

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013110018/04, 30.08.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.09.2010 DE 102010044561.4

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2014 Бюл. № 29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 08.04.2013(86) Заявка РСТ:
EP 2011/064893 (30.08.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/031941 (15.03.2012)Адрес для переписки:
129110, Москва, а/я 165, Зуйкову С.А.

(71) Заявитель(и):

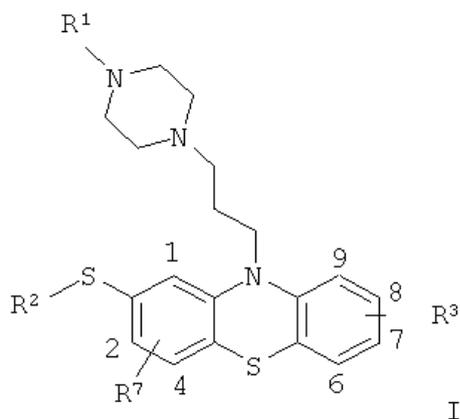
Иммунгенетикс АГ (DE)

(72) Автор(ы):

Панке Йенс (DE)

(54) 2-(R²-тио)-10-[3-(4-R¹-пиперазин-1-ил)пропил]-10Н-фенотиазины для лечения β-АМИЛОИДОПАТИИ ИЛИ α-СИНУКЛЕОПАТИИ, И СПОСОБ ИХ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ДИАГНОСТА

(57) Формула изобретения

1. 2-(R²-тио)-10-[3-(4-R¹-пиперазин-1-ил)пропил]-10Н-фенотиазины согласно общей формуле I

в которых группы

R¹ и R² являются одинаковыми или различными, и каждая из них, независимо друг от друга, представляет собой C₁-C₆-алкильные группы, которые независимо друг от друга, возможно, но не обязательно, содержат другую замещающую группу, выбранную

из алкила, арила, ацила, аминогруппы, нитрогруппы, сульфонила, гидроксила, алкоксильной группы, арилоксильной группы, арилтиогруппы, алкилтиогруппы и атомов галогенов, где соответствующие алкильные группы возможно, но не обязательно, содержат, по меньшей мере, один дополнительный атом галогена, а группа

R^3 расположена в одной из позиций 6-9 системы кольца фенотиазина и представляет собой атом водорода или алкил, арил, ацил, аминогруппу, нитрогруппу, сульфонил, гидроксил, алкоксильную группу, арилоксильную группу, арилтиогруппу или алкилтиогруппу или атом галогена, где соответствующие алкильные группы возможно, но не обязательно, содержат, по меньшей мере, один дополнительный атом галогена либо группу NR^4R^5 или OR^6 , где группы R^4 , R^5 и R^6 являются одинаковыми или различными, и каждая из них независимо друг от друга выбрана из водорода и C_1 - C_3 -алкильных групп, а группа

R^7 расположена в одной из позиций 1, 2 или 4 системы кольца фенотиазина и представляет собой атом водорода или алкил, арил, ацил, аминогруппу, нитрогруппу, сульфонил, гидроксил, алкоксильную группу, арилоксильную группу, арилтиогруппу или алкилтиогруппу или атом галогена, где соответствующие алкильные группы возможно, но не обязательно, содержат, по меньшей мере, один дополнительный атом галогена либо группу NR^8R^9 или OR^{10} , где группы R^8 , R^9 и R^{10} являются одинаковыми или различными, и каждая из них независимо друг от друга выбрана из водорода и C_1 - C_3 -алкильной группы,

для лечения β -амилоидопатии или α -синуклеопатии, сопровождаемой отложением белков в мозге и ослабленным действием переносчика АВСС1 в мозге.

2. 2-(R^2 -тио)-10-[3-(4- R^1 -пиперазин-1-ил)пропил]-10Н-фенотиазины для использования по п.1, отличающиеся тем, что атом атомы галогена выбраны из фтора и хлора.

3. 2-(R^2 -тио)-10-[3-(4- R^1 -пиперазин-1-ил)пропил]-10Н-фенотиазины для использования по п.1, отличающиеся тем, что R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными, и каждая из них, независимо друг от друга, представляет собой C_1 - C_3 -алкильную группу.

