

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047954**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.10.02

(21) Номер заявки

202392071

(22) Дата подачи заявки

2019.10.17(51) Int. Cl. **A61K 31/454** (2006.01)**A61P 25/24** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)**(54) НОВЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ 5-HT₄ РЕЦЕПТОРНОГО АГОНИСТА**(31) **201841039516**(32) **2018.10.18**(33) **IN**(43) **2023.10.31**(62) **202191044; 2019.10.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ**ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:

**Нироджи Рамакришна, Мохаммед
Абдул Рашид, Схинде Анил Карбхари,
Грандхи Венката Рамалингайя,
Джаяраджан Прадип, Бенаде Виджай,
Бхирапунени Гопинадх, Джасти
Венкатесварлу (IN)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)(56) **WO-A1-2016027277**

MUDDANA NAGESWARARAO ET AL.
"Suvn-d4010: A novel 5-ht4receptor partial agonist for the treatment of Alzheimer's disease", *ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION*, vol. 11, no. 7, July 2015 (2015-07), XP029353774, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2015.06.524, the whole document

BACHURIN SERGEY O. ET AL.

"Mild cognitive impairment due to

Alzheimer disease: Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention", *PHARMACOLOGICAL RESEARCH, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB*, vol. 129, 21 November 2017 (2017-11-21), pages 216-226, XP085353400, ISSN: 1043-6618, DOI: 10.1016/J.PHRS.2017.11.021 page 220, right-hand column, paragraph 2

JOL BOCKAERT ET AL. "5-HTreceptors, a place in the sun: act two", *CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY*, vol. 11, no. 1, 2011, pages 87-93, XP028186429, ISSN: 1471-4892, DOI: 10.1016/J.COPH.2011.01.012, [retrieved on 2011-02-04], the whole document

DARCET FLAVIE ET AL. "Chronic 5-HT4receptor agonist treatment restores learning and memory deficits in a neuroendocrine mouse model of anxiety/depression", *NEUROSCIENCE LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL*, vol. 616, 3 February 2016 (2016-02-03), pages 197-203, XP029446289, ISSN: 0304-3940, DOI: 10.1016/J.NEULET.2016.01.055, the whole document

BHYRAPUNENI GOPINADH ET AL. "SUVN-D4010: A POTENT AND SELECTIVE 5-HT4RECEPTOR PARTIAL AGONIST-ASSESSMENT OF SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS IN HEALTHY HUMAN VOLUNTEERS", *ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION*, vol. 13, no. 7, July 2017 (2017-07), XP085216260, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2017.06.476, the whole document

(57) Изобретение относится к новым применениям 5-HT₄ рецепторного агониста, конкретно изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола (соединение-1) или его фармацевтически приемлемых солей, для лечения деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, таких как апатия/безразличие, возбуждение, агрессия, депрессия, беспокойство, раздражительность/лабильность, дисфория, аберрантное двигательное поведение, бред, галлюцинации, экзальтация/эйфория, психоз, растормаживание, нарушения сна и ночного поведения или расстройства аппетита и пищевого поведения. Изобретение также относится к применению указанных соединений в получении лекарственного средства, предназначенного для лечения расстройств, описанных в изобретении.

B1**047954****047954****B1**

Область техники изобретения

Изобретение относится к новым применениям 5-HT₄ рецепторного агониста, конкретно изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, таких как апатия/безразличие, возбуждение, агрессия, депрессия, беспокойство, раздражительность/лабильность, дисфории, аберрантного двигательного поведения, бреда, галлюцинаций, экзальтации/эйфории, психоза, растормаживания, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения. Настоящее изобретение также относится к применению указанных соединений в получении лекарственного средства, предназначенного для лечения расстройств, описанных в настоящем изобретении.

Уровень техники изобретения

Снижение когнитивных функций происходит у женщин в период менопаузы. Примерно две трети женщин жалуются на забывчивость во время менопаузы. Эмпирические данные свидетельствуют о том, что женщины в пери- и постменопаузе показали худшие результаты по тестам на память и когнитивные функции в течение года после последней менструации, чем в период, предшествующий менопаузе. У женщин в пери- и постменопаузе, достигших данного состояния естественным путем или путем овариэктомии, когнитивные функции значительно снижаются из-за хронического состояния гормональной депривации.

Деменция у женщин в постменопаузе влияет на различные компоненты, а именно на вербальную, эпизодическую, зрительно-пространственную навигацию, наряду с дефицитом внимания и исполнительной функции, что отрицательно влияет на повседневную деятельность и, следовательно, на качество жизни (КЖ). Снижение памяти обычно наиболее заметно в течение 12 месяцев после последней менструации. У большинства женщин когнитивная функция вряд ли ухудшится в постменопаузе по каким-либо причинам, кроме тех, которые ожидаются при нормальном старении. Хотя маловероятно, что в постменопаузе когнитивные функции женщины вернуться к тому, что было до менопаузы, женщины могут адаптироваться и со временем компенсировать симптомы.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) когда-то считалась стратегией первой линии для лечения у женщин в постменопаузе при патологических физиологических изменениях и инвалидности, которые неизбежны. Однако недавние исследования, проведенные с участием женщин в менопаузе (WHIMS-Women's Health Initiative Memory Study), пришли к выводу о негативных эффектах ЗГТ наряду с повышенным риском рака матки, яичников и груди, тромбоэмболии легочной артерии, сердечных заболеваний и инсульта (JAMA, 2004, 291, 47-53, JAMA, 2002, 288, 321-333). На сегодняшний день для данной популяции не одобрено альтернативное и эффективное лечение, хотя некоторые ингибиторы холинэстеразы прошли клинические испытания. В целом, женщины проводят треть своей жизни в состоянии хронической гормональной депривации, то есть в период менопаузы, учитывая возраст 50 лет, когда они переживают переходную менопаузу.

Рецепторы 5-HT₄ высоко экспрессируются в таких областях мозга, как гиппокамп, миндалевидное тело и кора головного мозга, что предполагает участие рецептора в когнитивных процессах (Curr. Opin. Pharmacol. 2011, 11, 87-93). Рецепторы 5-HT₄ могут играть важную роль в процессах познания через взаимодействие между холинергической и/или гистаминергической системами в гиппокампе или в областях коры головного мозга. Стимуляция рецепторов 5-HT₄ увеличивает уровни внеклеточного гистамина и ацетилхолина у грызунов в данных областях мозга, участвующих в когнитивной функции (Neuroscience Letters 2016, 616, 197-203).

Рецепторные агонисты 5-HT₄ модулирует пептиды, производные от белка-предшественника амилоида (APP), бета-амилоид (Aβ) и растворимый белок-предшественник амилоида альфа (sAPPα) (Exp. Gerontol. 2003, 38, 159-66). SAPPα не является амилоидогенным белком и, как сообщается, обладает мощной нейропротекторной ролью против нейротоксических эффектов глутамата и β-амилоида. Рецепторный агонист 5-HT₄ также увеличивает уровни нейромедиатора ацетилхолина, который участвует в когнитивных процессах (Curr. Drug Targets, 2004, 3, 39-51).

Неожиданно было обнаружено, что рецепторный агонист 5-HT₄ настоящего изобретения обращает вспять дефицит памяти на животной модели менопаузы. Таким образом, рецепторный агонист 5-HT₄ настоящего изобретения может быть потенциальным кандидатом в лекарственное средство для лечения связанной с менопаузой потери памяти и когнитивных функций.

Старческое слабоумие представляет собой заболевание, вызванное дегенерацией клеток головного мозга и характеризующееся снижением когнитивных способностей. Это может включать способность человека концентрироваться, вспоминать информацию и правильно оценивать ситуацию. Старость представляет собой ухудшение состояния тела и разума, связанное с поздним старением. Показания старости различаются по времени их появления. Удивительно, но рецепторный агонист 5-HT₄ настоящего изобретения улучшил память на животной модели старости.

Апатия/безразличие, возбуждение, агрессия, депрессия, тревога, раздражительность/лабильность,

дисфория, аберрантное двигательное поведение, бред, галлюцинации, экзальтация/эйфория, психоз, растормаживание, нарушение сна и ночного поведения или расстройство аппетита и пищевого поведения являются основными поведенческими и психологическими симптомами у пациентов с деменцией. Данные поведенческие и психологические симптомы вызывают сильную боль у пациентов с деменцией и лиц, ухаживающих за ними. Следовательно, остается неудовлетворенная медицинская потребность в лечении поведенческих и психологических симптомов деменции.

