариантах осуществления соединения формулы (I) переходит в растворе между одной или более кристаллическими и/или полиморфными формами.

Любая из приведенных в настоящем документе формул также представляет как немеченые, так и меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленным в настоящем документе формулам, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. К примерам изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в настоящем документе, относятся изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. Такие меченные изотопами соединения используются при исследованиях метаболизма (предпочтительно с использованием ^{14}C), кинетики реакций (например, с использованием ^2H или ^3H), для способов обнаружения или визуализации (таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата по тканям, или при радиотерапии пациентов. В частности, соединения, меченные ^{18}F или ^{11}C , могут быть особенно предпочтительными для исследований ПЭТ или ^{123}I для ОФЭКТ. Дополнительно замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (то есть ^2H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества вследствие большей метаболической стабильности, например, большего периода полувыведения *in vivo* или сниженные требования к необходимой дозировке. Меченные изотопами соединения, описанные в настоящем документе, и их пролекарства можно по существу получить посредством проведения процедур, представленных на схемах или в примерах и способах получения, которые описаны ниже, посредством замены реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, на доступный реагент с меченными изотопами атомами.

Также включены фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) и конкретных соединений, примеры которых приведены в настоящем документе, а также способы лечения с использованием таких солей.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает соль свободной кислоты или основания соединения, представленного формулой (I), которая является нетоксичной, биологически переносимой или иным образом биологически приемлемой для введения субъекту. См. по существу публикации G.S. Paulekuhn, "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", *J. Med. Chem.*, 2007, 50:6665-72, S.M. Berge, "Pharmaceutical Salts", *J Pharm Sci.*, 1977, 66:1-19, и *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются те, которые являются фармакологически эффективными и приемлемы для контакта с тканями пациентов без ненадлежащей раздражающей, токсической или аллергической реакции.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, форматы, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себакаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, ксиленсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibenзутираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Желательную фармацевтически приемлемую соль можно получить по любому приемлемому способу, доступному в данной области, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и т. п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изэтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловой кислотой, такой как глюконовая кислота или галактуронозная кислота, альфа-гидроксикислотой, такой как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота, глутаровая или глутаминовая кислота, ароматической кислотой, такой как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновой кислотой, такой как лаурилсульфонозная кислота, *p*-толуолсульфонозная кислота, метансульфонозная кислота, этансульфонозная кислота, любой совместимой смесью ки-

слот, такой как приведенные в примерах настоящего документа, и любой другой кислотой или смесью кислот, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете обычного уровня знаний в данной технологии.

Когда соединение формулы (I) является кислотой, такой как карбоновая кислота или сульфоновая кислота, желательная фармацевтически приемлемая соль может быть получена по любому приемлемому способу, например, обработка свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла, гидроксид щелочноземельного металла, любая совместимая смесь оснований, таких как приведенные в настоящем документе в виде примеров, и любого другого основания и их смеси, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете обычного уровня знаний в данной технологии. Иллюстративные примеры приемлемых солей включают в себя органические соли, полученные из аминокислот, таких как N-метил-D-глюкамин, лизин, холин, глицин и аргинин, аммониевые соли, карбонаты, бикарбонаты, соли первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как трометамин, бензиламин, пирролидины, пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, являющиеся производными натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, цинка, алюминия и лития.

Также предусмотрены фармацевтически приемлемые пролекарства соединения формулы (I) и способы лечения с применением таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин "пролекарство" означает предшественника обозначенного соединения, который после введения субъекту обеспечивает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или под воздействием физиологических условий (например, пролекарство при приведении к физиологическому значению pH преобразуется в соединение формулы (I)). "Фармацевтически приемлемое пролекарство" представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту. Иллюстративные процедуры отбора и получения приемлемых производных пролекарств описаны, например, в публикации "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Примеры пролекарств включают в себя соединения, имеющие аминокислотный остаток или полипептидную цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков, ковалентно связанных амидной или сложноэфирной связью со свободной амино-, гидроксид- или карбоксигруппой соединения формулы (I). Примеры аминокислотных остатков включают в себя двадцать встречающихся в природных условиях аминокислот, которые обычно обозначаются тремя буквами, а также 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон.

Дополнительные типы пролекарств могут быть получены, например, при использовании свободных карбоксильных групп структур по формуле (I) для получения амидных или алкилэфирных производных. Примеры амидов включают в себя те, которые получены от аммония, первичные C₁₋₆алкиламины и вторичные ди(C₁₋₆алкил)амины. Вторичные амины включают в себя функциональные группы с 5- или 6-членным гетероциклоалкильной или гетероарильной кольцевыми группами. Примеры амидов включают в себя те, которые являются производными аммония, C₁₋₃алкил первичные амины и ди(C₁₋₂алкил) амины. Примеры сложных эфиров включают в себя сложные эфиры C₁₋₇алкила, C₅₋₇циклоалкила, фенила и фенил(C₁₋₆алкила). Предпочтительные сложные эфиры включают в себя сложные метиловые эфиры. Пролекарства также можно получить при использовании свободных гидроксигрупп для получения производных с использованием групп, включая гемисукцинаты, сложные фосфатные эфиры, диметиламиноацетаты и фосфорилосиметилкарбонилы, следуя процедурам, таким как описанные в публикации Fleisher., *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 115-130. Пролекарства также могут быть получены с помощью карбаматных производных гидроксид- и аминогрупп. Для получения пролекарств можно также использовать карбонатные производные, сложные сульфонатные эфиры и сложные сульфатные эфиры гидроксигрупп. Для получения пролекарств также можно использовать гидроксигруппы, такие как (ацилокси)метил и (ацилокси)этиловые эфиры, где ацильная группа может представлять собой алкилэфир, необязательно замещенный одним или более эфирными, аминными или карбоксильными функциональными группами, или где ацильная группа представляет собой аминокислотный эфир, как описано выше. Пролекарства этого типа можно получить в соответствии с описанием, приведенным в публикации Robinson., *J Med Chem. Chem.* 1996, 39(1), 10-18. Свободные амины также можно получить в виде амидов, сульфонамидов или фосфонамидов. Все из этих функциональных групп пролекарств могут иметь группы, включая простозэфирные (-O-) группы, аминогруппы (-N-) и карбоксильные (COO-) функциональные группы.

III. Композиции.

Соединения, описанные в настоящем документе, включая соединения формулы (I), могут быть составлены в виде фармацевтической композиции для введения субъекту. Соответственно, фармацевтическая композиция может содержать (а) эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в настоящем документе, и (b) фармацевтически приемлемый эксципиент. "Фармацевтически приемлемый эксципиент" означает вещество, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту, такое как инертное вещество,

добавленное в фармакологическую композицию или иным образом использованное в качестве носителя, несущей среды или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмалов, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования соединений, описанных в настоящем документе, можно получить с использованием приемлемых фармацевтических эксципиентов и методик приготовления, известных в настоящее время или доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции можно вводить способами, обладающими признаками изобретения, любым приемлемым путем доставки, например перорально, парентерально, ректально, местно, через глаза или путем ингаляции.

Препарат может быть представлен в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления или жидких препаратов. В некоторых вариантах осуществления композиции составляются для внутривенной инфузии, местного применения или перорального введения. В определенных вариантах осуществления композиции составляются для немедленного высвобождения.

Для перорального введения соединения могут быть обеспечены в форме таблеток или капсул или в виде раствора, эмульсии или суспензии. В определенных вариантах осуществления соединения могут приниматься с пищей.

Таблетки для перорального применения могут включать в себя соединение, смешанное с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как инертные наполнители, разбавители, разрыхляющие агенты, связывающие агенты, смазывающие агенты, подслащивающие агенты, ароматизирующие агенты, красящие агенты, глйданты и консервирующие агенты. Приемлемые инертные наполнители включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, моногидрат лактозы, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит, гипромеллозу и т. п. Примеры жидких эксципиентов для перорального применения включают в себя этанол, глицерин, воду и т. п. Приемлемыми разрыхляющими агентами являются крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза, кросповидон (поперечно-сшитый поливинил-N-пирролидон, или ПВП) или альгиновая кислота. Связывающие агенты могут включать в себя гипромеллозу (гидроксипропилметилцеллюлозу, или ГПМЦ), крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Глйдант, если он присутствует, может представлять собой кремнезем (SiO_2), такой как коллоидный кремнезем. При необходимости таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или они могут иметь кишечнорастворимое покрытие.

Капсулы для перорального введения могут включать в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул соединение может быть смешано с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены путем смешивания соединения с водой, маслом, таким как арахисовое или оливковое масло, вазелиновым маслом, смесью моно- и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

Жидкости для перорального введения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизованы или представлены в сухом виде для восстановления водой или другой приемлемой несущей средой перед использованием. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т.п.); неводные несущие среды, например, масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоат или сорбиновую кислоту); смачивающие агенты, такие как лецитин; а также при необходимости ароматизирующие или красящие агенты.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут также вводиться не пероральными путями. Например, соединения могут быть составлены для ректального введения. Для парентерального использования, включая внутривенный, внутримышечный или внутрибрюшинный пути, соединение может быть представлено в виде стерильных водных растворов или суспензий, буферизованных до соответствующего pH и изотоничности, или в парентерально приемлемом масле. Приемлемые водные несущие среды включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы будут представлены в форме стандартной однократной дозировки, такой как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, в форме дозировки на несколько доз, такой как флаконы, из которых может быть отобрана соответствующая доза, или в твердой форме, или в форме концентрата, который может использоваться для получения составов для инъекций. Иллюстративные дозы для инфузии могут варьировать от около 1 до 1000 мкг/кг/минута соединения, перемешанного с фармакологическим носителем, за период времени в диапазоне от нескольких минут до нескольких дней.