4. 2-(R^2 -тио)-10-[3-(R^1 -пиперазин-1-ил)пропил]-10Н-фенотиазины для использования по п. 1, отличающиеся тем, что группами R^3 и R^7 является водород.

5. 2-(R^2 -тио)-10-[3-(4- R^1 -пиперазин-1-ил)пропил]-10Н-фенотиазины для использования по любому из пп. 1, 3 или 4, отличающиеся тем, что группой R^1 является метильная группа, группой R^2 является этильная группа, а группами R^3 и R^7 является водород.

6. 2-(R^2 -тио)-10-[3-(4- R^1 -пиперазин-1-ил)пропил]-10Н-фенотиазины для использования по п. 1, отличающиеся тем, что добавлены дополнительные активные вещества.

7. 2-(R^2 -тио)-10-[3-(4- R^1 -пиперазин-1-ил)пропил]-10Н-фенотиазины для использования по п.6, отличающиеся тем, что в качестве дополнительных активных веществ добавлены 1-бензогидрилпиперазины.

8. 2-(R^2 -тио)-10-[3-(4- R^1 -пиперазин-1-ил)пропил]-10Н-фенотиазины для использования по п.7, отличающиеся тем, что в качестве 1-бензогидрилпиперазина добавлен 1-бензогидрил-4-циннамилпиперазин.

9. 2-(R^2 -тио)-10-[3-(4- R^1 -пиперазин-1-ил)пропил]-10Н-фенотиазины для использования по п. 1, отличающиеся тем, что β -амилоидопатией является деменция Альцгеймера.

10. 2-(R^2 -тио)-10-[1-(4- R^1 -пиперазин-1-ил)пропил]-10Н-фенотиазины для использования по п. 1, отличающиеся тем, что α -синуклеопатией является болезнь

Паркинсона или деменция с тельцами Леви.

11. Способ диагностики или предварительной диагностики β -амилоидопатии или α -синуклеопатии, сопровождающейся отложением белков в мозге и ослабленным действием переносчика АВСС1 в мозге, либо определения риска развития этой болезни у обследуемого пациента, где этим обследуемым пациентом уже приняты вещества, транспортируемые переносчиком АВСС1 в мозг, состоящий из следующих операций:

- а) определяют количество принятого внутрь вещества в пробах жидкости из организма обследуемого пациента в конкретный момент времени;
- б) повторяют операцию а) определения, по меньшей мере, в еще один более поздний момент времени;
- с) сравнивают количества, определенные при операции а) и при операции б), с количествами, которые были заданы как характеристические величины в эти же самые моменты времени для тех обследуемых пациентов, у которых во время взятия проб не были выявлены клинические симптомы β -амилоидопатии или α -синуклеопатии.

12. Способ диагностики или предварительной диагностики β -амилоидопатии или α -синуклеопатии, либо определения риска развития этой болезни у обследуемого пациента по п.11, отличающийся тем, что пробами жидкости из организма обследуемого пациента являются пробы плазмы крови, сыворотки крови и/или спинномозговой жидкости.

13. Способ диагностики или предварительной диагностики β -амилоидопатии или α -синуклеопатии, либо определения риска развития этой болезни у обследуемого пациента по п.11, отличающийся тем, что Р-амилоидопатией является деменция Альцгеймера.

14. Способ диагностики или предварительной диагностики β -амилоидопатии или α -синуклеопатии, либо определения риска развития этой болезни у обследуемого пациента по п.11, отличающийся тем, что а-синуклеопатией является болезнь Паркинсона или деменция с тельцами Леви.

15. Способ диагностики или предварительной диагностики β -амилоидопатии или α -синуклеопатии, либо определения риска развития этой болезни у обследуемого пациента по п. 11, отличающийся тем, что вещества, транспортируемые посредством переносчика АВСС1 в мозг, выбраны из антибиотиков, виростатиков/противовирусных медикаментов, противоаллергенных/антигистаминных препаратов, сердечно-сосудистых препаратов, антидепрессантов, препаратов против гиперурикемии, цитостатиков, витаминов/аналогов витаминов, противовоспалительных препаратов, противозлептических препаратов, гормонов/производных гормонов, лейкотриенов, флуоресцентных проб, глутатион- (GSH-), сульфат- или глюкуронид-связанных метаболитов природных веществ (произведенных эндогенно), токсинов или медикаментов.