Рецепторный агонист 5-НТ₄ настоящего изобретения неожиданно снижает уровни агрессии и, следовательно, может быть потенциальным лечением поведенческих и психологических симптомов деменции, таких как апатия/безразличие, возбуждение, агрессия, депрессия, тревога, раздражительность/лабильность, дисфории, аберрантное двигательное поведение, бред, галлюцинации, экзальтация/эйфория, психоз, растормаживание, нарушение сна и ночного поведения или расстройства аппетита и пищевого поведения.

Когнитивная дисфункция представляет собой ключевую особенность шизофрении. Дефицит от умеренного до тяжелого в нескольких областях, включая внимание, рабочую память, вербальное обучение и память, и управляющие функции (Neuropsychiatr Dis Treat. 2006, 2 (4), 531-536; Clin Psychopharmacol Neurosci, 2018, 16 (1), 7-17). Не одобрено лечение когнитивных нарушений, связанных с шизофренией. Неожиданно оказалось, что рецепторный агонист 5-НТ₄ настоящего изобретения улучшил память на животной модели когнитивных нарушений при шизофрении.

Рак представляет собой группу заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом и распространением аномальных клеток, которые являются второй по значимости причиной смерти во всем мире после сердечнососудистых заболеваний. В связи с улучшением показателей выживаемости при раке во всем мире с помощью передовых терапевтических стратегий внимание исследований было обращено на «выживаемость рака» для улучшения качества жизни выживших после рака во всем мире. Для многих пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями или раком, химиотерапия является лучшим вариантом борьбы с заболеванием. Даже до выбора хирургических и лучевых способов в терапии рака, химиотерапия является неоценимым инструментом для уменьшения бремени рака, и, кроме того, она рекомендуется по причине более плодотворного результата среди вышеперечисленных способов. Хотя химиотерапия является эффективным способом лечения многих видов рака, она также имеет отрицательные побочные эффекты. Из-за неспецифического характера уничтожения клеток с помощью химиотерапии нейрональные клетки не являются исключением для того, что лежит в основе нейробиологии «химического мозга» и связанных с ним когнитивных дефицитов. Пациенты, получающие химиотерапию, подвергаются повышенному риску изменения структуры и функции мозга.

Клинические исследования показали, что до 70% онкологических больных, получавших химиотерапию, испытывают когнитивные нарушения (Clin Cancer Res, 2012, 18 (7), 1954-1965). Данное когнитивное нарушение, обычно называемое «химическим мозгом», может влиять на рабочую память, внимание, скорость обработки данных, концентрацию и исполнительные функции. Дефицит, наблюдаемый при "химиотерапии", сохраняется в течение длительного времени, даже до 10 лет после последней полученной химиотерапии. Пока что терапевтическое вмешательство не доступно или не одобрено для глобальной популяции выживших после рака. Неожиданно оказалось, что рецепторный агонист 5-НТ₄ настоящего изобретения улучшил память на животной модели дефицита памяти, связанной с химиотерапией.

Болезнь Альцгеймера (БА) и депрессия представляют собой распространенные проблемы психического здоровья среди пожилых людей. БА обычно сопровождается различными психоневрологическими симптомами (НПВ). В частности, известно, что она сопровождается депрессивными симптомами на ранней стадии (Psychiatry Investig, 2017, 14 (3), 271-280), но связь между тяжестью БА и распространенностью депрессии еще не ясна. Депрессия при АД является очень распространенной, и ее распространенность в популяции с АД составляет около 50%, но частота может варьироваться в зависимости от способа диагностики, степени депрессии и исследуемой популяции. Кроме того, согласно долгосрочному проспективному исследованию, возникновение депрессии во время прогрессирующей деменции или легкого когнитивного нарушения кажется более частым, чем в общей популяции. Рецепторный агонист 5-НТ₄ настоящего изобретения продемонстрировал антидепрессивную активность на животной модели депрессии. В дополнение к демонстрации автономной эффективности рецепторный агонист 5-НТ₄ настоящего изобретения в комбинации с селективным ингибитором обратного захвата серотонина (SSRI) оказывал синергетический эффект на внеклеточные уровни серотонина (5-НТ) в вентральном гиппокампе, что позволяет предположить, что комбинированное введение селективного ингибитора обратного захвата серотонина и рецепторного агониста 5-НТ₄ настоящего изобретения усиливает нейротрансмиссию 5-НТ и обеспечивает потенциал в лечении депрессии.

В настоящее время не одобрено лекарственное средство для лечения деменции из-за менопаузы, старческой деменции, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, таких как апатия/безразличие, возбуждение, агрессия, депрессия, беспокойство, раздражительность/лабильность, дисфория, аберрантное двигательное поведение, бред, галлюцинации, экзальтация/эйфория, психоз, растор-

маживание, нарушение сна и ночного поведения или расстройства аппетита и пищевого поведения. Данные когнитивные, поведенческие и психологические симптомы вызывают сильную боль у пациентов, страдающих когнитивными нарушениями, и у тех, кто за ними ухаживает. Следовательно, остается неудовлетворенная потребность в лечении деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, таких как апатия/безразличие, возбуждение, агрессия, депрессия, беспокойство, раздражительность/лабильность, дисфория, аберрантное двигательное поведение, бред, галлюцинации, экзальтация/эйфория, психоз, растормаживание, нарушения сна и ночного поведения или расстройства аппетита и пищевого поведения. Неожиданно оказалось, что рецепторный агонист 5-HT₄ настоящего изобретения значительно обратил дефицит памяти в различных моделях на животных, что указывает на то, что он может быть потенциальным кандидатом в лекарственное средство для лечения потери памяти и когнитивных функций, связанных с менопаузой, старческой деменции, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, поведенческих и психологических симптомов деменции.

Сущность настоящего изобретения

Цель настоящего изобретения заключается в предоставлении способа лечения заболевания или расстройства, опосредованного 5-рецептором HT₄, применяя 5-HT₄ рецепторный агонист; где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил]][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В первом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества рецепторного агониста 5-HT₄, где рецепторный агонист 5-HT₄ представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил]][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения деменции из-за менопаузы, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества рецепторного агониста 5-HT₄, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил]][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения старческого слабоумия, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества рецепторного агониста 5-HT₄, где рецепторный агонист 5-HT₄ представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил]][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества рецепторного агониста 5-HT₄, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил]][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения депрессии, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества рецепторного агониста 5-HT₄, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил]][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения депрессии, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества рецепторного агониста 5-HT₄ и селективного ингибитора обратного захвата серотонина; где рецепторный агонист 5-HT₄ представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил]][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества рецепторного агониста 5-HT₄, где рецепторный агонист 5-HT₄ представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил]][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов деменции, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества рецепторного агониста 5-HT₄, где рецепторный агонист 5-HT₄ представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил]][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к применению рецепторного агониста 5-HT₄, в частности изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил]][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола

или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, таких как апатия/безразличие, возбуждение, агрессия, депрессия, тревога, раздражительность/лабильность, дисфория, аберрантное двигательное поведение, бред, галлюцинации, экзальтация/эйфория, психоз, расторможенность, нарушения сна и ночного поведения или расстройства аппетита и пищевого поведения.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к применению рецепторного агониста 5-HT₄, в частности изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с селективным ингибитором обратного захвата серотонина для лечения депрессии.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в лечении деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, содержащей рецепторный агонист 5-HT₄, изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль и его фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает эффект соединения-1 на свойства, улучшающие познавательные способности, применяя задачи распознавание объектов у крыс с удаленными яичниками.

Фиг. 2 показывает эффект соединения-1 на дефицит памяти, связанный с когнитивными нарушениями, вызванными DOX.

Фиг. 3 показывает эффект соединения-1 на дефицит памяти, связанный с когнитивными нарушениями, вызванными МК-801.

Фиг. 4 показывает эффект соединения-1 в доминантно-подчиненной модели (DSM) депрессии.

Фиг. 5 показывает эффект соединения-1 в комбинации с пароксетином на модуляцию серотонина в вентральном гиппокампе.

Фиг. 6 показывает эффект соединения-1 на уровне агрессии мышей CD1.

Фиг. 7 показывает эффект соединения-1 в тесте принудительного плавания на мышцах.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, следующие термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, указанные ниже:

Термин "5-HT₄ рецепторный агонист", как применяют в настоящем изобретении, относится к лиганду или лекарственному средству, который обладает сродством к серотониновому 5-HT₄ рецептору, усиливает или улучшает функционирование рецептора 5-HT₄. Пример 5-HT₄ рецепторного агониста представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

Примеры фармацевтически приемлемой соли указанного выше соединения включают, но не ограничиваются, изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол ксалат.