Для местного введения соединения можно смешивать с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1% до около 10% лекарственного средства в несущей среде. В другом способе введения соеди-

нение можно использовать в виде состава для пластыря для обеспечения трансдермальной доставки.

Соединения могут альтернативно вводиться путем ингаляции, через нос или рот, например, как состав в виде спрея, также содержащего приемлемый носитель.

VI. Способы лечения депрессии.

Как описано в настоящем документе, авторы обнаружили неожиданный и надежный антидепрессантный эффект при использовании описанных соединений у субъектов с диагностированной депрессией. Без ограничений, накладываемых теорией, считается, что, поскольку активность содержащих орексин нейронов пренебрежимо мала во время сна (как правило, ночью), антидепрессантная эффективность соединений, описанных в настоящем документе, является неожиданной. Как описано в настоящем документе, введение соединений в соответствии с описанием перед сном (как правило, ночным) ассоциируется со статистически достоверной антидепрессантной эффективностью, причем эффективность не связана с влиянием на компоненты сна.

Соответственно, предложены способы лечения субъекта, страдающего депрессией или имеющего диагностированную депрессию.

Эти способы включают в себя введение требующему такого лечения субъекту эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I).

Соединение предпочтительно вводят субъекту один раз в день и вводят субъекту перед сном. Например, соединение вводят в течение около 2 ч сна, в течение около 1 ч или в течение около 30 мин до сна. В других вариантах осуществления соединение вводят по меньшей мере за 4 ч до пробуждения или планируемого пробуждения субъекта ото сна, в том числе за около 5 ч, около 5,5 ч, около 6 ч, около 6,5 ч, около 7 ч, около 7,5 ч, около 8 ч, около 8,5 ч, около 9 ч, около 9,5 ч, около 10 ч, около 10,5 ч, около 11 ч, около 11,5 ч или около 12 ч до пробуждения или планируемого пробуждения субъекта ото сна. В определенных вариантах осуществления соединение вводят за по меньшей мере от 6 ч до около 12 ч до пробуждения или планируемого пробуждения субъекта ото сна. В предпочтительных вариантах осуществления соединения вводят ночью.

После введения соединения оно проходит по меньшей мере один период полувыведения, прежде чем субъект пробудится ото сна. В других вариантах осуществления соединения проходит по меньшей мере два периода полувыведения, а предпочтительно по меньшей мере три периода полувыведения, прежде чем субъект пробудится ото сна.

Желательно, чтобы концентрация соединения была ниже порога, необходимого для фармакодинамического эффекта, после времени от около 6 до около 8 ч после введения соединения. В этом заключается отличие от известных антидепрессантов, которые должны достичь устойчивой концентрации антидепрессанта в организме пациента. Способы, описанные в настоящем документе, отличаются тем, что после периода от одного до восьми часов после введения лекарственного средства концентрация лекарственного средства падает ниже фармакодинамических уровней и остается на этих уровнях в течение оставшегося от 24-часового периода лечения до тех пор, пока не будет введена следующая доза лекарственного средства.

Терапевтически эффективные количества соединений, описанных в настоящем документе, включают в себя количества, которые вызывают биологический или медицинский ответ со стороны системы тканей организма животного или человека, ожидаемый исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом, который включает в себя облегчение симптомов заболевания или расстройства, лечение которого осуществляется. Оптимальные дозировки для введения могут легко определяться специалистами в данной области и будут зависеть от способа введения, концентрации лекарственной формы и развития болезненного состояния. Такие факторы включают в себя конкретного пациента, получающего лечение, включая, помимо прочего, пол пациента, возраст, вес, режим питания, время введения и сопутствующие заболевания. В определенных вариантах осуществления эффективное количество каждой дозы соединений, описанных в настоящем документе, составляет от около 0,001 до около 200 мг соединения на кг веса тела субъекта в день, от около 0,05 до 100 мг/кг/день или от около 1 до 35 мг/кг/день в однократных или разделенных на несколько приемов единицах дозирования (к примерам таких единиц дозирования относятся таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг). Для человека с массой тела 70 кг иллюстративный диапазон приемлемой дозировки составляет от около 0,05 до около 7 г/день или от около 0,2 до около 2,5 г/день.

Эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, также можно описать независимо от веса субъекта. Соответственно, эффективное количество соединения составляет от около 10 до около 60 мг. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество соединения составляет около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг или около 40 мг или находится в пределах диапазона, образованного любыми двумя из этих значений.

Эффективное количество соединения можно вводить в виде однократной ежедневной дозы. В дополнительных вариантах осуществления соединения введение вводят ежедневно, и один или более симптомов депрессии уменьшаются или облегчаются в течение около 11 дней после первого введения, т.е. дня 1.

Корректировку частоты можно выполнять путем однократного изменения частоты или ее можно

определить во время двух или более введений. Таким образом лечащий врач или т.п. сможет определить оптимальную частоту введения и, следовательно, подстроить режим введения к пациенту.

Также эти способы предусматривают введение резервных доз соединений, описанных в настоящем документе. В настоящем документе термин "резервная доза" означает одну или более дополнительных доз соединения, описанного в настоящем документе, в дополнение к регулярной назначаемой дозе. Количество соединения, описанного в настоящем документе, в резервной дозе может определяться лечащим врачом или клиницистом и будет зависеть от любого из факторов, описанных в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления резервная доза соединений, описанных в настоящем документе, такая же, как эффективная доза, используемая при обычном режиме введения. В других вариантах осуществления резервная доза отличается от эффективной дозы, которая используется при обычном режиме введения.

Специалисту в данной области будет очевидно, что для описанных в настоящем документе способов поддержание ответа у пациента может определяться, например, клиницистом, терапевтом, психиатром, психологом или другим приемлемым медицинским специалистом. Кроме того, поддержание ответа на антидепрессанты может определяться, например, по отсутствию рецидива депрессии (или одного или более симптомов депрессии), отсутствию необходимости в дополнительном или альтернативном метода (-ах) лечения депрессии или отсутствию прогрессирования депрессии. Терапевт или лечащий клиницист могут использовать любую известную в данной области методику, включая, без ограничений, общую оценку состояния пациента, диагностические анкеты и оценки, такие как балл по Шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S), Европейский опросник оценки качества жизни (EuroQol); по 5 категориям; по 5 уровням (EQ-5D-5L), Опросник здоровья пациента по 9 пунктам (PHQ-9), шкала Шихана для оценки инвалидизации (SDS), Опросник депрессивной симптоматики - клиническая оценка, шкала из 30 пунктов (IDS-C₃₀), Опросник по шкале Монтгомери - Асберг для оценки депрессии (MADRS), Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D или HDRS), Шкала Бека для оценки депрессии или быстрый опросник депрессивной симптоматики (QIDS). Частоту введения могут оценивать и/или изменять при изменении балла по одной или более из вышеупомянутых шкал или опросников.

Кроме того, соединения могут использоваться в комбинации с дополнительными активными ингредиентами для лечения вышеупомянутых состояний. Дополнительные активные ингредиенты могут вводиться одновременно, отдельно или последовательно. В некоторых вариантах осуществления дополнительные активные ингредиенты эффективны при лечении патологических состояний, расстройств или заболеваний, опосредованных активностью орексина, такие как другой модулятор орексина или соединение, активное в отношении другой мишени, связанной с конкретным патологическим состоянием, расстройством или заболеванием. Комбинация может использоваться для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, повышающего действенность или эффективность соединения, описанного в настоящем документе), уменьшения одного или более побочных эффектов или снижения требуемой дозы соединения, описанного в настоящем документе, или дополнительного активного агента. В определенных вариантах осуществления дополнительный активный ингредиент представляет собой антидепрессант. В других вариантах осуществления дополнительный активный ингредиент представляет собой моноаминэргический антидепрессант.

Соответственно, соединение формулы (I) можно использовать в комбинации со вторым антидепрессантом. Второй антидепрессант может представлять собой традиционное лекарственное средство, используемое для борьбы с депрессией, такое как антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата, ингибиторы обратного захвата норэпинефрина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (RIMA), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI), норадренэргические и специфические серотонинэргические антидепрессанты (NaSSA), антагонисты кортикотропин-релизинг гормона (CRF), антагонисты альфа-адренорецепторов и атипичные антидепрессанты. В некоторых вариантах осуществления антагонистом рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) является кетамин, включая его рацематы эскетамин, аркетамин или их комбинации. В дополнительных вариантах осуществления к ингибиторам обратного захвата норэпинефрина относятся амитриптилин, кломипрамин, доксепин, имипрамин, тримипрамин, амоксапин, дезипрамин, мапротилин, нортриптилин, протриптилин, ребоксетин или их фармацевтически приемлемые соли. В других вариантах осуществления к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина относятся флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин или их фармацевтически приемлемые соли. В дополнительных вариантах осуществления к ингибиторам моноаминоксидазы относятся изокарбоксазид, фенельзин, транилципромин, селегилин и их фармацевтически приемлемые соли. В других вариантах осуществления к обратимым ингибиторам моноаминоксидазы относятся моклобемид или его фармацевтически приемлемые соли. В других дополнительных вариантах осуществления к ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина относятся венлафаксин или его фармацевтически приемлемые соли. В других вариантах осуществления к атипичным антидепрессантам относятся бупропион, литий, нефазодон, тразодон, виллоксазин, сибутрамин или их фармацевтически приемлемые соли. В дополнительных вариантах осуществления второй антидепрессант включает в себя адиназолам, алапроклат, аминептин, комбинацию амитриптилин/хлордиазепоксид, ати-

памезол, азамиансерин, базинаприн, бифуралин, бифемелан, бинодалин, бипенамол, брофаромин, бупропион, кароксазон, церикламин, цианопрамин, цимоксатон, циталопрам, клемепрол, кловоксамин, дазепинил, деанол, демексиптелин, дибензепин, дотиепин, дроксидопа, энефексин, эстазолам, этоперидон, фемоксетин, фенгабин, фезоламин, флуотрацен, идазоксан, индальпин, инделоксазин, иприндол, левопропилин, литоксетин, лофепрамин, медифоксамин, метапрамин, метралиндол, миансерин, милнаципран, минаприн, миртазапин, монирелин, небрацетам, нефопам, ниаламид, номифензин, норфлуоксетин, оротирилин, оксафлозан, пиназепам, пирлиндон, пизотилин, ритансерин, ролипрам, серклоремин, сетиптилин, сибутрамин, сулбутиамин, сулпирид, тенилоксазин, тозалинон, тимолиберин, тианептин, тифлукарбин, тофенацин, тофизопам, толоксатон, томоксетин, вералиприд, виквалин, зимелидин, зометапин или их фармацевтически приемлемые соли; или зверобой продырявленный, *Hypericum perforatum*, или его экстракты.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) вводят совместно с эскетамином. В дополнительных вариантах осуществления соединения формулы (I) вводят отдельно от эскетамина, например, последовательно. Соединение формулы (I) можно вводить до или после эскетамина.

