

(12) PŘEKLAD EVROPSKÉHO
PATENTOVÉHO SPISU

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (96) Datum podání evropské přihlášky: **13.10.2011**
- (96) Číslo evropské přihlášky: **EP 11776071.0**
- (97) Datum zveřejnění evropské přihlášky: **19.04.2012**
- (97) Číslo evropského patentu: **EP 2627328**
- (97) Datum oznámení o udělení evropského patentu: **14.09.2016**
- (30) Právo přednosti:
01.06.2011 US 201161491945 P
15.10.2010 DK 201070441
15.10.2010 US 393545 P
- (86) PCT číslo: **PCT/DK2011/050383**
- (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2012/048710**
- (47) Datum zveřejnění překladu evropského patentového spisu: **14.12.2016**
(Věstník č. 50/2016)

- (73) Majitel patentu:
Contera Pharma APS, 2200 Copenhagen N, DK
- (72) Původce:
HANSEN, John, Bondo, DK-2100 Copenhagen Ø, DK
THOMSEN, Mikael, S., DK-Hvidovre 2650, DK
- (74) Zástupce:
INPARTNERS GROUP, Ing. Ivan Lukšiček, Koliště 13a, 602 00 Brno

- (54) Název vynálezu:
Kombinace agonistů serotoninových receptorů pro léčbu poruch pohybového ústrojí

(10)
CZ/EP 2 627 328 T3

- (51) Int. Cl.:
- | | |
|-----------------------|-----------|
| A 61 K 31/422 | (2006.01) |
| A 61 K 31/505 | (2006.01) |
| A 61 K 45/06 | (2006.01) |
| A 61 K 31/454 | (2006.01) |
| A 61 K 31/4545 | (2006.01) |
| A 61 K 31/496 | (2006.01) |
| A 61 P 25/14 | (2006.01) |
| A 61 P 25/16 | (2006.01) |



(11) **EP 2 627 328 B1**

(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

- (45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
14.09.2016 Bulletin 2016/37
- (21) Application number: **11776071.0**
- (22) Date of filing: **13.10.2011**
- (51) Int Cl.:
A61K 31/422 ^(2006.01) **A61K 31/505** ^(2006.01)
A61K 45/06 ^(2006.01) **A61K 31/454** ^(2006.01)
A61K 31/4545 ^(2006.01) **A61K 31/496** ^(2006.01)
A61P 25/14 ^(2006.01) **A61P 25/16** ^(2006.01)
- (86) International application number:
PCT/DK2011/050383
- (87) International publication number:
WO 2012/048710 (19.04.2012 Gazette 2012/16)

- (54) **COMBINATIONS OF SEROTONIN RECEPTOR AGONISTS FOR TREATMENT OF MOVEMENT DISORDERS**
- KOMBINATIONEN AUS SEROTONIN-REZEPTORAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON BEWEGUNGSSTÖRUNGEN
- COMBINAISONS D'AGONISTES DE RÉCEPTEURS DE SÉROTONINE POUR LE TRAITEMENT DE TROUBLES DU MOUVEMENT

- (84) Designated Contracting States:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
- (74) Representative: **Høiberg A/S**
Adelgade 12
1304 Copenhagen K (DK)
- (30) Priority: **01.06.2011 US 201161491945 P**
15.10.2010 DK 201070441
15.10.2010 US 393545 P
- (43) Date of publication of application:
21.08.2013 Bulletin 2013/34
- (73) Proprietor: **Contera Pharma APS**
2200 Copenhagen N (DK)
- (72) Inventors:
• **HANSEN, John, Bondo**
DK-2100 Copenhagen Ø (DK)
• **THOMSEN, Mikael, S.**
DK-Hvidovre 2650 (DK)
- (56) References cited:
WO-A1-2006/027681 WO-A1-2011/079313
WO-A2-02/44159 WO-A2-02/053139
DE-A1- 10 353 657
- **MUÑOZ ANA ET AL: "Combined 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia.", BRAIN : A JOURNAL OF NEUROLOGY DEC 2008 LNKD-PUBMED:18952677, vol. 131, no. Pt 12, December 2008 (2008-12), pages 3380-3394, XP002666969, ISSN: 1460-2156 cited in the application**
- Remarks:
The file contains technical information submitted after the application was filed and not included in this specification

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

KOMBINACE AGONISTŮ SEROTONINOVÝCH RECEPTORŮ PRO LÉČBU PORUCH POHYBOVÉHO ÚSTROJÍ

Popis

Oblast vynálezu

[0001] Tento vynález se vztahuje k použití agonistů receptorů 5-HT1 jako sloučenin ve farmaceutických kompozicích a pro použití při léčbě poruch pohybového ústrojí souvisejících s neurologickými dysfunkcemi. Vynález se vztahuje zejména k léčbě pacientů s poruchami pohybového ústrojí, které souvisejí s poruchami hladin dopaminu při synapsi neuronů jako je například tardivní dyskineze, Parkinsonova choroba a poruchy související s výše uvedenými onemocněními. Součástí vynálezu jsou i soupravy dílů obsahující sloučeniny nebo farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu a rovněž způsoby jejich přípravy podle vynálezu.

Dosavadní stav techniky

[0002] Poruchy pohybového ústrojí jsou skupinou onemocnění, která postihují schopnost generovat a řídit pohyb těla, a jsou často spojeny s neurologickými poruchami nebo stavy souvisejícími s neurologickou dysfunkcí. Poruchy pohybového ústrojí se mohou projevovat nenormální plynulostí nebo rychlostí pohybu, nadměrným nebo bezděčným pohybem nebo zpomaleným nebo absentujícím pohybem ovládaným vůlí. Například akatizie je poruchou pohybového ústrojí charakterizovanou nepříjemnými pocity „vnitřního“ neklidu, duševní nepohody nebo rozladění, které mají za následek neschopnost pacienta klidně sedět nebo zůstat bez pohnutí. Pacienti se obvykle bez ustání pohybují, včetně přenášení váhy z jedné nohy na druhou a chůze na místě, když stojí, šoupají nebo podupávají nohama, pokývují tělem dopředu a dozadu nebo komíhají nohama, když sedí. V závažných případech pacienti neustále chodí sem a tam ve snaze ulevit si od pocitu neklidu, protože neklid pociťují od chvíle, kdy se ráno probudí, až do chvíle, kdy jdou spát. Někteří pacienti popisují pocity vnitřního napětí a trýznění nebo chemického mučení.

[0003] Dalším příkladem poruch pohybového ústrojí je dyskineze, která je charakterizována různými bezděčnými pohyby, které mohou postihnout určité části

Description

Field of invention

[0001] The present invention relates to use of 5-HT1 agonists as compounds, in pharmaceutical compositions, and for use in the treatment of movement disorders related to neurological dysfunctions. The invention relates in particular to treatment of patients suffering from movement disorders related to impaired dopamine levels in the neuronal synapse, such as tardive dyskinesia, Parkinson's disease and associated disorders thereof. Kits of parts comprising the compounds or pharmaceutical compositions according to the present invention, as well as methods of preparation are also provided by the invention.