Термин "селективный ингибитор обратного захвата серотонина", как применяют в настоящем изобретении, представляет собой химическое соединение или лекарственное средство, которое селективно ингибирует реабсорбцию или обратный захват серотонина в мозге, делая доступным большее количество серотонина. Примеры селективного ингибитора обратного захвата серотонина представляют собой пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, дапоксетин и вилазодон или фармацевтически приемлемую соль. Более предпочтительно селективный ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой пароксетин или фармацевтически приемлемую соль.

Термин, "деменция из-за менопаузы", как применяют в настоящем изобретении, относится к снижению когнитивных функций, потери памяти, забывчивости или нарушению памяти в популяции женщин в перименопаузальном или постменопаузальном возрасте или овариэктомированном состоянии.

Термин, "старческое слабоумие", как применяют в настоящем изобретении, относится к деменции из-за естественного старения, которая возникает у пожилого населения.

Термин, "когнитивные нарушения, связанные с шизофренией", как применяют в настоящем изобретении, относится к когнитивным нарушениям шизофрении (одному из ключевых симптомов), которые развиваются во время шизофрении. Нарушения являются от умеренных до серьезных по нескольким направлениям, включая внимание, рабочую память, вербальное обучение и память, и исполнительные функции.

Термин, "депрессия", как применяют в настоящем изобретении, относится к психическому расстройству, характеризующемуся стойким подавленным настроением или потерей интереса к занятиям, что приводит к значительным нарушениям повседневной жизни.

Термин, "когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией", как применяют в настоящем изобретении, относится к химическому мозгу, обозначает когнитивные изменения, которые возникают как побочный эффект химиотерапии. Данные изменения могут быть временными изменениями памяти и

мыслительного процесса. Когнитивное нарушение, вызванное химиотерапией, обычно включает один или несколько из следующих симптомов, трудности с концентрацией и мышлением и многозадачностью, снижение памяти, сокращение концентрации внимания и/или чувство дезорганизации. Когнитивное нарушение, вызванное химиотерапией, может быть результатом широкого спектра химиотерапевтических средств.

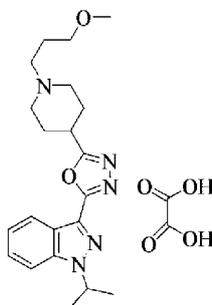
Термин "поведенческие и психологические симптомы деменции" относится к апатии/безразличию, возбуждению, агрессии, депрессии, тревоге, раздражительности/лабильности, дисфории, аберрантному двигательному поведению, бреду, галлюцинациям, экзальтации/эйфории, психозу, растормаживанию, нарушениям сна и ночного поведения или расстройствам аппетита и пищевого поведения из-за деменции. Он также относится к любому физическому или словесному поведению пациентов с деменцией, которое имеет эффект причинения вреда или отталкивания других, и включает агрессивное поведение, такое как избиение, пинки, укусы и крики. Поведенческие и психологические симптомы деменции включают поведенческие и психологические симптомы болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), деменции с тельцами Леви (ДТЛ), когнитивных нарушений при сосудистой деменции и лобно-височной деменции (FTD). Предпочтительно, поведенческие и психологические симптомы деменции выбраны из апатии/безразличия при БА, агрессии при БА, возбуждения при БА, депрессии при БА, тревоги при БА, раздражительности/лабильности при БА, дисфории при БА, аберрантного двигательного поведения при БА, бреда при БА, галлюцинаций при БА, экзальтации/эйфории при БА, психоза при БА, расторможенности при БА, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при БА, апатии/безразличия при БП, агрессии при БП, возбуждения при БП, депрессии при БП, тревоги при БП, раздражительности/лабильности при БП, дисфории при БП, аберрантного двигательного поведения при БП, бреда при БП, галлюцинаций при БП, экзальтации/эйфории при БП, психоза при БП, расторможенности при БП, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при БП.

Фраза "терапевтически эффективное количество" определяют как количество соединения настоящего изобретения, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства и (iii) задерживает возникновение одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем изобретении.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", как применяют в настоящем изобретении, относится к солям активного соединения, и получают реакцией с соответствующей органической или неорганической кислотой или производным кислоты, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Фармацевтически приемлемая соль включает, но не ограничивается, мезилат, гидрохлорид, оксалат, фумарат, сукцинат, бензолсульфонат, тартрат и подобные. Предпочтительно, фармацевтически приемлемая соль представляет собой оксалатную и фумаратную соли. Более предпочтительно, фармацевтически приемлемая соль представляет собой оксалатную соль.

Термин "пациент", как применяют в настоящем изобретении, относится к животному. Предпочтительно термин "пациент" относится к млекопитающему. Термин млекопитающее включает животных, таких как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади, голуби, африканские шпорцевые лягушки, рыбки данио, морские свинки и люди. Более предпочтительно пациентом является человек.

Соединение-1, как применяют в настоящем изобретении, представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол оксалат, который имеет химическую структуру:



Соединение-1 и его получение описаны в US 9079894 и US 10005711, соответственно.

Термин "лечение", как применяют в настоящем изобретении, относится к любому лечению заболевания у млекопитающего, включая: (а) замедление или остановку развития клинических симптомов; и/или (б) вызывание регресса клинических симптомов.

Термин "соединение для применения", как применяют в настоящем изобретении, охватывает одно или несколько из следующего: (1) применение соединения, (2) способ применения соединения, (3) применение для лечения, (4) применение для производства фармацевтической композиции/лекарственного средства для лечения или (5) способ лечения/предотвращения/ослабления/подавления, включающий вве-

дение эффективного количества активного соединения нуждающемуся пациенту.

Варианты осуществления

Изобретение включает все примеры, описанные в настоящем изобретении, без ограничения, однако предпочтительные аспекты и элементы настоящего изобретения обсуждаются в настоящем изобретении в форме следующих вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний или расстройств, опосредованных 5-HT₄ рецептором, применяя 5-HT₄ рецепторный агонист; где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения деменции из-за менопаузы, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения старческого слабоумия, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения депрессии, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения депрессии, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста и селективного ингибитора обратного захвата серотонина; где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения депрессии, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли и селективного ингибитора обратного захвата серотонина; где селективный ингибитор обратного захвата серотонина выбран из пароксетина, циталопрама, эсциталопрама, флуоксетина, сертралина, дапоксетина и вилазодона или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов деменции, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов деменции, выбранных из апатии/безразличия, возбуждения, агрессии, депрессии, тревоги, раздражительности/лабильности, дисфории, аберрантного двигательного поведения, бреда, галлюцинаций, экзальтации/эйфории, психоза, растормаживания, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения, включающему введение нуждающемуся

пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения апатии/безразличия при деменции, агрессии при деменции, возбуждения при деменции, депрессии при деменции, тревоги при деменции, раздражительности/лабильности при деменции, дисфории при деменции, аберрантного двигательного поведения при деменции, бреда при деменции, галлюцинаций при деменции, экзальтации/эйфории при деменции, психоза при деменции, расторможенности при деменции, нарушений сна и ночного поведения или расстройства аппетита и пищевого поведения при деменции, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения апатии/безразличия при болезни Альцгеймера, агрессии при болезни Альцгеймера, возбуждения при болезни Альцгеймера, депрессии при болезни Альцгеймера, тревоги при болезни Альцгеймера, раздражительности/лабильности при болезни Альцгеймера, дисфории при болезни Альцгеймера, аберрантного двигательного поведения при болезни Альцгеймера, бреда при болезни Альцгеймера, галлюцинаций при болезни Альцгеймера, экзальтации/эйфории при болезни Альцгеймера, психоза при болезни Альцгеймера, расторможенности при болезни Альцгеймера, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Альцгеймера, апатии/безразличия при болезни Паркинсона, агрессии при болезни Паркинсона, возбуждения при болезни Паркинсона, депрессии при болезни Паркинсона, тревоги при болезни Паркинсона, раздражительности/лабильности при болезни Паркинсона, дисфории при болезни Паркинсона, аберрантного двигательного поведения при болезни Паркинсона, бреда при болезни Паркинсона, галлюцинаций при болезни Паркинсона, экзальтации/эйфории при болезни Паркинсона, психоза при болезни Паркинсона, расторможенности при болезни Паркинсона, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Паркинсона, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения деменции из-за менопаузы, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения старческого слабоумия, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения депрессия, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста; где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения депрессия, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста и селективного ингибитора обратного захвата серотонина; где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения депрессия, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата и селективного