V. Наборы.

Также в настоящем документе описаны наборы для введения одного или более соединений, описанных в настоящем документе, пациенту для лечения депрессии. Характерные наборы включают в себя одну или более единиц дозирования, содержащих эффективное количество одного или более соединений, описанных в настоящем документе, для введения пациенту с заданной частотой.

Единица дозирования может быть составлена для доставки любым способом. В определенных вариантах осуществления единица дозирования составлена для пероральной, внутривенной, интраназальной, внутримышечной, сублингвальной, внутрикожной, внутриушной или ректальной доставки. В определенных вариантах осуществления единица дозирования составлена для пероральной доставки.

Единица дозирования может быть составлена с содержанием любого количества соединения, описанного в настоящем документе, в зависимости от способа введения. Следовательно, каждая единица дозирования может содержать требуемую дозу для пациента или может содержать часть соединения, описанного в настоящем изобретении, требуемую для одной дозы.

Также в наборы необязательно включен опросник по шкале оценки симптомов депрессии. Опросник может быть предназначен для использования пациентом самостоятельно или вместе с врачом. Опросник может использоваться при определении уровня депрессии у пациента на любой стадии введения соединения. В одном варианте осуществления опросник представляет собой один или более из опросников, указанных в настоящем документе.

Инструкции по выполнению заявленных способов и введению соединения могут также быть включены в наборы, описанные в настоящем документе.

Наборы могут быть организованы таким образом, чтобы они указывали один состав, содержащий соединение, описанное в настоящем документе, или комбинацию составов, каждый из которых содержит соединение, описанное в настоящем документе. Композиция может быть разделена и может содержать соответствующие количества соединения, описанного в настоящем документе. Единица дозирования может представлять собой упакованные композиции, такие как пакетированные порошки, флаконы, ампулы, предварительно заполненные шприцы, таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы или содержащие жидкости саше.

Соединение, описанное в настоящем документе, может быть представлено в виде однократной дозы или предназначено для непрерывного или периодического прерывистого введения. Для непрерывного введения набор может включать в себя соединение, описанное в настоящем документе, в каждой единице дозирования. В случае если с течением временем требуется изменять концентрации соединения, описанного в настоящем документе, компоненты композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или относительные соотношения соединения, описанного в настоящем документе, или других агентов в рамках композиции, набор может содержать последовательность единиц дозирования.

Набор может содержать упаковку или контейнер с соединением, описанным в настоящем документе, составленным так, как требуется для желательного пути доставки. Набор может также содержать инструкции по дозированию, инструкцию-вкладыш к соединению, описанному в настоящем документе, инструкции для контроля уровней соединения, описанного в настоящем документе, в циркулирующей крови или их комбинации. Дополнительно могут быть включены материалы для использования соединения, описанного в настоящем документе, включая, без ограничений, реагенты, планшеты с лунками, контейнеры, маркеры или метки и т. п. Такие наборы могут быть упакованы таким образом, чтобы они были приемлемы для лечения желательного показания.

Другие приемлемые компоненты для включения в такие наборы будут очевидны специалистам в данной области с учетом желательного показания и пути доставки. Наборы также могут включать в себя или могут быть комплектованы инструментами для облегчения инъекции/введения пациенту соединения. К таким инструментам, без ограничений, относятся ингалятор, шприц, пипетка, пинцет, мерная ложка, капельница или любые такие одобренные с медицинской точки зрения средства доставки. Другие

инструменты могут включать в себя устройство, позволяющее считывать результаты реакций или осуществлять их контроль *in vitro*.

Соединение может поставляться в сухой, лиофилизированной или жидкой форме. Когда реагенты или компоненты поставляются в сухой форме, восстановление по существу осуществляется путем добавления растворителя. Растворитель может быть предоставлен в другой упаковке и может подбираться специалистом в данной области.

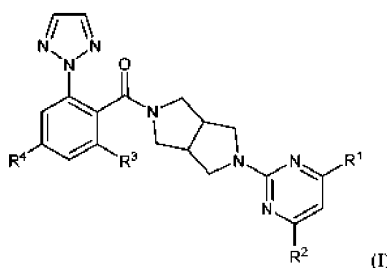
Специалистам в данной области известны многие упаковки или наборы для выдачи фармацевтических агентов. В определенных вариантах осуществления упаковка представляет собой блистерную упаковку с этикеткой, упаковку распылителя с круговой шкалой или бутылку.

Также предложены способы оптимизации дозировки соединения для пациента, страдающего депрессией или предрасположенного к ней. Эти способы могут включать в себя (а) введение эффективного количества соединения пациенту, (б) анализ эффектов соединения и (с) введение эффективного количества соединения пациенту с меньшей частотой при определенной продолжительности.

VI. Аспекты.

Настоящее описание включает в себя, по меньшей мере, следующие аспекты.

Аспект 1. Способ лечения субъекта, страдающего депрессией или имеющего диагностированную депрессию, включающий в себя введение требующему такого лечения субъекту эффективного количества соединения формулы (I):



где R^1 представляет собой C_{1-4} алкил; R^2 представляет собой C_{1-4} алкил; R^3 представляет собой H или галоген; а R^4 представляет H или C_{1-4} алкокси; или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

Аспект 2. Способ по аспекту 1, в котором субъект не страдает бессонницей или не имеет диагностированной бессонницы.

Аспект 3. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором R^3 представляет собой галоген.

Аспект 4. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором R^3 представляет собой фтор.

Аспект 5. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором R^4 представляет собой H.

Аспект 6. Соединение по аспекту 1 или 2, в котором R^4 представляет собой C_{1-4} алкокси.

Аспект 7. Способ по любому одному из аспектов 1, 2 или 6, в котором R^4 представляет собой метокси.

Аспект 8. Способ по любому одному из аспектов 1, 2, 6 или 7, в котором R^3 представляет собой H.

Аспект 9. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором R^1 представляет собой CH_3 .

Аспект 10. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором R^2 представляет собой CH_3 .

Аспект 11. Способ по аспекту 1 или 2, в котором соединение представляет собой 5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанон или его фармацевтически приемлемую соль.

Аспект 12. Способ по аспекту 1, 2 или 11, в котором соединение представляет собой 5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанон.

Аспект 13. Способ по аспекту 1, 2 или 11, в котором соединение представляет собой гидрохлорид 5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-ил)фенил)метанона.

Аспект 14. Способ по аспекту 1 или 2, в котором соединение представляет собой 5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил](4-метокси-2-(2H-1, 2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон или его фармацевтически приемлемую соль.

Аспект 15. Способ по любому одному из аспектов 1, 2 или 12, в котором соединение представляет собой 5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил](4-метокси-2-(2H-1, 2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон.

Аспект 16. Способ по любому одному из аспектов 1-3, в котором соединение представляет собой 5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил](4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-

2-ил)фенил)метанона гидрат.

Аспект 17. Способ по любому одному из аспектов 1-3, в котором соединение представляет собой гидрат гидрохлорида 5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона.

Аспект 18. Способ по любому одному из аспектов 1-3, в котором соединение представляет собой гидрат гидробромида 5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанона.

Аспект 19. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором соединение вводят ночью.

Аспект 20. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором соединение вводят таким образом, чтобы время до достижения максимальной концентрации в плазме составляло менее около 1 часа.

Аспект 21. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором соединение имеет время полувыведения от около 2 до около 3 ч.

Аспект 22. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором соединение вводят субъекту за около по меньшей мере 4 ч до планируемого пробуждения субъекта ото сна.

Аспект 23. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором концентрация соединения находится ниже порога, необходимого для фармакодинамического эффекта, после периода от около 6 до около 8 ч после введения соединения.

Аспект 24. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором соединение проходит по меньшей мере два периода полувыведения, прежде чем субъект пробудится от сна.

Аспект 25. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором стабильная концентрация соединения не достигается.

Аспект 26. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором соединение вводят ежедневно.

Аспект 27. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором соединение вводят перорально.

Аспект 28. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором эффективное количество составляет от около 0,05 до около 100 мг/кг/день.

Аспект 29. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором эффективное количество составляет от около 10 до около 40 мг.

Аспект 30. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором соединение вводят ежедневно, и один или более симптомов депрессии уменьшаются или облегчаются в течение около 11 дней после первого введения.

Аспект 31. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, в котором депрессия включает в себя большое депрессивное расстройство, персистирующее депрессивное расстройство, депрессию, связанную с биполярным расстройством, сезонное аффективное расстройство, психотическую депрессию, послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство, ситуационную депрессию, ангедонию, меланхолию, депрессию среднего возраста, депрессию пожилого возраста, депрессию, обусловленную идентифицируемыми стрессовыми факторами, резистентную к лечению депрессию или их комбинации.

Аспект 32. Способ по аспекту 31, в котором депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство.