Background of invention

[0002] Movement disorders are a group of diseases that affect the ability to produce and control body movement, and are often associated with neurological disorders or conditions associated with neurological dysfunction. Movement disorders may manifest themselves in abnormal fluency or speed of movement, excessive or involuntary movement, or slowed or absent voluntary movement. Akathisia for example, is a movement disorder characterized by unpleasant sensations of "inner" restlessness, mental unease, or dysphoria that results in inability of a patient to sit still or remain motionless. Patients typically have restless movement, including rocking from foot to foot and walking on the spot when standing, shuffling and tramping the legs, rocking back and forth, or swinging one leg on the other when sitting. In severe cases, patients constantly pace up and down in an attempt to relieve the sense of unrest, since the restlessness is felt from wakeup in the morning to sleep at night. Some patients have described the feeling as a sense of inner tension and torment or chemical torture.

[0003] Another example of a movement disorder is dyskinesia which characterized by various involuntary movements, which can affect discrete body parts or can become generalized and severely disabling. Tardive dyskinesia is one example of dyskinesia which is characterized by repetitive, involuntary, purposeless movements, such as grimacing, tongue protrusion, lip smacking, puckering and pursing of the lips, and rapid eye blinking. Involuntary movements of the fingers may appear as though the patient is playing an invisible guitar or piano.

[0004] Often, the neurological disorder or condition which causes the movement disorder is associated with dysfunction of the basal ganglia. The dysfunction may be idiopathic, induced by certain drugs or infections, or caused by genetic defects.

[0005] Parkinson's disease (PD) is an example of a neurological disorder associated with dysfunction of the basal ganglia. PD results in movement disorders and is characterized by muscle rigidity, tremor, postural abnormalities, gait abnormalities, a slowing of physical movement (bradykinesia) and in extreme cases a loss of physical movement (akinesia). The disease is caused by progressive death and degeneration of dopamine (DA) neurons in substantia nigra pars compacta and a dysfunctional regulation of dopamine neurotransmission. In order to replace the lost dopamine, PD is currently treated with Levodopa (L-DOPA, a precursor of dopamine), with dopamine agonists or other agents that act by increasing the concentration of dopamine in the synaptic cleft. PD is a common disease and affects 1% of persons above 60 years of age.

[0006] Unfortunately, the treatment of PD with L-DOPA often gives rise to dyskinesia (diminished voluntary movements and presence of involuntary movements) in advanced PD patients with impaired regulations of DA levels. This specific type of dyskinesia is called L-DOPA Induced Dyskinesia (LID) and is caused by excessive dopamine levels in the synapses (Jenner: Nat Rev Neurosci. 2008; 9(9): 665-77; Del Sorbo and Albanese: J Neurol. 2008; 255 Suppl 4: 32-41). About 50% of patients treated with L-DOPA develop LID, which severely limits optimal treatment and reduce quality of life.

[0007] Movement disorders induced by drug therapy can also be related to treatment of other neurological or psychiatric diseases. Examples of these are tardive dyskinesia and akathisia, which are commonly developed as a side effect of long term treatment with neuroleptics for instance in patients suffering from e.g. schizophrenia.

[0008] Tardive dyskinesia may persist after withdrawal of the drug for months, years or can even be permanent. The primary prevention of tardive dyskinesia is achieved by using the lowest effective dose of a neuroleptic for the shortest time. If tardive dyskinesia is diagnosed, the therapy with the causative drug is discontinued. Both of these approaches cause difficulties for the therapeutical use of neuroleptics.

[0009] Shortly after the introduction of antipsychotic drugs in the 1950's, akathisia was recognized as one of the most common and distressing early onset adverse effects. Estimates of the prevalence of akathisia in neuroleptic-treated people range between 20% and 75%, occurring more frequently in the first three months of treatment. Akathisia is not only related to acute administration of a neuroleptic, but also to a rapid dosage increase. Unfortunately, akathisia may be difficult to distinguish from psychotic agitation or anxiety, especially if the person describes a subjective experience of akathisia in terms of being controlled by an outside force. Therefore, the dosage of the drug which causes the movement disorder may even be further increased after symptoms of akathisia.

těla nebo vést k celkovému a těžkému postižení. Tardivní dyskineze je příkladem dyskineze charakterizovanou opakovanými, bezděčnými, bezúčelnými pohyby jako jsou například grimasy, vyplazování jazyka, mlaskání, špulení úst nebo rtů a rychlé mrkání. Mohou se objevit bezděčné pohyby prstů, jako kdyby pacient hrál na neviditelnou kytaru nebo piano.

[0004] Neurologická porucha nebo stav, který způsobuje poruchu pohybového ústrojí, často souvisí s dysfunkcí bazálních ganglií. Tato dysfunkce může být idiopatická, vyvolaná určitými léčivými nebo infekcemi nebo způsobená genetickými vadami.

[0005] Parkinsonova choroba (*Parkinson's disease*, PD) je příkladem neurologické poruchy související s dysfunkcí bazálních ganglií. PD vyvolává poruchy pohybového ústrojí a je charakterizována svalovou ztuhlostí, třesem, nenormálním držením těla, nenormální chůzí a zpomalením fyzického pohybu (bradykineze) a v extrémních případech ztrátou fyzického pohybu (akineze). Choroba je způsobena postupným odumíráním a degenerací dopaminových (DA) neuronů v *substantia nigra pars compacta* a dysfunkční regulací neurotransmise dopaminu. Pro nahrazení ztraceného dopaminu se v současné době PD léčí Levodopou (L-DOPA, prekurzor dopaminu), agonistou dopaminu nebo jinými látkami, které fungují tak, že zvyšují koncentraci dopaminu v synaptické šterbině. PD je běžná choroba postihuje 1 % osob starších 60 let.

[0006] Bohužel, léčba PD L-DOPA často vede ke vzniku dyskineze (potlačení pohybů ovládaných vůlí a výskytu bezděčných pohybů) u pacientů v pokročilém stádiu PD s poškozenou regulací hladin DA. Tento specifický druh dyskineze se nazývá dyskineze vyvolaná L-DOPA (*L-DOPA Induced Dyskinesia*, LID) a je způsobena nadměrnými hladinami dopaminu v synapsích (Jenner: *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(9): 665-77; Del Sorbo and Albanese: *J Neurol*. 2008; 255 Suppl 4: 32-41). Přibližně 50 % pacientů léčených L-DOPA je postiženo LID, která výrazně omezuje optimální léčbu a snižuje kvalitu života.

[0007] Poruchy pohybového ústrojí vyvolané farmakoterapií mohou také souviset s léčbou jiných neurologických nebo psychiatrických onemocnění. Příkladem těchto onemocnění jsou tardivní dyskineze a akatie, které jsou běžným vedlejším účinkem při dlouhodobé léčbě neuroleptiky například u pacientů, kteří trpí například schizofrenií.

[0008] Tardivní dyskineze může přetrvávat i po vysazení léčiva, po dobu několika

[0010] Movement disorders are frequently caused by impaired regulation of dopamine neurotransmission. Dopamine acts by binding to synaptic dopamine receptors D1, D2, D4, and D5, and the binding is controlled by regulated release and re-uptake of dopamine. Impaired regulation of dopamine release or up-take can result in excess dopamine in the synapses, which lead to the development of movement disorders.

[0011] As mentioned above, PD is an example of a movement disorder associated with dysfunctional regulation of dopamine neurotransmission, which is caused by progressive degeneration of dopamine neurons. Tardive dyskinesia is another example of a movement disorder associated with dysfunctional regulation of dopamine neurotransmission. Neuroleptics act primarily on the dopamine system and are drugs which block D2 dopamine receptors, to prevent conditions associated with increased dopamine levels. Tardive dyskinesia has been suggested to result primarily from neuroleptic-induced dopamine super sensitivity in the nigrostriatal pathway, with the D2 dopamine receptor being most affected. Older neuroleptics, which have greater affinity for the D2 binding site, are associated with higher risks for tardive dyskinesia.