ингибитора обратного захвата серотонина; где селективный ингибитор обратного захвата серотонина выбран из пароксетина, циталопрама, эсциталопрама, флуоксетина, сертралина, дапоксетина и вилазодона или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов деменции, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения поведенческих и психологических симптомов деменции, выбранных из апатии/безразличия, возбуждения, агрессии, депрессии, тревоги, раздражительности/лабильности, дисфории, аберрантного двигательного поведения, бреда, галлюцинаций, экзальтации/эйфории, психоза, растормаживания, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения апатии/безразличия при деменции, агрессии при деменции, возбуждения при деменции, депрессии при деменции, тревоги при деменции, раздражительности/лабильности при деменции, дисфории при деменции, аберрантного двигательного поведения при деменции, бреда при деменции, галлюцинаций при деменции, экзальтации/эйфории при деменции, психоза при деменции, расторможенности при деменции, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при деменции, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения апатии/безразличия при болезни Альцгеймера, агрессии при болезни Альцгеймера, возбуждения при болезни Альцгеймера, депрессии при болезни Альцгеймера, тревоги при болезни Альцгеймера, раздражительности/лабильности при болезни Альцгеймера, дисфории при болезни Альцгеймера, аберрантного двигательного поведения при болезни Альцгеймера, бреда при болезни Альцгеймера, галлюцинаций при болезни Альцгеймера, экзальтации/эйфории при болезни Альцгеймера, психоза при болезни Альцгеймера, расторможенности при болезни Альцгеймера, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Альцгеймера, апатии/безразличия при болезни Паркинсона, агрессии при болезни Паркинсона, возбуждения при болезни Паркинсона, депрессии при болезни Паркинсона, тревоги при болезни Паркинсона, раздражительности/лабильности при болезни Паркинсона, дисфории при болезни Паркинсона, аберрантного двигательного поведения при болезни Паркинсона, бреда при болезни Паркинсона, галлюцинаций при болезни

Паркинсона, экзальтации/эйфории при болезни Паркинсона, психоза при болезни Паркинсона, расторможенности при болезни Паркинсона, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Паркинсона, включающему введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества 5-HT₄ рецепторного агониста, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению 5-HT₄ рецепторного агониста в лечении заболеваний или расстройств, опосредованных 5-HT₄ рецептором, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению 5-HT₄ рецепторного агониста в лечении деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в лечении деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных

нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в лечении деменции из-за менопаузы.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в лечении старческого слабоумия.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в лечении когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в лечении депрессии.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению 5-НТ₄ рецепторного агониста в комбинации с селективным ингибитором обратного захвата серотонина, для лечения депрессии; где 5-НТ₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с селективным ингибитором обратного захвата серотонина для лечения депрессии; где селективный ингибитор обратного захвата серотонина выбран из пароксетина, циталопрама, эсциталопрама, флуоксетина, сертралина, дапоксетина и вилазодона.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в лечении когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в лечении поведенческих и психологических симптомов деменции.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в лечении поведенческих и психологических симптомов деменции, выбранных из апатии/безразличия, возбуждения, агрессии, депрессии, тревоги, раздражительности/лабильности, дисфории, аберрантного двигательного поведения, бреда, галлюцинаций, экзальтации/эйфории, психоза, растормаживания, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в лечении апатии/безразличия при деменции, агрессии при деменции, возбуждения при деменции, депрессии при деменции, тревоги при деменции, раздражительности/лабильности при деменции, дисфории при деменции, аберрантного двигательного поведения при деменции, бреда при деменции, галлюцинаций при деменции, экзальтации/эйфории при деменции, психоза при деменции, расторможенности при деменции, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при деменции.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в лечении апатии/безразличия при болезни Альцгеймера, агрессии при болезни Альцгеймера, возбуждения при болезни Альцгеймера, депрессии при болезни Альцгеймера, тревоги при болезни Альцгеймера, раздражительности/лабильности при болезни Альцгеймера, дисфории при болезни Альцгеймера, аберрантного двигательного поведения при болезни Альцгеймера, бреда при болезни Альцгеймера, галлюцинаций при болезни Альцгеймера, экзальтации/эйфории при болезни Альцгеймера, психоза при болезни Альцгеймера, расторможенности при болезни Альцгеймера, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Альцгеймера, апатии/безразличия при болезни Паркинсона, агрессии при болезни Паркинсона, возбуждения при болезни Паркинсона, депрессии при болезни Паркинсона, тревоги при болезни Паркинсона, раздражительности/лабильности при болезни Паркинсона, дисфории при болезни Паркинсона, аберрантного двигательного поведения при болезни Паркинсона, бреда при болезни Паркинсона, галлюцинаций при болезни Паркинсона, экзальтации/эйфории при болезни Паркинсона, психоза при болезни Паркинсона, расторможенности при болезни Паркинсона, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Паркинсона.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в лечении деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией,

депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в лечении деменции из-за менопаузы.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в лечении старческого слабоумия.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в лечении когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата для лечения депрессии.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению 5-НТ₄ рецепторного агониста в комбинации с селективным ингибитором обратного захвата серотонина, для лечения депрессии; где 5-НТ₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата и селективного ингибитора обратного захвата серотонина для лечения депрессии; где селективный ингибитор обратного захвата серотонина выбран из пароксетина, циталопрама, эсциталопрама, флуоксетина, сертралина, дапоксетина и вилазодона.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в лечении когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата для лечения поведенческих и психологических симптомов деменции.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в лечении поведенческих и психологических симптомов деменции, апатии/безразличия, возбуждения, агрессии, депрессии, тревоги, раздражительности/лабильности, дисфории, аберрантного двигательного поведения, бреда, галлюцинаций, экзальтации/эйфории, психоза, растормаживания, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в лечении апатии/безразличия при деменции, агрессии при деменции, возбуждения при деменции, депрессии при деменции, тревоги при деменции, раздражительности/лабильности при деменции, дисфории при деменции, аберрантного двигательного поведения при деменции, бреда при деменции, галлюцинаций при деменции, экзальтации/эйфории при деменции, психоза при деменции, расторможенности при деменции, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при деменции.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в лечении апатии/безразличия при болезни Альцгеймера, агрессии при болезни Альцгеймера, возбуждения при болезни Альцгеймера, депрессии при болезни Альцгеймера, тревоги при болезни Альцгеймера, раздражительности/лабильности при болезни Альцгеймера, дисфории при болезни Альцгеймера, аберрантного двигательного поведения при болезни Альцгеймера, бреда при болезни Альцгеймера, галлюцинаций при болезни Альцгеймера, экзальтации/эйфории при болезни Альцгеймера, психоза при болезни Альцгеймера, расторможенности при болезни Альцгеймера, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Альцгеймера, апатии/безразличия при болезни Паркинсона, агрессии при болезни Паркинсона, возбуждения при болезни Паркинсона, депрессии при болезни Паркинсона, тревоги при болезни Паркинсона, раздражительности/лабильности при болезни Паркинсона, дисфории при болезни

Паркинсона, аберрантного двигательного поведения при болезни Паркинсона, бреда при болезни Паркинсона, галлюцинаций при болезни Паркинсона, экзальтации/эйфории при болезни Паркинсона, психоза при болезни Паркинсона, расторможенности при болезни Паркинсона, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Паркинсона.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению 5-НТ₄ рецепторного агониста в получении лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств, опосредованных 5-НТ₄ рецептором, где 5-НТ₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически при-

емлемую соль.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению 5-HT₄ рецепторного агониста в получении лекарственного средства для лечения деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, где 5-HT₄ агонист представляет собой compound, Изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения деменции из-за менопаузы.

В еще другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения старческого слабоумия.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.