Аспект 33. Способ по аспекту 32, в котором большое депрессивное расстройство сопровождается характеристиками меланхолии или тревожным расстройством.

Аспект 34. Способ по любому одному из предшествующих аспектов, дополнительно включающий в себя введение второго антидепрессанта.

Аспект 35. Способ по аспекту 34, в котором указанный второй антидепрессант представляет собой ингибитор обратного захвата норэпинефрина, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор моноаминоксидазы, обратимый ингибитор моноаминоксидазы, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, норадренэргический и специфический серотонинэргический антидепрессант, антагонист кортикотропин-рилизинг гормона, антагонисты альфа-адренорецепторов, атипичный антидепрессант, антагонист NMDA или их комбинации.

Аспект 36. Способ по аспекту 35, в котором указанный антагонист NMDA представляет собой эскетамин.

Представленные ниже примеры помогают понять описание и никоим образом не предназначены и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение, описанное в приведенной ниже формуле изобретения.

Примеры

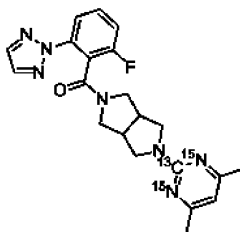
Пример 1.

Данный пример был реализован для определения фармакокинетических (ФК) свойств в плазме и биодоступности твердого дозированного состава [5(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанона (соединение А) после введения таблетки с однократной дозой по отношению к составу суспензии. Также рассматриваются влияние полуголодного состояния на скорость и степень биодоступности твердого дозированного состава и переносимость твердого состава и состава суспензии для перорального введения.

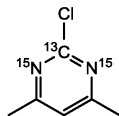
(i) Реагенты и параметры тестирования.

[5(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанон (соединение А) получали так, как описано в способе В в примере 107 патента США № 8,653,263, за исключением того, что перекристаллизацию выполняли с использованием этанола, а не смеси этанол/2-пропанол.

Внутренний стандарт представлял собой меченный изотопом [5(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанон, имеющий следующую структуру.



Внутренний стандарт получали так, как описано в способе В в примере 107 патента США № 8,653,263, за исключением того, что стадию b выполняли с использованием меченного изотопом промежуточного соединения 92, т.е. 2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)октадигидропирроло[3,4-с]пиррола, соли бис-НСl, которое получали с использованием меченного изотопом 2-хлор-4,6-диметилпиримидина со следующей структурой:



Во время каждого периода лечения забирали пробы крови для измерений ФК. В частности, пробы венозной крови, по 3 мл каждая, забирали для определения концентраций соединения в плазме. Используя фактические временные точки забора крови, оценивали следующие ФК-параметры соединения А в плазме:

С_{max} - пиковая концентрация в плазме.

t_{max} - время до достижения пиковой концентрации в плазме.

AUC_{last} - площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от 0 до t часов после введения исследуемого лекарственного средства, рассчитанная трапецеидальным суммированием (время t представляет собой время последней количественно определяемой концентрации C_{last}).

AUC_∞ - значение AUC_{last}, экстраполированное в бесконечность, рассчитанное как AUC_{last}+C_{last}/λ_z.

λ_z - константа скорости выведения, определенная по линейной регрессии конечных точек логарифмической (ln) кривой зависимости концентрации в плазме от времени.

t_{1/2} - конечный период полувыведения, определяемый как 0,693/λ_z.

CL/F - общее выведение лекарственного средства после внесосудистого введения, без коррекции на абсолютную биодоступность, рассчитанное как доза/AUC_∞.

Vd/F - кажущийся объем распределения после внесосудистого введения, без коррекции на абсолютную биодоступность.

Уровни соединения А в плазме определяли с использованием жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС), оборудования и параметров, представленных в табл. 1-4.

Таблица 1

Система ВЭЖХ			
Помпа	LC-10 Advp (Shimadzu) с системным контроллером SCL-10 Adv и встроенным в линию дегазатором DGI-14A		
Пределы давления (МПа (фунты на кв. дюйм))	0-24 (0-3500)		
Режим накачки	Бинарный		
Общий поток (мл/мин)	0,350		
Первоначальн. конц. насос В (%)	20,0		
Нагреватель колонки	Shimadzu CTO10ACvp		
Температура сушильного шкафа (°C)	30,0		
Автоматический пробоотборник	SIL HTc (Shimadzu)		
Вводимый объем (мкл)	2,00		
Температура охладителя (°C)	4		
Параметры Shimadzu SIL-HTc			
Объем промывки (мкл)	500		
Ход иглы (мм)	47		
Скорость промывки (мкл/с)	35		
Скорость отбора пробы (мкл/с)	5,0		
Время продувки (мин)	1,0		
Время погружения в промывочный раствор (с)	5		
Режим промывки	До и после аспирации		
Градиент			
Время (мин)	Модуль	События	Параметр
1,50	Насосы	Насос В конц.	50
1,51	Насосы	Насос В конц.	90
2,50	Насосы	Насос В конц.	90
2,51	Насосы	Насос В конц.	20
3,00	Контроллер	Ограничитель	

Таблица 2

Детектор	
Детектор	Масс-спектрометр API 4000 (AB Sciex)
Источник ионов	Турбо-ионное распыление
Продолжительность (мин)	4,00
Полярность	Positive MRM
Разрешение Q1	ед.
Разрешение Q3	ед.
Порог интенсивности (ц/с)	0,00
CUR	30,0
CAD	5,00
GAS 1 (МПа (фунты на кв.дюйм))	0,276 (40,0)
GAS 2 (МПа (фунты на кв.дюйм))	0,345 (50,0)
IS (В)	5000
Температура (°C)	600
The	Вкл.

Таблица 3

Параметры, зависящие от массы						
Соединение	Q1 Масса	Q3 Масса	DP (В)	CE (В)	СХР (В)	Время (мс)
Соединение А	408,2	190,0	80	39	13	300
Внутренний	411,2	190,0	80	39	13	300
стандарт, соединение В						

Таблица 4

Холостая матрица		
Матрица	Вид	Антикоагулянт
Плазма	Человек	ЭДТА
Аналитическая колонка	Колонка XBridge ВЕН C18	
Размеры (мм)	50×2,1	
Размер частиц (мкм)	3,5	
Типичное противодействие	1500	
Предколонка/фильтр	Фриттовый фильтр	
Реагенты ВЭЖХ		
Подвижная фаза А	0,1% муравьиной кислоты в воде Смесь муравьиной кислоты (2,00 мл) с водой (2000 мл)	
Подвижная фаза В	Ацетонитрил	
Растворитель для промывки	2-пропанол:ацетонитрил:вода:муравьиная кислота (40:40:20:0,1 об. об./об./об./об.) Смесь пропанола (400 мл) с ацетонитрилом (400 мл), водой (200 мл) и муравьиной кислотой (1 мл)	
Растворитель для разбавления	0,1% муравьиной кислоты в воде Смесь муравьиной кислоты (1,00 мл) с водой (1000 мл)	
Растворитель для разведения маточных растворов	диметилсульфоксид:ацетонитрил (50:50, об./об.) Смесь диметилсульфоксида (50,0 мл) с ацетонитрилом (50,0 мл)	
Растворитель для разбавления для проверки системы	0,1% муравьиной кислоты в смеси вода:ацетонитрил (80:20, об./об.) Смесь 0,1% муравьиной кислоты (80,0 мл) в воде с ацетонитрилом (20,0 мл)	

Были получены два маточных раствора соединения А и один маточный раствор внутреннего стандарта соединения В в соответствии с описанием ниже.

Маточный раствор соединения А: данный раствор получали путем растворения соединения А (1,00 мг) в растворителе для разведения маточных растворов (10,0 мл)

Сверхконцентрированный маточный раствор соединения А: данный раствор получали путем растворения соединения А (2,00 мг) в 2,00 мл растворителя для разведения маточных растворов (2,00 мл)

Маточный раствор соединения В: данный раствор получали путем растворения соединения В (1,00 мг) в 10,0 мл растворителя для разведения маточных растворов (2,00 мл)

Стандартные растворы соединения А и внутреннего контроля получали в соответствии с описанием ниже.

Соединение А, стандартный раствор 1 (10,0 мкг/мл): Маточный раствор соединения А (1000 мкл) объединяли с растворителем для разведения маточных растворов (10,0 мл).

Соединение А, стандартный раствор 2 (1,00 мкг/мл): Маточный раствор соединения А (100 мкл) объединяли с растворителем для разведения маточных растворов (10,0 мл).

Соединение А, стандартный раствор 3 (0,100 мкг/мл): Маточный раствор соединения А (10,0 мкл) объединяли с растворителем для разведения маточных растворов (10,0 мл).

Соединение В, рабочий раствор (200 мг/мл): Маточный раствор соединения В (200 мкл) объединяли с растворителем для разведения маточных растворов (100 мл).

Пробы для исследования готовили, используя представленный ниже протокол:

- i. Пробы плазмы гомогенизировали при комнатной температуре.
- ii. Пробы центрифугировали в течение 5 минут при около 2500 x g и 20°C.
- iii. Пробу плазмы (50,0 мкл) с помощью пипетки вносили в сборочную планшету с круглодонными лунками по 1,2 мл.

iv. Растворитель для разведения маточных растворов (50,0 мкл) добавляли в холостые пробирки, а во все остальные - рабочий раствор внутреннего стандарта. После этого пробирки встряхивали в течение 10 с.

v. В пробирки добавляли ацетонитрил (100 мкл), и пробирки опять перемешивали на встряхивателе в течение 10 с.

vi. В каждую пробирку дополнительно добавляли ацетонитрил (250 мкл), и пробирки опять перемешивали на встряхивателе в течение 60 с.

vii. Пробы центрифугировали в течение 5 мин при около 2500 x g и 20°C.

viii. Супернатант (50,0 мкл) переносили в сборочную планшету с круглодонными лунками по 1,2 мл, используя устройство-ликвидатор.

ix. В каждую пробирку добавляли раствор муравьиной кислоты (0,1%; 400 мкл) в воде, и пробирки перемешивали на встряхивателе в течение 10 с.