[0012] Dopamine release and re-uptake is regulated by a number of neurotransmitters, including serotonin (5-HT). Other neurotransmitters that directly or indirectly regulate dopamine neurotransmission are the inhibitory neurotransmitter gamma aminobutyric acid (GABA) and excitatory amino acid glutamate.

[0013] Serotonin acts by binding to different serotonergic receptors. These include the 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, and 5-HT7 for which both agonists and antagonists have been found. The serotonin receptors 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E, 5-HT1 F are located both post-synaptically and pre-synaptically and on the cell body. Serotonin neurotransmission is regulated by these receptors and by re-uptake mechanisms (Filip et al. *Pharmacol. Reports*, 2009, 61, 761-777; Ohno, *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2010, 10, 148-157).

[0014] Agonists and antagonists of some serotonergic receptors have been investigated for treatment of some movement disorders. Several serotonin 5-HT1A agonists have been shown to ameliorate extrapyramidal side effects (EPS) associated with treatment with neuroleptics and to improve cognition in patients suffering from schizophrenia. (Newman-Tancredi: *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2010, 11(7):802-812).

[0015] Modulators of serotonin (5-HT) neurotransmission have been shown to ameliorate or prevent LID. One example thereof is sarizotan, which is a 5-HT1A agonist and a dopamine receptor antagonist (Grégoire et al: *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(6): 445-52). In a phase 2A study and in an open labeled study sarizotan reduced LID. However, in several large phase 2b studies no significant effects of sarizotan compared to placebo could be shown. The lack of effect is suggested to be due to lack of efficacy of the drug, or worsening of the Parkinson symptoms caused by the dopamine receptor antagonistic effects of the compound.

[0016] The effects of buspirone on Parkinson's disease have been studied in a small open study (Ludwig et al: *Clin Neuropharmacol*. 1986; 9(4):373-8). It was found that doses (10-60 mg/day), which are normally used to treat patients suffering from anxiety, did not have any effects on Parkinson's disease or dyskinesia. At higher doses (100mg/day) it was observed that buspirone reduced dyskinesia but with a significant worsening of disability ratings. This showed that high doses of buspirone could worsen the akinesia associated with Parkinson's disease.

[0017] Methods to treat LID using other 5-HT1A agonists have also been suggested in US 2007/0249621. It has further been shown in a case study that perospirone, which is a 5-HT1A agonist, could reduce involuntary movement of a patient suffering from Huntington's disease. (Roppongi et al: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(1):308-10).

[0018] Recently it has been shown that a combination of a 5-HT1 A and a 5-HT1 B agonist increased efficacy in reducing L-DOPA induced dyskinesia can be obtained in animal models (e.g. Muñoz et al: *Brain*. 2008; 131 (Pt 12): 3380-94; Muñoz et al: *Experimental Neurology* 219 (2009) 298-307). 5-HT1 B agonists have potential to reduce LID via several mechanisms. However, 5-HT1 B receptors are found in the heart and it has been proposed that modulators of these receptors can be involved in development of valvular heart disease and other cardiac disorders associated with the use of modulators of serotonin receptors and serotonin reuptake (Elangbam et al: *J Histochem Cytochem* 53:671-677, 2005).

[0019] The combined 5-HT1A and 5-HT1 B agonist eltopazine [1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazine has also recently been suggested for treatment of LID (WO2009/156380). Eltopazine is estimated to be equipotent in terms of activation of 5-HT1A and 5-HT1 B receptors, and in addition has 5-HT2C antagonistic effects. The long term effects of the use of the compound for treatment are unknown.

[0020] However, 5-HT1A agonists given in high doses can lead to the development of serotonin syndrome or serotonin toxicity a form of poisoning. The syndrome or toxicity is caused by increased activation of the 5-HT1 A and 5-HT2A receptors. Serotonin syndrome, by definition, is a group of symptoms presenting as mental changes, autonomic nervous system malfunction, and neuromuscular complaints. Patients may present with confusion, agitation, diarrhoea, sweating, shivering, hypertension, fever, increased white blood cell count, incoordination, marked increase in reflexes, muscle jerks, tremor, extreme stiffness, seizures and even coma. The severity of changes ranges from mild to fatal. Because of the severity of serotonin syndrome, it is therefore important to maintain a low exposure of the 5-HT1 A agonist.

měsíců, let nebo dokonce může být trvalá. Primární prevencí tardivní dyskineze je podávání nejnižších účinných dávek neuroleptika po co nejkratší dobu. Je-li diagnostikována tardivní dyskineze, léčba léčivem, které ji vyvolalo, je vysazena. Oba tyto přístupy způsobují obtíže z hlediska léčebného využití neuroleptik.

[0009] Krátce po zavedení antipsychotických léčiv v padesátých letech dvacátého století byla v mnoha případech zjištěna akatizie jako smutná předzvěst výskytu nežádoucích účinků. Odhady výskytu akatizie u osob léčených neuroleptiky se pohybují mezi 20 % a 75 %, přičemž se vyskytují častěji v průběhu prvních tří měsíců léčby. Akatizie nesouvisí pouze s akutním podáváním neuroleptik, ale i s rychlým zvyšováním dávky. Bohužel je těžké odlišit akatizii od psychotické agitovanosti nebo úzkosti, zejména pokud osoba popisuje subjektivní zkušenost s akatizii ve stavu, kdy je řízena vnější silou. Z tohoto důvodu může být dávkování léčiva, který způsobuje poruchu pohybového ústrojí, dále zvyšováno i poté, kdy se příznaky akatizie objeví.

[0010] Poruchy pohybového ústrojí jsou často způsobeny poškozenou regulací neurotransmise dopaminu. Dopamin funguje tak, že se váže na synaptické dopaminové receptory D1, D2, D4 a D5, přičemž tato vazba je řízena regulovaným uvolňováním a opětovným navazováním dopaminu. Poškozená regulace uvolňování a opětovného navazování dopaminu může mít za následek nadměrné množství dopaminu v synapsích, což vede k vývoji poruch pohybového ústrojí.

[0011] Jak již bylo uvedeno výše, PD je příkladem poruchy pohybového ústrojí spojené s dysfunkční regulací neurotransmise dopaminu, která je způsobena progresivní degenerací dopaminových neuronů. Tardivní dyskineze je dalším příkladem poruchy pohybového ústrojí s dysfunkční regulací neurotransmise dopaminu. Neuroleptika fungují primárně na dopaminovém systému a jedná se o léčiva, která blokují dopaminové receptory D2 a zabraňují tak stavům souvisejícím se zvýšenými hladinami dopaminu. Tardivní dyskineze je pravděpodobně primárně důsledkem přecitlivělosti na dopamin v nigrostriatální dráze vyvolané podáváním neuroleptik, přičemž dopaminový receptor D2 bývá postižen nejvíce. Starší neuroleptika, která mají větší afinitu k vazebnému místu D2, jsou spojována s vyšším rizikem tardivní dyskineze.