В еще другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения депрессии.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению комбинации, содержащей терапевтически эффективное количество 5-HT₄ рецепторного агониста и селективного ингибитора обратного захвата серотонина, в получении лекарственного средства для лечения депрессии; где 5-HT₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению комбинации, содержащей терапевтически эффективное количество изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол оксалата и селективного ингибитора обратного захвата серотонина в получении лекарственного средства для лечения депрессии; где селективный ингибитор обратного захвата серотонина выбран из пароксетина, циталопрама, эсциталопрама, флуоксетина, сертралина, дапоксетина и вилазодона.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов деменции.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов деменции, выбранных из апатии/безразличия, возбуждения, агрессии, депрессии, тревоги, раздражительности/лабильности, дисфории, аберрантного двигательного поведения, бреда, галлюцинаций, экзальтации/эйфории, психоза, растормаживания, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения апатии/безразличия при деменции, агрессии при деменции, возбуждения при деменции, депрессии при деменции, тревоги при деменции, раздражительности/лабильности при деменции, дисфории при деменции, аберрантного двигательного поведения при деменции, бреда при деменции, галлюцинаций при деменции, экзальтации/эйфории при деменции, психоза при деменции, расторможенности при деменции, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при деменции.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола или его фармацевтически приемлемой соли для лечения апатии/безразличия при болезни Альцгеймера, агрессии при болезни Аль-

цгеймера, возбуждения при болезни Альцгеймера, депрессии при болезни Альцгеймера, тревоги при болезни Альцгеймера, раздражительности/лабильности при болезни Альцгеймера, дисфории при болезни Альцгеймера, аберрантного двигательного поведения при болезни Альцгеймера, бреда при болезни Альцгеймера, галлюцинаций при болезни Альцгеймера, экзальтации/эйфории при болезни Альцгеймера, психоза при болезни Альцгеймера, расторможенности при болезни Альцгеймера, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Альцгеймера, апатии/безразличия при болезни Паркинсона, агрессии при болезни Паркинсона, возбуждения при болезни Паркинсона, депрессии при болезни Паркинсона, тревоги при болезни Паркинсона, раздражительности/лабильности при болезни Паркинсона, дисфории при болезни Паркинсона, аберрантного двигательного поведения при болезни Паркинсона, бреда при болезни Паркинсона, галлюцинаций при болезни Паркинсона, экзальтации/эйфории при болезни Паркинсона, психоза при болезни Паркинсона, расторможенности при болезни Паркинсона, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Паркинсона.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению 5-НТ₄ рецепторного агониста в получении лекарственного средства для лечения деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, где 5-НТ₄ агонист представляет собой соединение, изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в получении лекарственного средства для лечения деменции из-за менопаузы.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в получении лекарственного средства для лечения старческого слабоумия.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в получении лекарственного средства для лечения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в получении лекарственного средства для лечения депрессии.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению комбинации, содержащей терапевтически эффективное количество 5-НТ₄ рецепторного агониста и селективного ингибитора обратного захвата серотонина в получении лекарственного средства для лечения депрессии; где 5-НТ₄ рецепторный агонист представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению комбинации, содержащей терапевтически эффективное количество изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата и селективного ингибитора обратного захвата серотонина в получении лекарственного средства для лечения депрессии; где селективный ингибитор обратного захвата серотонина выбран из пароксетина, циталопрама, эсциталопрама, флуоксетина, сертралина, дапоксетина и вилазодона.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в получении лекарственного средства для лечения когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в получении лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов деменции.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в получении лекарственного средства для лечения поведенческих и психологических симптомов деменции, выбранных из апатии/безразличия, возбуждения, агрессии, депрессии, тревоги, раздражительности/лабильности, дисфории, аберрантного двигательного поведения, бреда, галлюцинаций, экзальтации/эйфории, психоза, растормаживания, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения.

В еще другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в получении лекарственного средства для лечения апатии/безразличия при деменции, агрессии при деменции, возбуждения при деменции, депрессии при деменции, тревоги при деменции, раздражительности/лабильности при деменции, дисфории при деменции, аберрантного двигательного поведения при деменции, бреда при деменции, галлюцинаций при деменции, экзальтации/эйфории при деменции, психоза при деменции, расторможенности при деменции, нарушений сна и ночного поведения или рас-

стройств аппетита и пищевого поведения при деменции.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к применению изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол оксалата в получении лекарственного средства для лечения апатии/безразличия при болезни Альцгеймера, агрессии при болезни Альцгеймера, возбуждения при болезни Альцгеймера, депрессии при болезни Альцгеймера, тревоги при болезни Альцгеймера, раздражительности/лабильности при болезни Альцгеймера, дисфории при болезни Альцгеймера, аберрантного двигательного поведения при болезни Альцгеймера, бреда при болезни Альцгеймера, галлюцинаций при болезни Альцгеймера, экзальтации/эйфории при болезни Альцгеймера, психоза при болезни Альцгеймера, расторможенности при болезни Альцгеймера, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Альцгеймера, апатии/безразличия при болезни Паркинсона, агрессии при болезни Паркинсона, возбуждения при болезни Паркинсона, депрессии при болезни Паркинсона, тревоги при болезни Паркинсона, раздражительности/лабильности при болезни Паркинсона, дисфории при болезни Паркинсона, аберрантного двигательного поведения при болезни Паркинсона, бреда при болезни Паркинсона, галлюцинаций при болезни Паркинсона, экзальтации/эйфории при болезни Паркинсона, психоза при болезни Паркинсона, расторможенности при болезни Паркинсона, нарушений сна и ночного поведения или расстройств аппетита и пищевого поведения при болезни Паркинсона.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в лечении деменции из-за менопаузы, старческого слабоумия, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, депрессии, когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией, и поведенческих и психологических симптомов деменции, содержащей 5-НТ₄ рецепторный агонист, изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-индазол или его фармацевтически приемлемую соль и его фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно формулировать общепринятым способом, применяя один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества представляют собой разбавители, разрыхлители, связующие, смазки, глиданты, полимеры, покрывающие вещества, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, пеногасители, подсластители, ароматизаторы, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы, диспергирующие агенты и подобные.

В еще другом аспекте, активные соединения настоящего изобретения можно формулировать в форме пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, пеллет, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, полутвердых веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и подобных. Данные фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники.

В еще другом аспекте, фармацевтическая композиция настоящего изобретения содержит 1-90%, 5-75% и 10-60% по весу соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль. Количество активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции (композициях) может изменяться от приблизительно 1 мг до приблизительно 2000 мг или от приблизительно 5 мг до приблизительно 1800 мг или от приблизительно 5 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 7 мг до приблизительно 350 мг или в любом диапазоне, попадающем в более широкий диапазон 1 мг-2000 мг.

Примеры

Примеры, приведенные ниже, представлены только в качестве иллюстрации и поэтому не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Сокращения:

5-HT ₄	5-Гидрокситриптаминовый 4 рецептор
ANOVA	дисперсионный анализ
BCCl	двустороннее лигирование общей сонной артерии
cAMP	циклический аденозинмонофосфат
CD1	кластер дифференциации 1
EC ₅₀	полумаксимальная эффективная концентрация
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
GPCR	сопряженный с G-белком рецептор
HCl	хлористоводородная кислота
h	час (часов)
<i>i.p.</i>	внутрибрюшинный
<i>i.v.</i>	внутривенный
<i>i.m.</i>	внутримышечный
K _i	константа ингибирования
mg	миллиграмм
MgCl ₂	хлорид магния
min	минута (минут)
mM	миллимольный
nmol/L	наномоль на литр
nM	наномолярный
<i>p.o.</i>	пероральный
<i>s.c.</i>	подкожный
S.E.M.	стандартная средняя ошибка
μM	микромольный

Пример 1.

Определение EC₅₀ величин для 5-HT₄ рецептора.

Для клеточного анализа применяли стабильную клеточную линию CHO, экспрессирующую рекомбинантный человеческий рецептор 5-HT₄ и репортерную систему рCRE-Luc. Анализ предлагает нерадиоактивный подход для определения связывания соединения с GPCR. В данном конкретном анализе измеряют уровень внутриклеточного цАМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки несут репортерный ген люциферазы под контролем цАМФ чувствительного элемента. Вышеуказанные клетки выращивали в 96-луночных планшетах с прозрачным дном и белым дном в среде Ham's F12, содержащей 10% фетальную бычью сыворотку (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки выдерживали без сыворотки в течение ночи. Эталонный эндогенный агонист серотонин и тестируемые соединения в среде Opti-MEM в 11 различных тестовых концентрациях, начиная с 10 мкМ до 0,1 нМ в трехкратных серийных разведениях, инкубировали с клетками отдельно в отдельных лунках в течение 4 часов при 37°C в 5% CO₂. Среду удаляли, и клетки промывали забуференным фосфатом физиологическим раствором. Активность люциферазы измеряли в отдельных лунках, применяя субстрат люциферина, в люцинометре Victor Light Perkin Elmer. Максимальный ответ, производимый каждым лекарственным средством, нормализовали до максимального ответа, индуцированного 5-HT. Данные анализировали, применяя программное обеспечение Graphpad prism для получения значений EC₅₀, которые соответствуют концентрации агонистов, необходимой для получения полумаксимальной стимуляции аденилатциклазы.