Получение графиков хроматограмм и интегрирование площадей пиков осуществляли с использованием Analyst (версия 1.6.2, MDS Sciex, г. Конкорд, Канада). Расчеты проводили с использованием био-аналитической LIMS Watson 7.3 (Thermo Fisher Scientific),

(ii) Лекарственные композиции.

Суспензию, содержащую соединение А, получали путем восстановления порошка (100 мг соединения А) в растворе гипромеллозы (5 мг/мл) с получением суспензии для перорального введения 5 мг/мл соединения А. Гипромеллоза, использованная для восстановления, представляла собой 0,5% раствор гипромеллозы в стерильной воде для инъекций.

Конкретная процедура получения суспензии приведена ниже:

(i) Порошок, содержащий соединение А, добавляли во флакон.

(ii) Для достижения желательной концентрации суспензии во флакон добавляли соответствующее количество 0,5% раствора ГПМЦ.

(iii) Во флакон помещали чистый магнитный мешальник.

(iv) Поскольку было необходимо суспендировать лекарственное вещество, флакон с мешальником помещали на магнитную мешалку, и скорость настраивали так, чтобы создать в жидкости слабый вихрь. После появления слабого вихря скорость мешалки увеличивали для быстрого перемешивания при 2500 об/мин (от около 2400 до около 2600).

(v) Композицию перемешивали в течение как минимум от около 24 до около 36 ч.

(vi) После перемешивания суспензия была готова к использованию, и из нее отбирали требуемый объем для дозирования.

Таблетки, содержащие соединение А, содержали компоненты, представленные в табл. 5.

Таблица 5

Компонент	Количество/единичная доза	
	(в мг/таблетка)	(в % вес./вес.)
Соединение А	20	13,3
Лактозы моногидрат	80	53,3
Микрокристаллическая целлюлоза	40,5	27
Кросповидон	7,5	5
Коллоидный кремнезем	1	0,7
Магния стеарат	1	0,7
Итого	150	100

Таблетки получали так, как описано на фиг. 16, и в соответствии с представленным ниже процессом прямого прессования:

А. Просеивание и смешивание.

1. Все материалы, кроме стеарата магния, пропускали через мельницу Quadro Comil с использованием сита 07L039R03125 при 1000 об/мин. Использовали следующую последовательность добавления материала на сито:

(i) около 1/2 лактозы моногидрата;

(ii) соединение А;

(iii) коллоидный диоксид кремния;

(iv) кросповидон;

(v) микрокристаллическая целлюлоза;

(vi) около половины лактозы моногидрата.

2. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 20 об/мин.

3. Магния стеарат пропускали через сито № 40.

4. Смесь из стадии 3 перемешивали в течение 5 мин при 20 об/мин.

В. Прессование.

Таблетки прессовали, используя роторный пресс, оснащенный круглыми слабоогнутыми пуансонами типа "D" с размером 7,0 мм и соответствующими штампами. Параметры технологического процесса представлены в табл. 6.

Таблица 6

Параметры таблеток	Пределы
Описание	Круглые двояковыпуклые таблетки от белого до грязно-белого цвета, без узора с обеих сторон
Хрупкость	не более чем (NMT) 1,0%
Твердость	5,0-13,0 килофунта (цель - 8,0 килофунта)
Время разрушения	NMT 15 минут
Колебание веса отдельной таблетки	150 мг \pm 7,5% (139,0-161,0 мг)
Общий вес 10 таблеток	1,5 г \pm 5% (1,425 г - 1,575 г)
Толщина	3,35 мм - 3,75 мм (цель - 3,50 мм)

(iii) Измерение параметров ФК.

Исследование проводили с участием восемнадцати субъектов мужского пола, возраст от 18 до 55 лет включительно. Субъекты, которые не получали мощный ингибитор цитохрома P450(CYP)3A и CYP2C19 в течение 14 дней или периода, меньшего чем пятикратный период полувыведения лекарственного средства (в зависимости от того, какой период больше), или мощный индуктор CYP3A или CYP2C19 менее чем за 30 дней до введения исследуемого лекарственного средства в день 1 периода 1 были исключены.

Субъекты получали однократную пероральную дозу 20 мг соединения А (суспензии или твердого дозированного состава) в день 1 каждого из 3 периодов лечения. Общая продолжительность исследования для каждого субъекта (включая скрининговый визит и визит для последующего наблюдения) должна была составлять от 7 до 8 недель.

Настоящее исследование состояло из 3 фаз: скрининговое исследование на пригодность к участию (от 21 дня до 2 дней перед введением первой дозы), 3-стороннее перекрестное открытое исследование лечения однократной дозой, которое состояло из 3 периодов лечения, разделенных периодом выведения лекарственного средства из организма, составлявшим по меньшей мере 6 дней между введениями, а также визит для последующего наблюдения (от 7 до 14 дней после введения последней дозы).

Все принимавшие участие субъекты были случайным образом распределены в одну из трех групп лечения

лечение А: 20 мг состава суспензии соединения А для перорального введения (натошак),

лечение В: 20 мг твердого состава соединения А (натошак),

лечение С: 20 мг твердого состава соединения А (полуголодное состояние).

(iii) Результаты.

Модель со смешанными эффектами применяли к преобразованным в натуральный логарифм значениям C_{max} и AUC. Модель включала в себя последовательность, период и лечение в качестве фиксированных эффектов, а также субъекта в качестве случайного эффекта. Для каждого из параметров сравнения включали в себя:

твердый дозированный состав (натошак) в сравнении с составом суспензии для перорального применения (натошак);

твердый дозированный состав (натошак) в сравнении с твердым дозированным составом (полуголодное состояние).

После перорального введения соединение А быстро всасывалось и достигало C_{max} при медианных значениях t_{max} в диапазоне от 0,5 до 1,0 ч. После достижения C_{max} концентрации соединения А быстро падали моноэкспоненциальным образом (до 12 ч после введения дозы). Средние значения $t^{1/2}$ для суспензии (натошак) и таблетки (в полуголодном состоянии) были аналогичными (~2 ч). Однако среднее значение $t^{1/2}$ для таблетки, принятой натощак, было более длительным, чем ожидалось (~5 ч). У некоторых субъектов наблюдались продленные низкие уровни в плазме во время последней фазы, что приводило к значениям $t^{1/2}$ в диапазоне от 1,9 до 17,3 ч. См. фиг. 1-11.

Пример 2.

Данный пример был реализован в многоцентровом двойном слепом исследовании, контролируемом дифенгидраминам и плацебо. К участию были привлечены мужчины и женщины с диагнозом MDD в возрасте от 18 до 64 лет включительно. При скрининге субъекты имели общий балл щщщ 30 по шкале IDS-C₃₀, что соответствовало депрессии от умеренной до тяжелой степени.

Помимо прочего, выполняли забор крови и слюны для анализа на биомаркеры. Пробы венозной

крови (по 3 мл каждая) забирали натощак в период с 8:00 до 10:00 утра для определения концентраций [5(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-2-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанона в плазме, а также измеряли биомаркеры, относящиеся к активности иммунной системы, активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (HPA), нейротропным факторам и метаболическим факторам. Также забирали пробы крови для фармакокинетического (ФК) анализа. Пробы плазмы анализировали для определения концентраций соединения А с использованием ЖХ-МС/МС. Слюну забирали для определения концентраций кортизола. Концентрации кортизола в слюне были добавлены как биомаркер.

Сорок восемь субъектов были случайным образом распределены в группы (в соотношении 2:1:1), получавшие 20 мг соединения А, 25 мг дифенилгидрамина или плацебо один раз в день (ежедневно) вечером - женщины детородного возраста (WOCBP) в течение 10 дней или мужчины и женщины недетородного возраста (WONCBP) в течение 4 недель. Субъекты получали лекарственное средство в виде капсул, содержащих 1 таблетку с 20 мг соединения А, 1 таблетку с 25 мг дифенгидрамина или плацебо. Мужчины и WONCBP получали 1 капсулу каждый вечер непосредственно перед сном со дня 1 до дня 28. WOCBP получали 1 капсулу каждый вечер непосредственно перед сном со дня 1 до дня 10. Были совершены 2 визита для последующего наблюдения на дни 3 и 14.

Для анализа симптомов депрессии оценки проводили при скрининге и в процессе исследования. В частности, симптомы депрессии выявляли, используя международный нейропсихиатрический опросник International Neuropsychiatric Interview (MINI) 6.0 или Шкалу Гамильтона для оценки депрессии из 17 пунктов (HDRS17). Также проводили полисомнографию (PSG) для количественной оценки стадий сна, включая латентность наступления устойчивого сна (LSP) и общее время сна (TST). После этого симптомы депрессии анализировали на дни 11 и 29 в процессе лечения и на дни 3 и 14 после лечения. PSG регистрировали в течение ночи, следовавшей за введением первой и десятой доз исследуемого лекарственного средства.

(i) Позология.

Было обнаружено, что соединение А является селективным антагонистом орексинового рецептора-2, активным при пероральном применении. После перорального введения 20 мг соединения А имело короткое время достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{max} < 1$ ч) и характеризовалось коротким временем полувыведения (2-3 ч). Введение соединения А в дневное время вызывало сонливость у здоровых субъектов, а введение в ночное время уменьшало латентность наступления устойчивого сна (LPS) и увеличивало общее время сна (TST) у субъектов с бессонницей (ID). Величина эффекта соединения А на LPS и TST была напрямую связана с исходным уровнем бессонницы. См. фиг. 12-15.

Введение в ночное время (за 30 мин до отхода ко сну) приводило к чередующейся экспозиции соединения А в плазме. Таким образом, было продемонстрировано, что многократное (10-дневное) введение ежедневной дозы не приводило к накоплению.