[0012] Uvolňování a opětovné navazování dopaminu je řízeno počtem neurotransmiterů včetně serotoninu (5-HT). Jinými neurotransmitery, které přímo nebo nepřímo regulují neurotransmisi dopaminu, jsou inhibiční neurotransmitter

Summary of invention

The present invention is as defined in the claims.

5 **[0021]** The present invention relates to use of 5-HT1 agonists for the treatment of movement disorders. The combined activation of different serotonergic receptors can lead to a synergic effect which more effectively influences the dopamine levels in the synapse and lead to efficacious treatment of the movement disorders described herein. Additionally, since the combination of different 5-HT1 agonists provided by the present invention may allow for a reduction in dosage of the 5-HT1 A agonist compared to known treatments, the present invention can prevent or reduce the risk of the development of serotonin syndrome and adverse effects of treatment with 5-HT1 A agonists.

10 **[0022]** The pharmaceutical compositions of the present disclosure comprise a compound, wherein said compound is either an agonist of two or more of the serotonin receptors selected from the group of

- 5-HT1 B,
- 15 - 5-HT1 D, and
- 5-HT1 F,

receptors, or a selective agonist of the 5-HT1 D receptor, or a selective agonist of the 5-HT1 F receptor, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof,

20 and optionally further comprises a 5-HT1 A agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for treatment, prevention or alleviation of movement disorders.

[0023] Pharmaceutical compositions according to the present disclosure can comprise a combination of two or more compounds wherein at least one is a) an agonist of the 5-HT1A receptor, and at least one other compound b) which is selected from: an agonist of two or more of the group of 5-HT1 B, 5-HT1 D and 5-HT1 F receptors, or a selective 5-HT1 D receptor agonist, or a selective 5-HT1 F receptor agonist.

25 **[0024]** Thus, the present disclosure can relate to efficacious treatment of movement disorders by using drugs that are agonists of the serotonin 5-HT1 A receptor and drugs that are either agonists of several serotonin receptors including 5-HT1 B, 5-HT1 D, and 5-HT1 F receptors, or selective 5-HT1 D receptor agonists, or selective agonists of the 5-HT1F receptors.

30 **[0025]** According to the present disclosure, said compound can be a combined agonist of the 5-HT1 B receptor and 5-HT1 D receptor, or a selective agonist of the 5-HT1 F receptor, or a combined agonist of the 5-HT1 B receptor, the 5-HT1 D receptor and the 5-HT1 F receptor, or a pharmaceutically acceptable derivative of all agonist mentioned herein.

[0026] In another embodiment of the present disclosure, the compound is a combined agonist of two or more of the 5-HT1 B, the 5-HT1 D and the 5-HT1 F receptors having higher affinity and/or receptor activation efficacy for the 5-HT1 D receptor than for the 5-HT1 B receptor, or having higher affinity and/or receptor activation efficacy for the 5-HT1 D receptor than for the 5-HT1 B and 5-HT1 F receptors.

35 **[0027]** In a preferred embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition comprises a compound selected from the group of sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan and eletriptan or a derivative thereof.

40 **[0028]** In another embodiment of the present disclosure, the pharmaceutical composition comprises a compound selected from the group of COL-144 (LY573144), LY334370, LY344864, or a derivative thereof.

[0029] In one embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition comprises a 5-HT1 A agonist selected from the group of alnespirone, binospirone, buspirone, gepirone, ipsapirone, perospirone, tandospirone, be-
45 firadol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin and sarizotan or a derivative thereof, wherein the 5-HT1 A agonists buspirone and tandospirone or derivatives thereof are particularly preferred.

[0030] In one embodiment of the present disclosure, the compound is a combined agonist of two or more of the 5-HT1 B, the 5-HT1 D and the 5-HT1 F receptors, or a selective 5-HT1 D agonist, or a selective 5-HT1 F agonist and is administered in doses of 0.05-200 mg/day, preferably in the ranges of 0.5 to 60 mg/day and even more preferred in the range of 0.5 to 10 mg/day.

50 **[0031]** In a preferred embodiment of the present disclosure, the 5-HT1 A agonist is administered in doses of 0.5 mg/day to 100 mg/day and the compound is a combined agonist of two or more of the 5-HT1 B, the 5-HT1 D and the 5-HT1 F receptors, or a selective 5-HT1 D agonist, or a selective 5-HT1 F agonist and is administered in doses of 0.1 mg/day to 60 mg/day, even more preferably wherein 5-HT1 A agonist is administered in doses of 0.5 mg/day to 30 mg/day and the compound is a combined agonist of two or more of the 5-HT1 B, the 5-HT1 D and the 5-HT1 F receptors, or a selective 5-HT1 D agonist, or a selective 5-HT1 F agonist and is administered in doses of 0.5 mg/day to 10 mg/day.

55 **[0032]** The pharmaceutical composition according to the present invention may further comprise one or more second active ingredients.

[0033] Pharmaceutical compositions according to present invention may further comprise one or more agents selected

kyselina gama-aminomáselná (GABA) a excitační aminokyselinový glutamát.

[0013] Serotonin funguje tak, že se váže na různé serotoninergní receptory. Mezi ně patří 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E, 5-HT1 F, 5-HT2 A, 5-HT2 B, 5-HT2 C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, a 5-HT7 pro které byly zjištěny jak agonisté, tak antagonisté. Serotoninové receptory 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E, 5-HT1 F jsou umístěny jak postsynapticky, tak presynapticky a na těle buňky. Serotoninová neurotransmise je regulována těmito receptory a mechanismem opětovného navazování (Filip a kol. Pharmacol. Reports, 2009, 61, 761-777; Ohno, Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 148-157).

[0014] Agonisté a antagonisté některých serotoninergních receptorů byly zkoumány z hlediska léčby některých poruch pohybového ústrojí. U několika serotoninových agonistů 5-HT1 A bylo prokázáno zmírnění extrapyramidálních vedlejších účinků (EPS) spojených s léčbou neuroleptiky a zlepšení kognice u pacientů se schizofrenií. (Newman-Tancredi: Current Opinion in Investigational Drugs, 2010, 11(7):802-812).

[0015] Bylo prokázáno, že modulátory serotoninové neurotransmise (5-HT) zmírňují nebo působí jako prevence LID. Jedním z příkladů je sarizotan, který je agonistou receptoru 5-HT1 A a antagonistou dopaminového receptoru (Grégoire a kol.: Parkinsonism Relat Disord. 2009; 15(6):445-52). Ve studii fáze 2A a otevřené studii sarizotan zmírňoval LID. V několika velkých studiích fáze 2b však nebyly prokázány žádné významné účinky sarizotanu v porovnání s placebem. Předpokládá se, že nedostatečná účinnost je důsledkem nedostatečné účinnosti léčiva nebo zhoršení parkinsonských příznaků způsobených antagonistickými účinky dopaminového receptoru obsaženého ve sloučenině.

[0016] Účinky bupironu na Parkinsonovu chorobu byly studovány v rámci malé otevřené studie (Ludwig a kol.: Clin Neuropharmacol. 1986; 9(4):373-8). Bylo zjištěno, že dávky (10–60 mg/den), které se normálně používají při léčbě pacientů trpících úzkostnými stavy, neměly žádný vliv na Parkinsonovu chorobu ani dyskinezi. Při vyšších dávkách (100 mg/den) bylo pozorováno, že bupiron zmírňoval dyskinezi, ale výrazně zhoršoval hodnocení míry zdravotního postižení. Tyto poznatky vedly k závěru, že vysoké dávky bupironu zhoršují akinezi spojenou s Parkinsonovou chorobou.