Ссылка: British Journal of Pharmacology. 2000, 129, 771-781.

Результаты:

Соединение-1 проявляет агонистическую активность в клеточном анализе с репортерным геном; люминесцентном анализе конечной точки на человеческом рекомбинантном рецепторе 5-HT₄. Величина EC₅₀ соединения-1 составляет 58,7±9,9 нМ (E_{max}: 28,6±0,5%).

Пример 2.

Определение величины K_i к 5-HT₄ рецептору.

Соединение тестировали на Caliper Life Sciences согласно следующим способам.

Материалы и способы:

рецептор: рекомбинантный человеческий 5-HT₄ рецепторный мембранный белок радиолиганд: [3H]-GR113808 (83,9 Ки/ммоль)

Конечная концентрация лиганда-[0,2 нМ]

Неспецифический лиганд: 10 мкМ серотонин (5-НТ)

Эталонное соединение: серотонин

Положительный контроль: серотонин

Условия инкубирования: реакции проводили в 50 мМ Tris-HCl (pH 7,4) в течение 30 минут при 25°C. Реакцию прекращали быстрым вакуумным фильтрованием на фильтрах из стеклянного волокна. Радиоактивность, захваченную на фильтрах, определяли и сравнивали с контрольными величинами для того, чтобы определить любые взаимодействия тестируемого соединения (соединений) с сайтом связывания серотонина 5-HT₄.

Ссылка: British Journal of Pharmacology. 1993, 109, 618-24.

Результаты:

Соединение-1 селективно связывается с 5-HT₄ рецептором при тестировании in-vitro способом связывания радиолиганда на человеческом рекомбинантном 5-HT₄ рецепторе, in-vitro величина K_i соединения-1 составляет 23,9 нМ.

Пример 3.

Задача на распознавание объектов (In vivo модель деменции из-за менопаузы).

Операцию двусторонней овариэктомии выполняли самкам крыс в возрасте 7-8 недель. Вкратце, животных анестезировали авертином (2,2,2-трибромэтанол) в дозе 150 мг/кг внутривентриально, и они лежали на операционном столе. Разрез по средней линии делали в дорсальной области ниже грудной клетки и на 1 см латеральнее по обе стороны от средней линии, делали небольшой разрез на фасции, чтобы определить местонахождение жировой ткани, поддерживающей яичники. Путем медленного удаления жировой ткани яичник находили и отрезали после перевязки рога матки шелковыми швами. На фасцию также накладывали швы, и аналогичный способ повторили с другой стороны. Поверхностные слои кожи зашивали, вводили гентамицин (15 мг/кг, подкожно) в качестве антибиотика и мелоксикам (1 мг/кг, внутримышечно) в качестве анальгетика с последующим нанесением повидон-йода на поверхностные слои кожи. Эпизодическую память, которая представляет собой воспоминание об автобиографических событиях, контекстных по отношению к времени, месту и т.д., оценивали через ~12 месяцев после операции, применяя задачу на распознавание объектов.

В 1 день эксперимента, крыс переносили в экспериментальную комнату для акклиматизации. Во 2 день эксперимента, все группы животных приучали к своим манежам для испытаний в течение 30 минут перед испытанием-1. Соединение-1 настоящего изобретения вводили за 60 минут до испытания-1. В испытании 1 к самкам крыс в возрасте овариэктомии помещали незнакомую молодую крысу в соответствующих испытательных манежах, т.е., в домашней клетке, в течение 5 минут. Отмечали время, затраченное взрослой крысой на социальное исследование детеныша. После 60-минутного интервала между испытаниями взрослых крыс подвергали испытанию-2. В испытании 2 к крысам в возрасте овариэктомии помещали знакомую молодую особь (помещенную в испытании 1) вместе с новым детенышем в соответствующих испытательных манежах в течение 5 минут. Отмечали время, потраченное взрослыми крысами на социальное исследование либо знакомого, либо нового детеныша в испытании-2. Рассчитывали дискриминационный индекс $(b-a_3/b+a_3)$ и сравнивали между группами.

Результаты:

Соединение-1 устраняет дефицит памяти при распознавании объектов у самок крыс линии Вистар с удаленными яичниками (фиг. 1).

Пример 4.

Задача на распознавание объекта (In vivo модель когнитивного нарушения, вызванного химиотерапией).

Свойства, улучшающие познавательные свойства, соединения-1 при дефиците, связанном с химиотерапией, оценивали, применяя модель познания на животных, т.е. задачу на распознавание объектов.

Крыс-самцов линии Вистар (230-280 г) применяли в качестве экспериментальных животных. Четыре животных применяли в каждой камере. Крысам позволяли акклиматизироваться в течение 7 дней (дни 1-7) к лабораторным условиям. Когнитивное нарушение, вызванное химиотерапией, вызывали инъекцией доксорубицина (DOX) в дозе 2,5 мг/кг внутривентриально 1 раз в 5 дней вплоть до 8 циклов (8-49 дни). После 4 циклов крыс также обрабатывали соединением-1 вместе с DOX внутривентриально. Задачу распознавания объекта выполняли в круглом открытом поле размером 50×50 см, сделанном из акрила. На 50-й день эксперимента, через 60 мин после обработки, животных приучали к манежу в течение 45 мин.

На 51 день животных обрабатывали соответствующими препаратами за 60 минут до ознакомительного испытания (T₁), во время которого крысам предъявляли два аналогичных объекта, т.е. серебряные колбы Милтона (a₁ и a₂) в течение 3 минут. После 30-минутного интервала крыс подвергали испытанию на выбор (T₂) с одним знакомым (серебро, a₃) и одним новым (красный, b) предметом в течение 3 минут. Во время испытаний T₁ и T₂ время исследования каждого объекта (определяемое как обнюхивание, обли-

зывание, жевание или наличие движущихся вибрисс при направлении носа к объекту на расстоянии менее 1 см) регистрировали отдельно с помощью ручного секундомера.

Ссылка: Behavioural Brain Research, 1988, 31, 47-59.

Результаты:

Соединение-1 показало значительно более высокий дискриминационный индекс, указывающий на положительное влияние на познавательную способность (фиг. 2).

Пример 5.

Эффект соединения-1 на нарушение памяти, связанное с МК-801, вызывающим когнитивные нарушения.

Крыс-самцов линии Вистар (8-10 недельных) применяли в качестве экспериментальных животных. Четыре животных применяли в каждой камере. Животных лишали пищи на 20% по сравнению с днем до эксперимента. К воде обеспечивали свободный доступ на протяжении всего эксперимента. Животных поддерживали при 12-часовом цикле свет/темнота в помещении с контролируемой температурой и влажностью. Эксперимент проводили в круглом поле размером 50×50 см, сделанном из акрила. Крыс приучали к манежам для экспериментов в течение вплоть до 45 минут при отсутствии каких-либо предметов в первый день.

На 2 день за 60 минут до фазы ознакомления животным вводили плацебо или соединение-1, и за 20 минут до фазы ознакомления животным вводили плацебо или МК-801. Во время фазы ознакомления (T_1) крыс по отдельности помещали в манеж на 3 минуты, при этом два идентичных объекта (a_1 и a_2) располагали на расстоянии 10 см от стены. Через 90 минут после T_1 выполняли фазу выбора. Крыс помещали в те же манежи, что и в испытании T_1 . Во время фазы выбора (T_2) крысам позволяли исследовать манеж в течение 3 минут в присутствии копии знакомого объекта (a_3) и одного нового объекта (b). Во время испытаний T_1 и T_2 исследования каждого объекта (определяемые как обнюхивание, облизывание, жевание или наличие движущихся вибрисс при направлении носа к объекту на расстоянии менее 1 см) регистрировали с помощью секундомера. Индекс дискриминации рассчитывали как отношение времени, потраченного на изучение нового объекта, минус время, потраченное на изучение знакомого объекта, деленное на сумму времени, затраченного на изучение нового объекта и знакомого объекта в тесте на выбор (фиг. 3).

Ссылка: тест на распознавание объектов проводили, как описано Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats-Behavioural data, Behav. Brain Res., 31, 47-59.

Результат: соединение-1 обращало нарушение памяти, вызванное МК-801, при дозах 0,3 и 1 мг/кг перорально в NORT (фиг. 3).

Пример 6.