(ii) HDRS₁₇/HAM-D₆.

Общую оценку по шкале HDRS17 рассчитывали путем суммирования баллов по 17 пунктам, оцениваемым во время исследования. Общая оценка по шкале HDRS₁₇ варьировала от 0 до 52, где более высокие значения указывали на более высокую степень тяжести депрессии. Для коррекции возможного влияния исследуемого лекарственного средства на сон связанные со сном пункты были исключены из HDRS₁₇ для расчета скорректированного (связанные со сном) пункта значения HDRS. Соответственно, скорректированное общее значение HDRS₁₇ рассчитывали путем суммирования баллов по пунктам, за исключением 3 вопросов о бессоннице (4 ранняя бессонница, 5 - средняя бессонница и 6 - поздняя бессонница). Скорректированные значения общей оценки HDRS₁₇ находились в диапазоне от 0 до 46. Анализировали подгруппу из 6 пунктов из HDRS₁₇ (HAM-D₆) для получения информации об основных депрессивных симптомах и чувствительности к лечению. Шесть пунктов включали в себя депрессивное настроение, чувство вины, работу и интересы, психомоторное торможение, психическая тревога и общие соматические реакции (усталость и боли).

Таблица 7

Средний балл ± стандартное отклонение (CO)				
Исследование	Время	Соединение		
		Плацебо (N=12)	Соединение А 20 мг (N=22)	Дифенгидрамин 25 мг (N=13)
Общий балл HDRS ₁₇	Исходный уровень	18,7 (5,71)	18,7 (4,65)	20,0 (5,12)
	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-3,6 (4,03)	-5,5 (3,86)	-4,1 (3,66)
Средний	Исходный уровень	13,7	14,4 (3,36)	15,1 (4,41)
скорректиро- ванный балл HDRS ₁₇		(4,98)		
	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-2,3 (3,03)	-4,5 (2,76)*	-2,3 (2,81)

Результаты в табл. 7 показывают, что улучшения по общему баллу HDRS₁₇, которые наблюдались после введения 20 мг соединения А, в основном не были связаны с изменениями сна (-5,5 в сравнении с -4,5 балла), тогда как в случае дифенгидрамина изменения, связанные со сном, были более значимыми (-4,1 в сравнении с -2,3).

Оценку по HAM-D₆ рассчитывали путем суммирования баллов по 6 пунктам, и оценка находилась в диапазоне от 0 до 22. Большее значение указывает на большую степень тяжести основных симптомов.

Таблица 8

Средние баллы ± стандартное отклонение				
Оценка	Время	Соединение		
		Плацебо (N=12)	Соединение А 20 мг (N=22)	Дифенгидрамин 25 мг (N=13)
Средний балл HDRS ₁₇ по тревоге/ фактору соматизации	Исходный уровень	4,3 (1,56)	4,8 (1,56)	5,1 (1,80)
	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-0,8 (1,40)	-1,6 (1,50)	-0,9 (1,12)
Средний балл HAM-D ₆	Исходный уровень	9,0 (3,57)	10,4 (2,09)	10,6 (3,31)
	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-1,5 (2,15)	-3,8 (2,22)**	-1,8 (2,01)

Результаты, представленные в табл. 8, иллюстрируют, что изменения относительно исходного уровня по тревоге/фактору соматизации не были связаны с наблюдаемым улучшением оценки депрессии в группе, получавшей соединение А. Однако основные симптомы депрессии (по шкале HAM-D₆) были связаны с наблюдаемым улучшением оценки депрессии в группе, получавшей соединение А.

(iii) Полисомнография.

Влияния исследуемого лекарственного средства на параметры, связанные с полисомнографией (PSG), оценивали в течение ночи в дни 1/2 и 10/11. Кроме того, PSG проводили до и после принудительного пробуждения ночью в день 5/6. Были проведены две скрининговые записи PSG и рассчитаны исходные значения как средние для скринингов 1 и 2.

(a) Общее время сна (TST).

TST определяется как общее количество минут, проведенных в фазе сна с быстрым движением глаз

(REM) и в фазе сна с медленным движением глаз (NREM). В сравнении с плацебо как соединение А, так и дифенгидрамин увеличили TST в течение ночи в день 1/2. Вследствие увеличения TST у получавших плацебо субъектов в день 10/11 относительные эффекты соединения А и дифенгидрамина были менее выраженными. См. табл. 9. Хотя вся исследуемая популяция не удовлетворяла критериям бессонницы (TST < 360 мин), отдельные субъекты имели значения TST лишь 263 мин. Таким образом, популяция была смешанной в отношении наличия бессонницы.

Таблица 9

Время (мин)	Соединение		
	Плацебо (N=12)	Соединение А 20 мг (N=22)	Дифенгидрамин 25 мг (N=13)
Исходный уровень	376 (56,2)	380 (50,1)	382 (47,2)
День 1/2 Изменение относительно исходного уровня	7,4 (52,07)	30,9 (54,06)	28,3 (33,92)
День 10/11 Изменение относительно исходного уровня	20,7 (64,44)	26,56 (56,11)	33,92 (46,01)

Влияние соединения А на TST пропорционально продолжительности TST на исходном уровне (фиг. 13). Однако не было отмечено связи между величиной изменения LPS и улучшением базовых депрессивных симптомов (фиг. 15), что подтверждает антидепрессантный эффект, не зависящий от влияния на бессонницу.

(b) Латентность наступления устойчивого сна.

LPS определяется как время (в минутах), прошедшее с момента выключения света и до 10 мин непрерывного сна. В сравнении с плацебо как соединение А, так и дифенгидрамин умеренно снижали LPS в течение ночи на день 1/2. Вследствие уменьшения LPS у получавших плацебо субъектов в день 10/11 относительные эффекты соединения А и дифенгидрамина были менее выраженными. См. табл. 10. В целом исследуемая популяция характеризовалась увеличенным (> 20 мин) LPS. Как и в случае TST, популяция была смешанной в отношении наличия бессонницы на исходном уровне со значениями LPS лишь 4,5 мин.

Таблица 10

Время (мин)	Соединение		
	Плацебо (N=12)	Соединение А 20 мг (N=22)	Дифенгидрамин 25 мг (N=13)
Исходный уровень	53,8 (40,12)	40,9 (22,62)	36,0 (19,20)
День 1/2 Изменение относительно исходного уровня	3,4 (46,39)	8,7 (36,04)	6,7 (26,40)
День 10/11 Изменение относительно исходного уровня	17,5 (51,40)	9,2 (30,41)	0,3 (30,57)

Влияние соединения А на LPS пропорционально продолжительности LPS на исходном уровне (фиг. 12). Однако не было отмечено связи между величиной изменения LPS и улучшением базовых депрессивных симптомов (фиг. 14), что подтверждает антидепрессантный эффект, не зависящий от влияния на бессонницу,

(iv) Заключение.

Данные результаты показывают, что в сравнении с плацебо и дифенгидрамином антидепрессантный эффект соединения А был более сильным и клинически значимым. Неожиданно было обнаружено, что эффект соединения А был преимущественно связан с влиянием на основные симптомы депрессии и в целом был не связан с его влиянием на пункты, относящиеся ко сну. Антидепрессантный эффект сохранялся в течение по меньшей мере 14 дней после прекращения лечения. Важно то, что улучшения наблюдались уже в день 11 (первая оценка) и сохранялись после прекращения лечения.

Пример 3.

Данный пример был реализован для иллюстрации того, что соединение А можно использовать во время вспомогательной терапии. В частности, соединение А вводили субъектам с диагностированным MDD (i) в виде монотерапии и (ii) в комбинации с известным антидепрессантом, и симптомы депрессии у субъектов оценивали с использованием шкал HDRS17 и HAM-D6.

В группе 1 тридцать семь субъектов были случайным образом распределены в группы (в соотношении 2:1:1), получавшие 20 мг соединения А, 25 мг дифенилгидрамина или плацебо один раз в день по вечерам в течение 10 дней. В группе 2 десять субъектов были случайным образом распределены в группы (в соотношении 2:1:1), получавшие 20 мг соединения А, 25 мг дифенилгидрамина или плацебо один раз в день по вечерам в течение 10 дней. Каждый субъект в группе 2 также принимал некоторое количество антидепрессанта, выбранного из дулоксетина, циталопрама, пароксетина или сертралина, в соответствии с предписаниями его лечащего врача. Для оценки симптомов депрессии в обеих группах оценки проводили независимо при скрининге и на день 11, т. е. через один день после исследования, с использованием HDRS₁₇ и HAM-D₆, как описано в примере 2. Результаты оценок показаны в табл. 11 и 12. в табл. 11-12 # означает величину эффекта по Коэну, * означает P < 0,05 (статистическая значимость), а ** означает P < 0,01.