[0017] Způsoby léčby LID pomocí dalších agonistů receptoru 5-HT1A byly navrženy v americkém patentu US 2007/0249621. Dále bylo na základě případové

from the group of agents increasing the dopamine concentration in the synaptic cleft, dopamine, L-DOPA or dopamine receptor agonists or a derivative thereof.

[0034] The movement disorders according to the present invention are associated with altered synaptic dopamine levels, such as for example disorders selected from the group of akathisia, tardive dyskinesia and dyskinesia associated with Parkinson's disease, and in particular L-DOPA induced dyskinesia.

[0035] The pharmaceutical compositions according to the present invention may be formulated for parenteral administration, or for enteral administration such as oral administration. They may further be formulated for crossing the blood-brain barrier.

[0036] The present disclosure provides compounds which are combined 5-HT1 B, 5-HT1 D and/or a 5-HT1 F agonist for treatment for treatment, prevention or alleviation of movement disorders.

[0037] Methods for treatment, prevention or alleviation of movement disorders comprising one or more steps of administration of an effective amount of a pharmaceutical composition or a compound as defined herein are also aspects of the present disclosure.

[0038] In a preferred embodiment of the present disclosure, such methods may further comprise a step of simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of one or more second active ingredients, such as a 5-HT1A agonist.

[0039] 5-HT1 A agonists used in the present invention may be selected from the group of alnespirone, binospirone, buspirone, gepirone, ipsapirone, perospirone, tandospirone, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserine and sarizotan or a derivative thereof, wherein buspirone and tandospirone are preferred.

[0040] In one embodiment of use in a method for treatment of the present invention, the 5-HT1A agonist is administered in doses of 0.05 mg/day to 500 mg/day, wherein the doses of 0.5 mg/day to 100 mg/day are preferred, and the doses of 0.5 mg/day to 30 mg/day are even more preferred.

[0041] Methods according to the present disclosure may further comprise steps of administering one or more agents selected from the group of agents increasing the dopamine concentration in the synaptic cleft, dopamine, L-DOPA or dopamine receptor agonists or a derivative thereof.

[0042] The present disclosure further provides kits of parts comprising the pharmaceutical composition or compound as defined herein for treatment, prevention or alleviation of movement disorders by simultaneous, sequential or separate administration. Such kits may further comprise one or more second active ingredients, such as a 5-HT1 A agonist for example selected from the group of alnespirone, binospirone, buspirone, gepirone, ipsapirone, perospirone, tandospirone, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserine and sarizotan or a derivative thereof (wherein buspirone and tandospirone or derivatives thereof are preferred), or an agent increasing the dopamine concentration in the synaptic cleft, dopamine, L-DOPA, dopamine receptor agonists or a derivative thereof.

[0043] The present invention further provides methods for preparation of a pharmaceutical composition as defined herein.

Definitions

[0044] An "autoreceptor" as referred to herein, is a receptor located on a pre-synaptic nerve cell and serves as a part of a feedback loop in signal transduction. It is sensitive to those neurotransmitters or hormones that are released by the neuron in whose membrane the autoreceptor sits, and functions to downregulate the release of neurotransmitters in the synapse.

[0045] The term "blood-brain barrier" refers to selective tight junctions between endothelial cells in CNS capillaries that restrict the passage of solutes into the cerebrospinal fluid (CSF).

[0046] The term "agonist" in the present context refers to a substance capable of binding to and activating a receptor. A 5-HT1A receptor agonist (5-HT1A agonist) is thus capable of binding to and activating the 5-HT1 A receptor. A 5-HT1 B receptor agonist (5-HT1 B agonist) is capable of binding to and activating the 5-HT1 B receptor. A 5-HT1 D receptor agonist (5-HT1 D agonist) is capable of binding to and activating the 5-HT1 D receptor. A 5-HT1 F receptor agonist (5-HT1 F agonist) is capable of binding to and activating the 5-HT1 F receptor. Said agonist compound may be an agonist of several different types of receptors, and thus capable of binding and activating several different types of receptors. Said agonist compound can also be a selective agonist which only binds and activates one type of receptor.

[0047] The term "antagonist" in the present context refers to a substance capable of inhibiting the effect of a receptor agonist.

[0048] The terms "dopamine," "DA" and "4-(2-aminoethyl)benzene-1,2-diol," refer to a catecholamine neurotransmitter and hormone. Dopamine is a precursor of adrenaline (epinephrine) and noradrenaline (norepinephrine) and activates the five types of dopamine receptors-D1, D2, D3, D4, and D5-and their variants.

[0049] A "heteroreceptor" as referred to herein, is a receptor regulating the synthesis and/or the release of mediators other than its own ligand. Heteroreceptors are presynaptic receptors that respond to neurotransmitters, neuromodulators, or neurohormones released from adjacent neurons or cells.

studie prokázáno, že perospiron, který je agonistou receptoru 5-HT1A, by mohl zmírnit bezděčné pohyby pacienta trpícího Huntingtonovou chorobou. (Roppongi a kol: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31(1):308-10).

[0018] V nedávné době bylo prokázáno, že kombinace agonisty receptorů 5-HT1 A a 5-HT1 B zvyšuje účinnost zmírnění dyskineze vyvolané L-DOPA u zvířecích modelů (e.g. Muñoz a kol.: Brain. 2008; 131 (Pt 12): 3380-94; Muñoz a kol.: Experimental Neurology 219 (2009) 298-307). Antagonisté receptoru 5-HT1 B mají potenciál zmírňovat LID prostřednictvím několika mechanismů. Receptory 5-HT1 B se však nacházejí v srdci a předpokládá se, že modulatory těchto receptorů mohou být zapojeny do vzniku valvulární srdeční vady a jiných srdečních onemocnění spojených s užíváním modulatorů serotoninových receptorů a opětovným navazováním serotoninu (Elangbam a kol.: J Histochem Cytochem 53:671-677, 2005).

[0019] V současné době se k léčbě LID používá kombinovaný agonista receptorů 5-HT1 A a 5-HT1 B, eltoprazin [1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)piperazin (WO2009/156380). Odhaduje se, že eltoprazin je ekvivalentní z hlediska aktivity receptorů 5-HT1 A a 5-HT1 B, a kromě toho má antagonistické účinky na receptor 5-HT2C. Dlouhodobé účinky užívání této sloučeniny k léčbě nejsou známy.

[0020] Agonisté receptoru 5-HT1 A podávání ve vysokých dávkách však mohou vést ke vzniku serotoninového syndromu nebo k serotoninové toxicitě, která je určitou formou otravy. Tento syndrom nebo toxicita jsou způsobeny zvýšenou aktivací receptorů 5-HT1 A a 5-HT2 A. Serotoninový syndrom je podle definice skupinou příznaků projevujících se psychickými změnami, zhoršením funkce autonomní nervové soustavy a neuromuskulárními obtížemi. Pacienti mohou být zmatení, neklidní, mohou trpět průjmami, pocením, třesem, vysokým krevním tlakem, horečkou, zvýšeným počtem bílých krvinek, poruchami koordinace, výrazným nárůstem reflexů, trhavými pohyby svalů, chvěním, extrémní ztuhlostí, záchvaty a dokonce mohou upadnout do kómatu. Závažnost těchto změn se pohybuje od střední až po fatální. Z důvodu závažnosti serotoninového syndromu je proto důležité zachovávat nízkou expozici účinkům agonisty receptoru 5-HT1 A.