Эффект соединения-1 в доминантно-подчиненной модели (DSM) депрессии.

Устройство для испытаний изготовляли из прозрачного пластика, и он состоял из двух идентичных камер (24×17×14 см), соединенных туннелем (6×6×52 см). Всего было отобрано 220 крыс-самцов линии Вистар (110 пар) массой ~150-200 г. Животные были рандомизированы по массе тела и подобраны по массе тела попарно. Пары приучали к устройству для тестирования и молоку в течение 5 мин в день в течение 5 дней (первая неделя). Животных применяли так, чтобы эти пары встречались только во время эксперимента. Каждой паре был предоставлен равный доступ к молоку, содержащему 9% сахарозы в химическом стакане (10 мл), который был помещен в отверстие на полу в середине туннеля. В течение второй недели регистрировали и оценивали время, затрачиваемое парой крыс на питье молока, в течение 5 минут. По окончании 5-минутного периода пару крыс возвращали в их соответствующие домашние клетки. Для исследования отбирали пары крыс, которые соответствовали следующим критериям.

1) Разница в среднем показателе питья паре была значительной (двусторонний t-критерий, $p < 0,05$).

2) Показатель доминирующего животного является на 25% большим, чем показатель подчиненного животного.

Были отобраны и рандомизированы пары, соответствующие указанным выше критериям, по уровням доминирования. Как доминантных, так и подчиненных животных контрольной группы обрабатывали плацебо (стерильная вода, 4 мг/кг, перорально). В группах обработки соединением-1 подчиненных животных обрабатывали соединением-1 (3 мг/кг, перорально), и их доминантных партнеров обрабатывали плацебо (стерильная вода, 4 мг/кг, перорально). В течение тестового периода (три недели) время, затраченное на питье молока, регистрировали для каждого животного пары в течение 5 минут. По окончании испытания для всех животных в группе был предоставлен свободный доступ к пище в течение 1 ч. Обработку проводили за 1 час до испытания в дни тестирования и в дни, когда не проводили тестирование, обработку проводилось между 10:00 и 16:00. Животным обеспечивали свободный доступ к пище с полудня пятницы до вечера воскресенья (выходные, не тестовые дни). Уровень доминирования (среднее значение разницы в ежедневных показателях питья между доминирующими и подчиненными партнерами в течение периода тестирования) анализировали, применяя однофакторный дисперсионный анализ с повторным измерением с последующим тестом Тьюки относительно их уровня доминирования в течение 2-й недели (фиг. 4).

Результат: уровни доминирования группы, обработанной соединением-1 3 мг/кг перорально, уменьшились в течение периода обработки и достигла значимости на 5-й ($p < 0,05$) неделе. Однако отношение доминирования и подчинения, сформировавшееся в течение второй недели, осталась неизменным в группе, получавшей плацебо 10 мл/кг перорально, в течение всего курса обучения. Соединение-1 показало антидепрессивную активность (фиг. 4).

Пример 7.

In vivo микродиализ головного мозга (эффект комбинации соединения-1 и пароксетина на модуляцию серотонина в вентральном гиппокампе):

Под изофлурановой анестезией самцам крыс линии Вистар (масса тела 240-300 г) стереотаксически имплантировали направляющую канюлю для микродиализа в вентральном гиппокампе (AP: -5,2 мм, ML: +5,0 мм, DV: -3,8 мм). Координаты брали согласно атласу для мозга крысы (Paxinos and Watson, 2004) с реперными точками, взятыми из брегмы и вертикали черепа. Крысам позволяли восстанавливаться индивидуально в течение четырех-пяти дней в круглодонной чашке из оргстекла со свободным доступом к корму и воде.

За день до эксперимента по микродиализу крыс подсоединяли к двухканальному жидкостному вертлюгу с двойным кварцевым покрытием (Instech, Великобритания) на рычаге противовеса, который позволял животному свободно перемещаться. Приблизительно за шестнадцать часов до начала исследования предварительно уравновешенный зонд для микродиализа (диализная мембрана 4 мм) вводили в вентральный гиппокамп через направляющую канюлю. В день исследования зонды опрыскивали искусственной спинномозговой жидкостью (ИСЖ; 147 mM NaCl, 3,0 mM KCl, 1,2 mM CaCl₂ и 1,2 mM MgCl₂, pH 6,2) при скорости потока 1,5 мкл/мин. После периода стабилизации в течение 1 часа четыре базальных образца собирали с 30-минутными интервалами до введения пароксетина (5 мг/кг, внутривентриально). Через тридцать минут после введения пароксетина вводили соединение-1 (3 мг/кг, перорально), и образцы собирали еще в течение 3,5 часов. Диализаты мгновенно замораживали и хранили при -70°C перед анализом. После завершения сеанса диализа животных подвергали проверке размещения зонда, и правильное размещение зонда принимали в качестве критерия для отбора данных от животного.

Количественное определение серотонина, применяя LC-MS/MS

Концентрации серотонина в диализатах определяли количественно с помощью ЖХ-МС/МС аналитического способа, описанного у Nirogi et al. [2013] после незначительных изменений. Образцы подвергали дериватизации дансилхлоридом, и затем ионные пары предшественик-продукт контролировали с m/z 853,1-170,1, m/z 869,2-170,1 и m/z 643,3-170,1 для дансильированного дофамина, норадреналина и серотонина, соответственно. Количественное определение аналитов проводили, применяя тройной квадрупольный тандемный масс-спектрометр в режиме положительной ионизации, применяя источник ионизации при атмосферном давлении. Способ градиентного элюирования применяли для отделения аналитов от мешающих факторов на колонке с внешними пористыми микрочастицами Agilent Poroshell 120 EC-C18.

Статистический анализ:

Абсолютные значения (в нмоль/л) серотонина переводили в % изменения \pm SEM относительно среднего базального значения 100%, определенного как среднее из четырех значений до введения дозы. Статистическая значимость между средними значениями AUC для процентного изменения уровней нейротрансмиттеров в группах обработки плацебо рассчитывали, применяя однофакторный дисперсионный анализ с последующим тестом Даннетта. Процентное изменение уровня серотонина после обработки сравнивали с группой пароксетина, применяя двухфакторный дисперсионный анализ (время и обработка) с последующим тестом множественного сравнения Бонферрони. Статистический анализ проводили, применяя Graph Pad Prism (версия 4), и значимость учитывалась при значении p менее 0,05 (фиг. 5).

Неправильное размещение зонда считали критерием для отклонения данных от животного.

References:

1. Paxinos G. and Watson C. (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York
2. Nirogi R, et al. (2013) J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 913-914, 41-47.

Результат: в комбинации с пароксетином, соединение-1 настоящего изобретения оказывало синергетический эффект на внеклеточные уровни серотонина в вентральном гиппокампе. Обработка только соединением-1 (3 мг/кг, перорально) вызывала повышение уровней серотонина в гиппокампе на 22% по сравнению с уровнями до введения дозы. Аналогично, пароксетин (5 мг/кг, внутривентриально) в отдельности вызывал повышение уровней серотонина в гиппокампе до средних максимальных уровней на 114% по сравнению с уровнями до введения дозы. Соединение-1 в комбинации с пароксетином (5 мг/кг, внутривентриально) вызывало значительно более высокий рост серотонина, чем это наблюдалось при индивидуальной обработке или суммы их эффектов на серотонин.

Среднее максимальное увеличение уровней серотонина было на 253% выше уровней до введения дозы (фиг. 5).

Среднее значение площади под кривой (AUC), рассчитанное после комбинированной обработки соединением-1 и пароксетином, было значительно выше по сравнению с индивидуальной обработкой.

Усиливающий эффект пароксетина при введении соединения-1 предполагает, что комбинированное

введение SSRI и 5-HT₄ рецепторного агониста (соединение-1) усиливает нейротрансмиссию 5-HT и предлагает потенциальную возможность лечения депрессии (фиг. 5).

Пример 8.

Тест резидент-вторженец.

Применяли самцов мышей CD1 массой 20-35 г (резиденты), 15-25 г (вторженцы) и самок мышей после овариэктомии (20-25 г). Резидентных мышей приучали индивидуально к самкам мышей с удаленными яичниками в каждой клетке. β-эстрадиол в дозе 0,2 мг/кг подкожно вводили самкам мышей во время привыкания. Вторженцев социально приучали в течение 1 недели.