Таблица 11

Средние баллы ± СО				
Группа I				
Шкала	Время	Плацебо (N=8)	Соединение	Дифенгидрами
			А 20 мг (N=18)	н 25 мг (N=11)
HDRS17	Исходный уровень	19,5	19,4	21,5 (3,78)

		(5,40)	(4,80)	
	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-2,5 (4,14)	-5,1 (3,97)	-4,2 (4,00)
	Величина эффекта, соединение А в сравнении с плацебо#		-0,64	
Скорректиро- ванный HDRS	Исходный уровень	14,4 (4,50)	14,9 (3,37)	16,4 (3,35)
	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-1,4 (3,29)	-4,3 (2,97) *	-2,1 (3,02)
	Величина эффекта, соединение А в сравнении с плацебо#		-0,93	
Тревога - фактор соматизации	Исходный уровень	4,4 (1,41)	5,1 (1,53)	5,5 (1,51)
	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-0,8 (1,49)	-1,6 (1,65)	-0,8 (1,17)
	Величина эффекта, соединение А в сравнении с плацебо#		-0,51	
HAM-D₆	Исходный уровень	9,6 (3,70)	10,8 (2,07)	11,7 (2,05)
	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-0,8 (2,25)	-3,6 (2,33) **	-1,7 (2,15)
	Величина эффекта, соединение А в сравнении с плацебо#		-1,22	

Таблица 12

Группа 2				
		Плацебо (N=4)	Соединение А 20 мг (N=4)	Дифенгидрамин 25 мг (N=2)
HDRS17	Исходный уровень	17,0 (6,78)	15,5 (2,08)	11,5 (0,71)
	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-5,8 (3,20)	-7,0 (3,37)	-3,5 (0,71)
	Величина эффекта, соединение А в сравнении с плацебо [#]		-0,37	
Скорректиро- ванный HDRS	Исходный уровень	12,3 (6,29)	11,8 (1,89)	8,0 (1,41)
	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-4,3 (0,96)	-5,5 (1,29)	-3,5 (0,71)
	Величина эффекта, соединение А в сравнении с плацебо [#]		-1,06	
Тревога - фактор	Исходный уровень	4,3 (2,06)	3,5 (1,00)	2,5 (0,71)
соматизации	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-1,0 (1,41)	-1,8 (0,50)	-1,5 (0,71)
	Величина эффекта, соединение А в сравнении с плацебо [#]		-0,76	
HAM-D ₆	Исходный уровень	7,8 (3,40)	8,8 (1,26)	4,5 (0,71)
	День 11 Изменение относительно исходного уровня	-3,0 (0,82)	-4,8 (1,50)	-2,0 (1,41)
	Величина эффекта, соединение А в сравнении с плацебо [#]		-1,49	

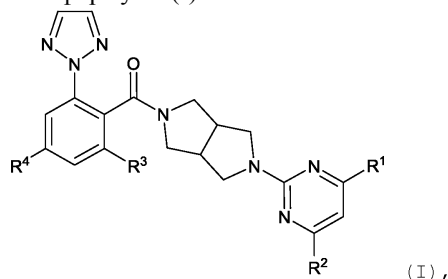
Эти результаты иллюстрируют, что соединение А проявляет антидепрессантную активность у не получавших лечения и у получавших антидепрессантные лекарственные средства субъектов с MDD, что подтверждает его эффективность в виде монотерапии и вспомогательной терапии.

Описания каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемой или описанной в этом документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

Специалистам в данной области будет очевидно, что предпочтительные варианты осуществления описания допускают множество изменений и модификаций и что такие изменения и модификации могут быть внесены без отступления от сущности описания. Таким образом, предполагается, что приложенные пункты формулы изобретения охватывают все такие эквивалентные вариации, которые соответствуют сущности и объему описания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения депрессии, включающий в себя введение требующему такого лечения субъекту эффективного количества соединения формулы (I):



где R¹ представляет собой C₁₋₄алкил;

R² представляет собой C₁₋₄алкил;

R³ представляет собой H или галоген; а

R⁴ представляет собой H или C₁₋₄алкокси;

или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат,

где соединение вводят ночью и перед сном.

2. Способ по п.1, в котором субъект не страдает бессонницей.

3. Способ по п.1, в котором R³ представляет собой галоген.

4. Способ по п.3, в котором R³ представляет собой фтор.

5. Способ по п.1, в котором R⁴ представляет собой H.

6. Способ по п.1, в котором R⁴ представляет собой C₁₋₄алкокси.

7. Способ по п.6, в котором R⁴ представляет собой метокси.

8. Способ по п.1, в котором R³ представляет собой H.

9. Способ по п.1, в котором R¹ представляет собой CH₃.

10. Способ по п.1, в котором R² представляет собой CH₃.

11. Способ по п.1, в котором соединение представляет собой [5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанон или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Способ по п.1, в котором соединение представляет собой [5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанон.

13. Способ по п.1, в котором соединение представляет собой гидрохлорид [5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанона.

14. Способ по п.1, в котором соединение представляет собой (5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Способ по п.1, в котором соединение представляет собой (5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)(4-метокси-2-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)метанон.

16. Способ по п.1, в котором соединение вводят ежедневно.

17. Способ по п.1, в котором соединение вводят перорально.

18. Способ по п.1, в котором эффективное количество соединения составляет от около 10 до около 40 мг.

19. Способ по п.1, в котором депрессия включает в себя большое депрессивное расстройство, депрессию, связанную с биполярным расстройством, или резистентную к лечению депрессию.

20. Способ по п.19, в котором депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство.

21. Способ по п.19, в котором депрессия представляет собой резистентную к лечению депрессию.

22. Способ по п.1, дополнительно включающий в себя введение второго антидепрессанта, который представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина или их комбинации.

23. Способ по п.2, где соединение представляет собой [5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанон или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Способ по п.23, в котором депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство.

25. Способ по п.24, дополнительно включающий в себя введение второго антидепрессанта, который представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина или их комбинации.

26. Способ по п.1, где соединение представляет собой [5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанон или его фарма-

цветически приемлемую соль.

27. Способ по п.26, в котором депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство.

28. Способ по п.27, дополнительно включающий в себя введение второго антидепрессанта, который представляет собой селективный ингибитор обратного захвата серотонина, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина или их комбинации.

29. Способ по п.22, где соединение представляет собой [5-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-ил]-(2-фтор-6-[1,2,3]триазол-2-илфенил)метанол или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Способ по п.28, в котором эффективное количество соединения составляет от около 10 до около 40 мг.

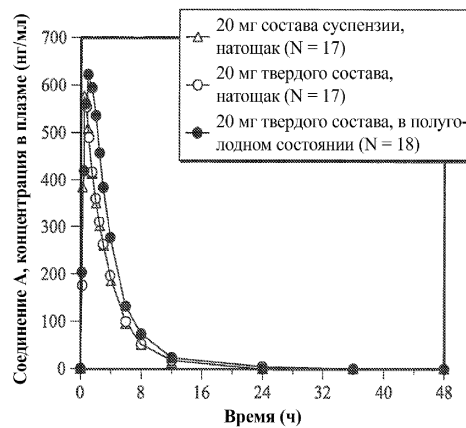
31. Способ по п.28, в котором эффективное количество соединения составляет от около 20 мг.

32. Способ по п.30, в котором соединение вводят ежедневно.

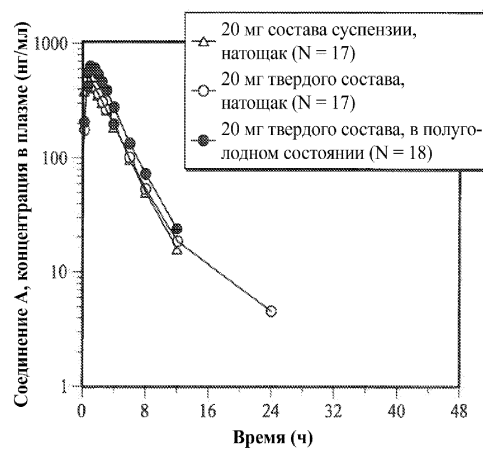
33. Способ по п.31, в котором соединение вводят ежедневно.

34. Способ по п.32, где способ лечит психические симптомы депрессии.

35. Способ по п.33, где способ лечит психические симптомы депрессии.