Podstata vynálezu

Tento vynález je stanoven v nárocích.

[0050] An "individual" in need as referred to herein, is an individual that may benefit from the administration of a compound or pharmaceutical composition according to the present invention. Such an individual may suffer from a movement disorder or be in risk of suffering from a movement disorder. The individual may be any human being, male or female, infant, middle-aged or old. The movement disorder to be treated or prevented in the individual may relate to the age of the individual, the general health of the individual, the medications used for treating the individual and whether or not the individual has a prior history of suffering from diseases or disorders that may have or have induced movement disorders in the individual.

[0051] "L-DOPA" or "3,4-dihydroxyphenylalanine" is a precursor to the neurotransmitters dopamine, norepinephrine (noradrenaline), and epinephrine (adrenaline). L-DOPA is able to cross the blood-brain barrier, and is converted to dopamine by the enzyme aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC), also known as DOPA decarboxylase (DDC). L-DOPA is used for treatment of Parkinson's disease.

[0052] A "neurotransmitter" as referred to herein, is a substance, which transmits signals from a neuron to a target cell across a neuronal synapse.

[0053] The terms "Parkinson's disease," "Parkinson's" and "PD" refer to a neurological syndrome characterized by a dopamine deficiency, resulting from degenerative, vascular, or inflammatory changes in the basal ganglia of the substantia nigra. This term also refers to a syndrome which resembles Parkinson's disease, but which may or may not be caused by Parkinson's disease, such as Parkinsonian-like side effects caused by certain antipsychotic drugs. Parkinson's disease is also referred to as paralysis agitans and shaking palsy.

[0054] "Partial agonists" in the present context are compounds able to bind and activate a given receptor, but having only partial efficacy at the receptor relative to a full agonist. Partial agonists can act as antagonists when competing with a full agonist for receptor occupancy and producing a net decrease in the receptor activation compared to the effects or activation observed with the full agonist alone.

[0055] "Selective agonists" in the present context are compounds which are selective and therefore only binds and activates one type of receptor. Thus a selective 5-HT1D receptor agonist only is selective for the 5-HT1D receptor, and a selective 5-HT1F receptor agonist is selective for the 5-HT1F receptor.

[0056] The term "synapse" refers to an area of a neuron that permits said neuron to pass an electrical or chemical signal to another cell. In a synapse, a plasma membrane of the signal-passing neuron (the *pre-synaptic* neuron) comes into close apposition with the membrane of the target (*post-synaptic*) cell.

[0057] The term "pharmaceutically acceptable derivative" in present context includes pharmaceutically acceptable salts, which indicate a salt which is not harmful to the patient. Such salts include pharmaceutically acceptable basic or acid addition salts as well as pharmaceutically acceptable metal salts, ammonium salts and alkylated ammonium salts. A pharmaceutically acceptable derivative further includes esters and prodrugs, or other precursors of a compound which may be biologically metabolized into the active compound, or crystal forms of a compound.

[0058] The terms "serotonin," "5-hydroxytryptamine" and "5-HT" refers to a phenolic amine neurotransmitter produced from tryptophan by hydroxylation and decarboxylation in serotonergic neurons of the central nervous system and enterochromaffin cells of the gastrointestinal tract. Serotonin is a precursor of melatonin.

[0059] The term "terminal" in the present context refers to a neuronal terminal.

[0060] The term "therapeutically effective amount" of a compound as used herein refers to an amount sufficient to cure, alleviate, prevent, reduce the risk of, or partially arrest the clinical manifestations of a given disease or disorder and its complications. An amount adequate to accomplish this is defined as a "therapeutically effective amount".

[0061] The terms "treatment" and "treating" as used herein refer to the management and care of a patient for the purpose of combating a condition, disease or disorder. The term is intended to include the full spectrum of treatments for a given condition from which the patient is suffering, such as administration of the active compound for the purpose of: alleviating or relieving symptoms or complications; delaying the progression of the condition, disease or disorder; curing or eliminating the condition, disease or disorder; and/or preventing the condition, disease or disorder, wherein "preventing" or "prevention" is to be understood to refer to the management and care of a patient for the purpose of hindering the development of the condition, disease or disorder, and includes the administration of the active compounds to prevent or reduce the risk of the onset of symptoms or complications. The patient to be treated is preferably a mammal, in particular a human being. Treatment of animals, such as mice, rats, dogs, cats, cows, sheep and pigs, is, however, also within the scope of the present invention. The patients to be treated according to the present invention can be of various ages.

[0062] A "triptan" in the present context is a compound part of a family of tryptamine-based drugs used as abortive medication in the treatment of migraines and cluster headaches. The triptans are agonists of the serotonin 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E and/or 5-HT1 F receptors, and may be or may not be selective agonists of one or more of the serotonin 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E and/or 5-HT1 F receptors.

[0021] Tento vynález se vztahuje k použití agonistů receptorů 5-HT1 pro léčbu poruch pohybového ústrojí. Kombinovaná aktivace různých serotonergních receptorů může vést k synergickému efektu, který efektivněji ovlivňuje hladiny dopaminu při synapsi a vede k účinné léčbě poruch pohybového ústrojí popsaných v tomto dokumentu. Dále, vzhledem k tomu, že kombinace různých agonistů receptorů 5-HT1 podle tohoto patentu může umožnit snížení dávkování agonisty receptoru 5-HT1 A v porovnání se známou léčbou, tento vynález může fungovat i jako prevence nebo zmírnění rizika rozvoje serotoninového syndromu a nežádoucích účinků léčby založené na agonistech receptoru 5-HT1 A.

[0022] Farmaceutické kompozice podle tohoto zpřístupněného vynálezu obsahují sloučeninu, přičemž tato sloučenina je buď agonistou dvou, nebo více serotoninových receptorů zvolených ze skupiny receptorů

- 5-HT1 B,
- 5-HT1 D, a
- 5-HT1 F,

nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D, nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F, nebo jejich farmaceuticky přijatelným derivátem, a volitelně dále obsahuje 5-HT1 A agonistu nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát pro léčbu, prevenci nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí.

[0023] Farmaceutické kompozice podle tohoto zpřístupněného vynálezu mohou obsahovat kombinaci dvou nebo více sloučenin, přičemž nejméně jedna je a) agonistou receptoru 5-HT1 A, a nejméně jednu další sloučeninu b), která je zvolena z následující skupiny: agonista dvou nebo více receptorů ze skupiny 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F nebo selektivní agonista receptoru 5-HT1 D nebo selektivní agonista receptoru 5-HT1 F.

[0024] Tedy tento zpřístupněný vynález se může vztahovat k účinné léčbě poruch pohybového ústrojí pomocí léčiv, které jsou agonisty serotoninového receptoru 5-HT1 A, a léčiv, které jsou buď agonisty několika serotoninových receptorů, včetně 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F, nebo selektivními agonisty receptoru 5-HT1 D, nebo selektivními agonisty receptoru 5-HT1 F.