В день 1 и день 2 вторженца подвергали воздействию мыши-резидента в домашней клетке в течение 10 минут, и фиксировали продолжительность атаки. В течение этого периода воздействия самок мышей удаляли из клетки. На 4-й день животные были рандомизированы в зависимости от продолжительности нападения, и осуществляли соответствующие обработки. Соединение-1 (3, 10 и 30 мг/кг, перорально) и плацебо вводили резидентным мышам за 60 минут до испытания. После интервала после введения дозы мыши-резиденты подвергались воздействию одного и того же вторженца в течение 10 мин и регистрировали продолжительность атаки.

Результаты:

Соединение-1 снижало уровни агрессии CD1 мышей при 30 мг/кг перорально (фиг. 6).

Пример 9.

Тест принудительного плавания на мышах.

Применяли самцов швейцарских мышей-альбиносов массой 30-45 г. Мышам вводили дозу плацебо или SUVN-D4010. В качестве плацебо применяли воду. Через 30 минут после обработки животных всех групп по отдельности помещали в цилиндр из плексигласа (высота 40 см и ширина 17 см) с водой глубиной 12 см, поддерживаемой при температуре 24±1°C на 6 минут. Регистрировали продолжительность неподвижности и плавания мышей за последние 4 минуты.

Результаты: соединение-1 незначительно уменьшало продолжительность неподвижности, что свидетельствует об антидепрессантоподобных эффектах (фиг. 7).

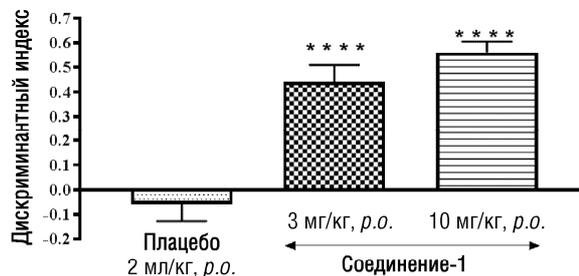
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения депрессии, включающий введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества агониста рецептора 5-HT₄, где агонист рецептора 5-HT₄ представляет собой соединение, являющееся изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазолом или его фармацевтически приемлемой солью.

2. Способ по п.1, где фармацевтически приемлемая соль изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола выбрана из мезилатной, гидрохлоридной, оксалатной, сукцинатной, фузматной или тартратной соли.

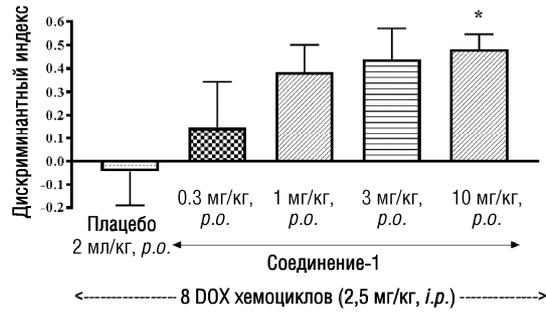
3. Способ по п.1 или 2, где фармацевтически приемлемая соль изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазола представляет собой изопропил-3-{5-[1-(3-метоксипропил)пиперидин-4-ил][1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1H-индазол оксалат.

4. Способ по любому из пп.1-3, дополнительно включающий введение нуждающемуся пациенту селективного ингибитора обратного захвата серотонина, выбранного из пароксетина, циталопрама, эсциталопрама, флуоксетина, сертралина, дапоксетина и вилазодона или их фармацевтически приемлемой соли.



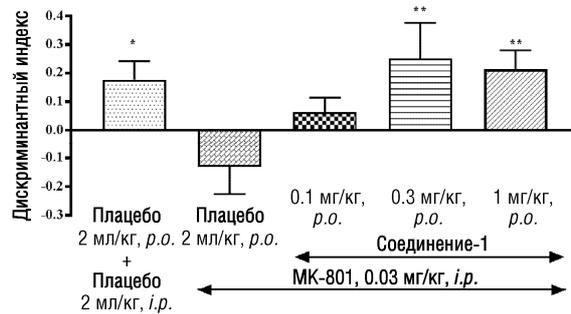
Данные представляют собой среднее значение ± SEM дискриминантного индекса. ****р<0,0001 по сравнению с контролем с плацебо (однофакторный дисперсионный анализ с последующим ретроспективным тестом Бонферрони) n=12

Фиг. 1



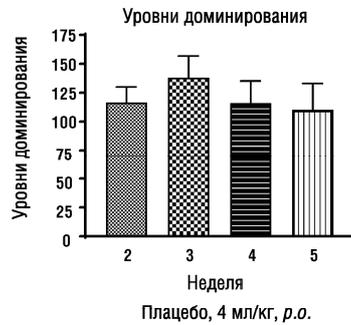
Данные представляют собой среднее значение ± SEM дискриминантного индекса. * $p < 0,05$ по сравнению с плацебо (однофакторный дисперсионный анализ с последующим ретроспективным тестом Бонферрони) $n = 6-9$

Фиг. 2



Данные представляют собой среднее значение ± SEM дискриминантного индекса. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с МК-801 (односторонний дисперсионный анализ с последующим тестом множественного сравнения Даннета) $n = 7-11$

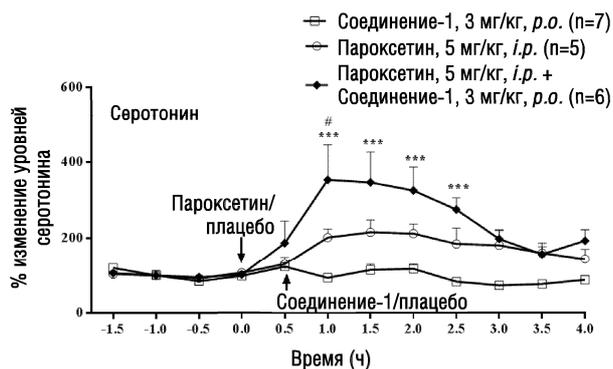
Фиг. 3



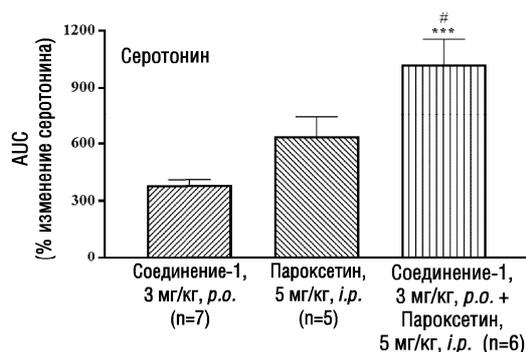
Данные представляют собой среднее значение ± SEM уровней доминирования (дисперсионный анализ с повторными измерениями с последующим тестом множественного сравнения Тьюки), * $p < 0,05$, по сравнению со 2-й неделей, $n = 10$

Фиг. 4

Процентное изменение от среднего базального значения

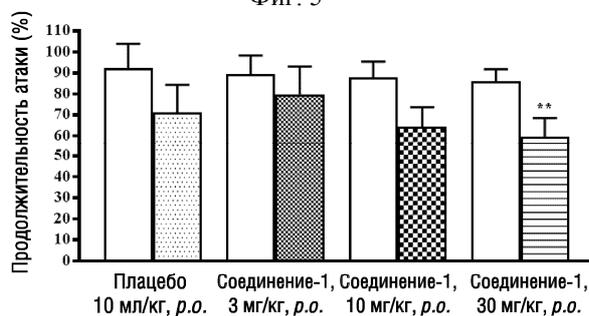


Значения площади под кривой (AUC) изменения серотонина



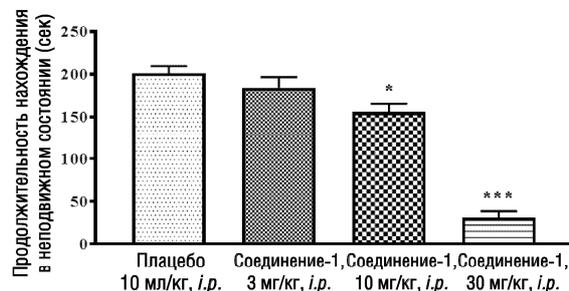
Данные выражены как среднее±SEM. *** $p < 0,001$ по сравнению с соединением-1, # $p < 0,05$ по сравнению с пароксетином

Фиг. 5



Данные представляют собой среднее значение±SEM для продолжительности атаки, парный t-критерий Стьюдента, ** $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением, n=12

Фиг. 6



Данные представляют собой среднее значение±SEM продолжительности нахождения в неподвижном состоянии (с), * $p < 0,05$, *** $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо, однофакторный дисперсионный анализ с последующим тестом множественного сравнения Даннета, n=10

Фиг. 7



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2