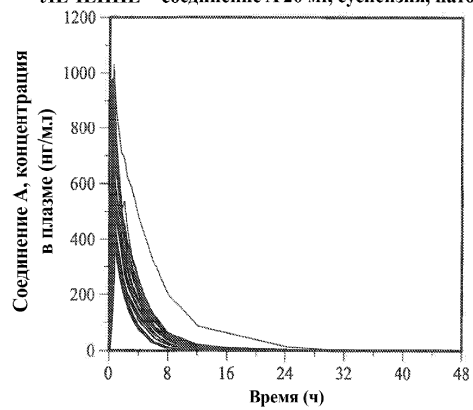


Фиг. 1



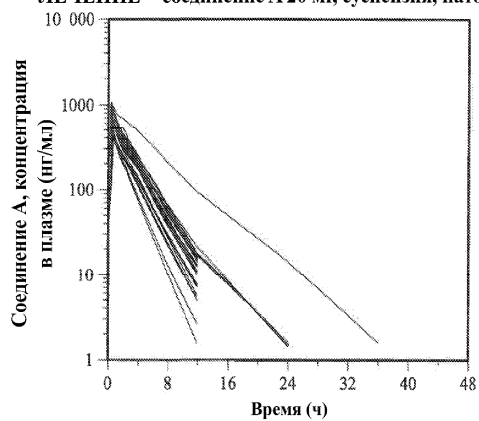
Фиг. 2

ЛЕЧЕНИЕ = соединение А 20 мг, суспензия, натошак



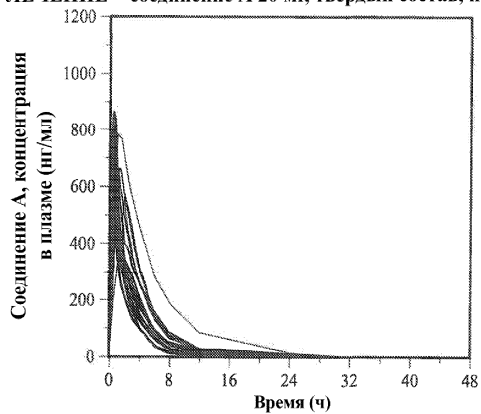
Фиг. 3

ЛЕЧЕНИЕ = соединение А 20 мг, суспензия, натошак



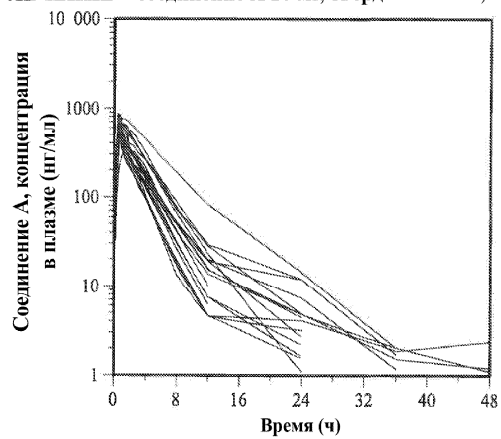
Фиг. 4

ЛЕЧЕНИЕ = соединение А 20 мг, твердый состав, натошак



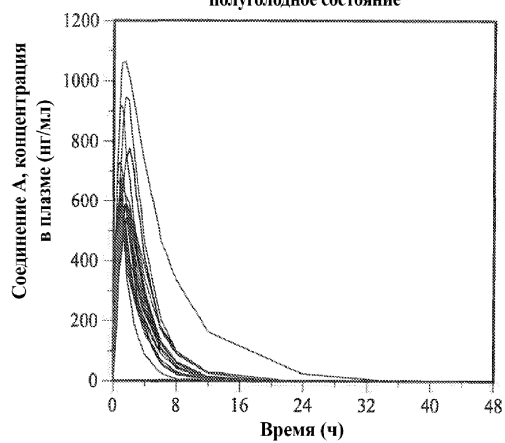
Фиг. 5

ЛЕЧЕНИЕ = соединение А 20 мг, твердый состав, натошак



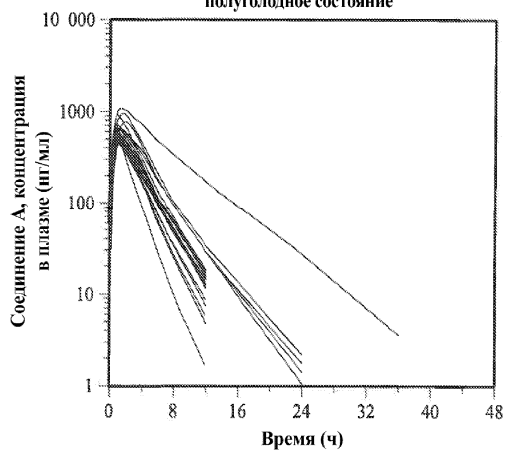
Фиг. 6

ЛЕЧЕНИЕ = соединение А 20 мг, твердый состав, полуголодное состояние

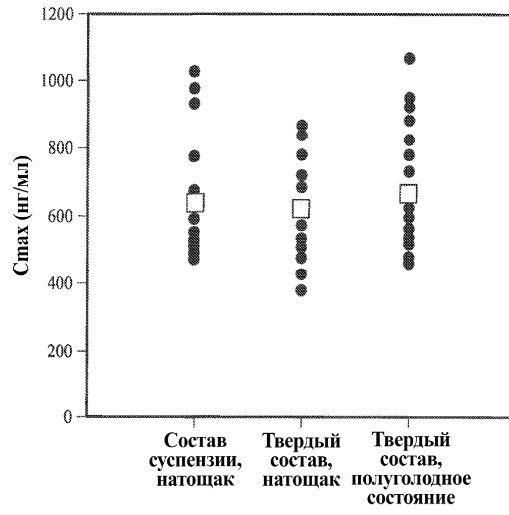


Фиг. 7

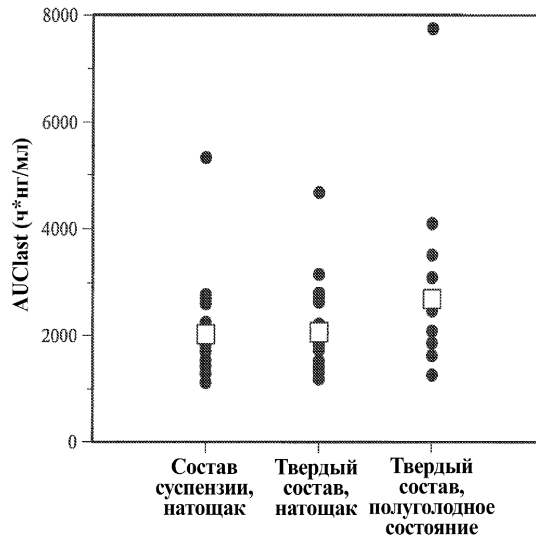
ЛЕЧЕНИЕ = соединение А 20 мг, твердый состав, полуголодное состояние



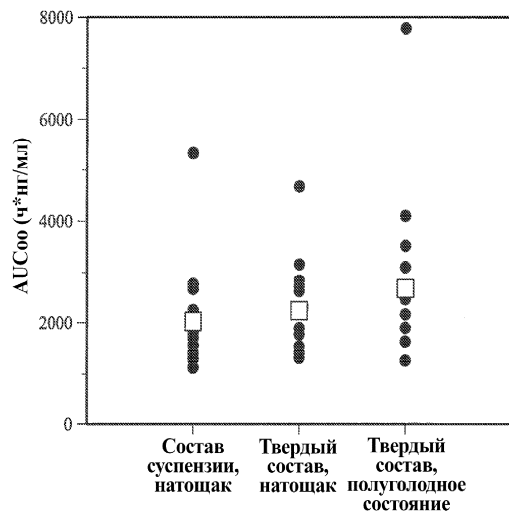
Фиг. 8



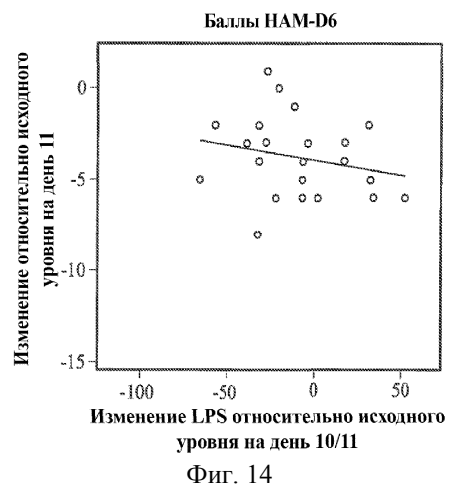
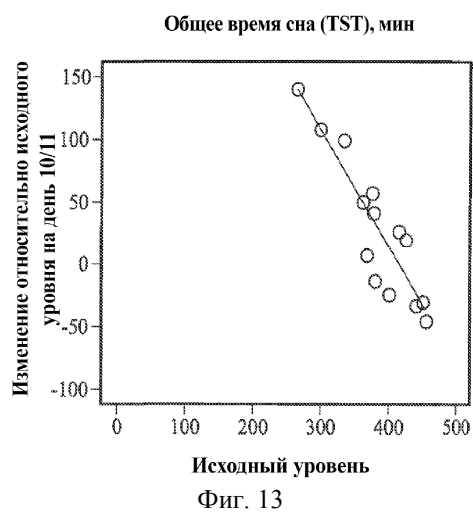
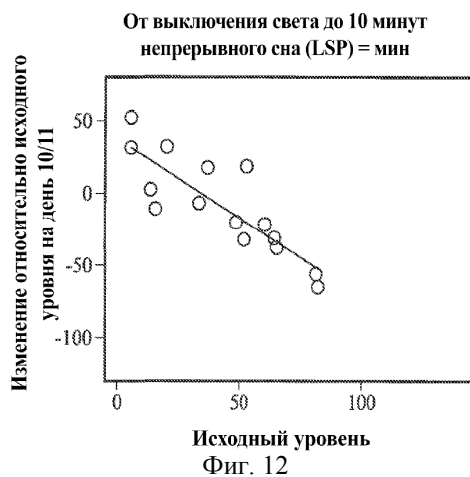
ЛЕЧЕНИЕ
Фиг. 9

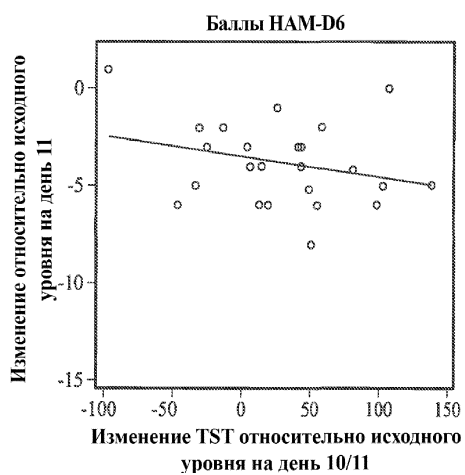


ЛЕЧЕНИЕ
Фиг. 10

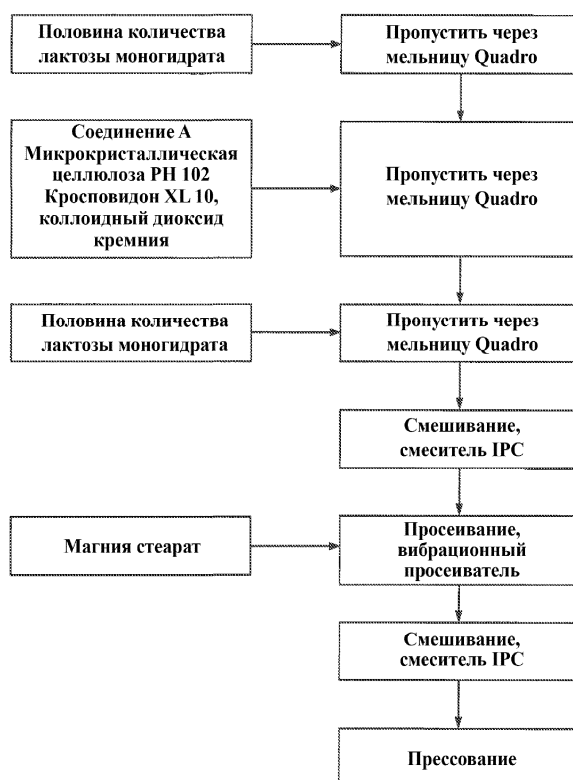


ЛЕЧЕНИЕ
Фиг. 11





Фиг. 15



Фиг. 16