[0025] Podle tohoto zpřístupněného vynálezu může být předmětná sloučenina kombinovaným agonistou receptoru 5-HT1 B a receptoru 5-HT1 D nebo selektivním

Description of figures

[0063]

Figure 1: Effect of combination of buspirone and zolmitriptan on L-DOPA induced abnormal involuntary movements (AIMs) in rats (Total AIMs = sum of locomotive (LO) or axial (AX), limb (LI), and orolingual (OL) AIM scores). Asterics (**) denote effects of $P < 0.01$ compared with vehicle calculated by use of the one-way ANOVA test and the Tukey post-hoc test in each time point. Diamonds denote rats administered vehicle only, filled square denote rats administered 1 mg/kg/day buspirone, triangles denote rats administered 10 mg/kg/day zolmitriptan, filled circles denote rats administered 3 mg/kg/day zolmitriptan in combination with 1 mg/kg/day buspirone and open squares denote rats administered 10 mg/kg/day zolmitriptan in combination with 1 mg/kg/day buspirone. The results demonstrate that a combined use of buspirone (a 5-HT1 A agonist) and zolmitriptan (a combined 5-HT1 B/5-HT1 D receptor agonist that has higher affinity and/or receptor activation efficacy of 5-HT1D receptors compared to 5-HT1 B receptors) has potency to reduce AIM significantly compared to the use of buspirone or zolmitriptan alone.

Figure 2: Effect of zolmitriptan (3mg/kg) and buspirone (1 mg/kg) on coordination of Sprague-Dawley (SD) rats in rotarod test. Asterics (**) denote effects of $P < 0.01$ when compared with vehicle, calculated by use of the one-way ANOVA test and the Tukey post-hoc test. The first column from the left denotes rats administered vehicle only, the middle column denotes rats administered pentobarbital, and the last column from the left denotes rats administered with a combination of zolmitriptan (3mg/kg) and buspirone (1 mg/kg). The results demonstrate that the combination of zolmitriptan (3mg/kg) and buspirone (1 mg/kg) does not significantly induce sedation.

Figure 3: Effect of zolmitriptan (3mg/kg) + buspirone (1 mg/kg) on total move distance of naïve rats in open field test. Asterics (**) denote effects of $P < 0.01$ when compared with vehicle, calculated by use of the one-way ANOVA test and the Tukey post-hoc test. The first column from the left denotes rats administered vehicle only, the middle column denotes rats administered pentobarbital, and the last column from the left denotes rats administered with a combination of zolmitriptan (3mg/kg) and buspirone (1 mg/kg). The results demonstrate that the combination of zolmitriptan (3mg/kg) and buspirone (1 mg/kg) does not significantly induce sedation.

Figure 4: Effect of combination of buspirone and zolmitriptan on L-DOPA induced abnormal involuntary movements (AIMs) in rats (Total AIMs = sum of locomotive (LO) or axial (AX), limb (LI), and orolingual (OL) AIM scores). Asterics (**) denote effects of $P < 0.01$ compared with vehicle calculated by use of the one-way ANOVA test and the Tukey post-hoc test in each time point. Zolmitriptan was given 35 minutes before L-DOPA while buspirone was given 30 minutes before L-DOPA. Diamonds denote rats administered vehicle only, filled square denote rats administered 0.5 mg/kg buspirone, triangles denote rats administered 3 mg/kg zolmitriptan in combination with 0.5 mg/kg buspirone, filled circles denote rats administered 10 mg/kg zolmitriptan in combination with 0.5 mg/kg buspirone and open squares denote rats administered 10 mg/kg zolmitriptan in combination with 1 mg/kg buspirone. The curves show different treatments: buspirone (0.5 mg/kg); buspirone (0.5 mg/kg) + zolmitriptan (3 mg/kg); buspirone (0.5 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg) and buspirone (1 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg).

Detailed description of the invention

[0064] The present invention relates to the use of combinations of compounds that are able to modulate dopamine neurotransmission through activations of serotonin receptors. More specifically the present invention relates to combinations of compounds that act as agonists of the serotonin 5-HT1 A receptor and compounds that are agonists of several serotonin receptors including 5-HT1 B, 5-HT1 D, and 5-HT1 F receptors.

5-HT1 receptors

[0065] Serotonin, or 5-Hydroxytryptamine (5-HT), is a neurotransmitter that has important functions in the central nervous system of humans and animals. Serotonin has been found to regulate mood, appetite, sleep, muscle contraction, and some cognitive functions including memory and learning. Serotonin acts by binding to different serotonergic receptors, also known as 5-HT receptors. These are a group of G protein-coupled receptors (GPCRs) and ligand-gated ion channels (LGICs) found in the central and peripheral nervous systems. The 5-HT receptors include the 5-HT1 A, 5-HT1B, 5-HT1 D, 5-HT1 E, 5-HT1 F, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, and 5-HT7 receptors for which both agonists and antagonists have been found.

[0066] The 5-HT1 receptors is a subfamily of 5-HT receptors including the 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E, and 5-HT1F receptors, which are G protein-coupled receptors (GPCRs) that mediate inhibitory neurotransmission. These

agonistou receptoru 5-HT1 F nebo kombinovaným agonistou receptoru 5-HT1 B, receptoru 5-HT1 D a receptoru 5-HT1 F nebo farmaceuticky přijatelným derivátem všech zde uvedených agonistů.

[0026] V jiném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu je sloučenina kombinací agonisty dvou nebo více receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F s vyšší afinitou, a/nebo účinností aktivace receptoru u receptoru 5-HT1 D než u receptoru 5-HT1 B nebo s vyšší afinitou, a/nebo účinností aktivace receptoru u receptoru 5-HT1 D než u receptorů 5-HT1 B a 5-HT1 F.

[0027] Ve výhodném provedení tohoto vynálezu farmaceutická kompozice obsahuje sloučeninu zvolenou ze skupiny obsahující sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan a eletriptan nebo jejich deriváty.

[0028] V dalším výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu farmaceutická kompozice obsahuje sloučeninu zvolenou ze skupiny obsahující COL-144 (LY573144), LY334370, LY344864 nebo jejich deriváty.

[0029] V jednom provedení tohoto vynálezu farmaceutická kompozice obsahuje agonistu receptoru 5-HT1 A zvoleného ze skupiny obsahující alnespiron, binspiron, buspiron, gepiron, ipsapiron, perospiron, tandospiron, befiradol, repinotan, piklozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserín a sarizotan nebo jejich deriváty, přičemž agonisté receptoru 5-HT1 A buspiron a tandospiron nebo jejich deriváty jsou preferovány ve zvýšené míře.

[0030] V jednom provedení tohoto zpřístupněného vynálezu je sloučenina kombinovaným agonistou dvou nebo více receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F a podává se v dávkách 0,05 až 200 mg/den, přednostně v rozmezí 0,5 až 60 mg/den a ještě lépe v rozmezí 0,5 až 10 mg/den.

[0031] Ve výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu se agonista receptoru 5-HT1 A podává v dávkách 0,5 mg/den až 100 mg/den a sloučenina je kombinovaným agonistou dvou nebo více receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F a podává se v dávkách 0,1 mg/den až 60 mg/den, nebo ještě výhodněji, přičemž agonista receptoru 5-HT1 A se podává v dávkách 0,5 mg/den až 30 mg/den a sloučenina je kombinovaným agonistou dvou nebo více receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F a podává se v dávkách 0,5 mg/den až 10 mg/den.

are located post-synaptically, pre-synaptically and on the cell body of the neurons in the cerebral cortex, hippocampus, septum, amygdale, raphe nuclei, basal ganglia and thalamus. Due to their inhibitory roles in neurotransmission, the 5-HT1 receptors play an important role in regulation of dopamine release.

[0067] 5-HT1A receptors are widely distributed in the CNS. They are principally located in the hippocampus, cingulate end entorhinal cortices, lateral septum and mesencephalic raphe nucleus. The 5-HT1A receptors are involved in motor behavior, copulatory behavior, pain perception, emotional behavior, and cognitive processes. The 5-HT1 A receptors are autoreceptors in the raphe nuclei where they are located on the cell bodies or dendrites of 5-HT neurons, or they are post-synaptic receptors. In general, activation of 5-HT1A receptors reduces the release of neurotransmitters such as 5-HT and the excitatory amino acid glutamate, which further leads to changes in dopamine release.

[0068] The 5-HT1 B receptor is highly expressed in the basal ganglia and the frontal cortex. They function as autoreceptors on the terminals of 5-HT neurons inhibiting 5-HT release, or as terminal heteroreceptors on gamma-amino butyric acid (GABA), acetylcholine (Ach) and glutamate neurons where they control the release of these neurotransmitters.

[0069] The 5-HT1 D receptor is present both pre-synaptically and post-synaptically in the CNS and in the periphery. The highest expression of 5-HT1 D receptors in the rat brain has been found in the basal ganglia (particularly in the substantia nigra, globus pallidus and caudate putamen), the hippocampus and the cortex, while in the human brain in the basal ganglia (the substantia nigra, globus pallidus), the midbrain (the periaqueductal grey) and the spinal cord. 5-HT1 D receptors are either autoreceptors on the terminals of 5-HT neurons (they inhibit 5-HT release) or terminal heteroreceptors on gamma amino butyric acid (GABA), acetylcholine (Ach) and glutamate neurons (they control the release of these neurotransmitters). 5-HT1 D receptors have been described as being involved in pain perceptions and 5-HT1 D agonists have been developed as treatment of migraine.

[0070] The 5-HT1 F receptor has been found in several CNS areas (the dorsal raphe nucleus, hippocampus, cingulate and entorhinal cortices, claustrum, caudate nucleus, brainstem) and - based on localization - suggested to function as an autoreceptor. The triptans show high affinity for the 5-HT1 F receptors.

[0071] The basal ganglia are a group of nuclei in the brain which are connected to cerebral cortex, thalamus and other brain areas. The basal ganglia are associated with a variety of functions, including motor control. The striatum is the largest part of the basal ganglia, and receives input from many part of the brain, but sends output only to other parts of the basal ganglia. The pallidum receives the most important input from the striatum, and sends inhibitory output to a number of motor-related areas of the cortex. The substantia nigra is an important part of the basal ganglia and is divided into two parts. The substantia nigra pars reticulata receives input from other areas of the brain, while the substantia nigra pars compacta provides dopamine into the striatum. Thus, the substantia nigra pars compacta plays an important role in dopamine neurotransmission and its most prominent function is motor control.

[0072] The 5-HT1 receptors are particularly important in the regulation of PD and associated movement disorders. In progressed PD there is extensive degenerative loss of DA neurons in substantia nigra. Transformation of L-DOPA to dopamine takes place in the remaining dopamine neurons and in 5-HT (serotonin) neurons, which have been shown to be able to metabolize L-DOPA to dopamine and store and release dopamine. However, serotonin neurons lack a pre-synaptic feedback control mechanism for the release of dopamine, such as the dopamine transporter and D2 autoreceptor and are therefore unable to regulate release of dopamine in a normal way. This leads to impaired levels of DA in the synapse and to movement disorders

5-HT1 agonists

[0073] The present disclosure relates to a combination of 5-HT1 agonist for use in the treatment of movement disorders, for example such as movement disorders associated with altered or impaired DA regulation.

[0074] The combined effects of an 5-HT1 A agonist and either a) an agonist of two or more of the 5-HT1 B, 5-HT1 D, and 5-HT1 F receptors or b) a selective 5-HT1 D receptor agonist, or c) a selective agonist of a 5-HT1 F receptor lead to an effective suppression of the excessive DA neurotransmission, that ameliorates or treats movement disorders such as for example LID.

[0075] The present disclosure relates to compounds which are either a) agonists of two or more of the group of serotonin

- 5-HT1 B,
- 5-HT1 D,
- 5-HT1 F

receptors (a combined agonist), or b) a selective 5-HT1 D agonist, or c) selective agonists of the 5-HT1 F receptor, or pharmaceutically acceptable derivative thereof. Such agonists may be compounds binding and activating the 5-HT1 B receptor and the 5-HT1 D receptor, thus combined 5-HT1 B receptor and 5-HT1 D receptor agonists. Such agonists may further be compounds binding and activating the 5-HT1 F receptor, thus agonists of the 5-HT1 F receptor, or the agonists may further be compounds binding and activating the 5-HT1 D receptor, such as selective 5-HT1 D receptor

[0032] Farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu může dále obsahovat jednu nebo více druhých účinných složek.

[0033] Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu mohou dále obsahovat jednu nebo více látek zvolených ze skupiny obsahující látky zvyšující koncentraci dopaminu v synaptické šterbině, dopamin, L-DOPA nebo agonisty dopaminového receptoru nebo jejich deriváty.

[0034] Poruchy pohybového ústrojí podle tohoto vynálezu jsou spojeny se změnami hladinami synaptického dopaminu, například poruchy ze skupiny obsahující akatizii, tardivní dyskinezi a dyskinezi spojenou s Parkinsonovou chorobou a zejména dyskinezi vyvolanou L-DOPA.

[0035] Farmaceutické kompozice podle tohoto vynálezu mohou být připraveny pro parenterální podávání nebo pro enterální podávání jako například perorální podávání. Mohou být dále připraveny pro překonání hematoencefalické bariéry.

[0036] Tento zpřístupněný vynález zahrnuje sloučeniny, které jsou kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo 5-HT1 F pro léčbu, prevenci nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí.

[0037] Způsoby pro léčbu, prevenci nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí zahrnující jeden nebo více kroků spočívajících v podání účinného množství farmaceutické kompozice nebo sloučeniny, jak je definována v tomto vynálezu, jsou rovněž aspekty tohoto zpřístupněného vynálezu.

[0038] Ve výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu mohou tyto způsoby dále zahrnovat krok spočívající v současném, postupném nebo odděleném podávání účinných množství jedné nebo více druhých účinných složek jako například agonista receptoru 5-HT1 A.

[0039] Agonisté receptoru 5-HT1 A použití v tomto vynálezu mohou být zvoleni ze skupiny obsahující alnespiron, binospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron, perospiron, tandospiron, befiradol, repinotan, piklozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserinu a sarizotan nebo jejich deriváty, přičemž se upřednostňují buspiron a tandospiron.

[0040] V jednom z provedení při použití jako způsobu léčby podle tohoto vynálezu je agonista receptoru 5-HT1 A podáván v dávkách 0,05 mg/den až 500 mg/den, přičemž se upřednostňují dávky 0,5 mg/den až 100 mg/den a ještě více se upřednostňují dávky 0,5 mg/den až 30 mg/den.

[0041] Způsoby podle tohoto zpřístupněného vynálezu mohou dále zahrnovat kroky spočívající v podávání jedné nebo více látek zvolených ze skupiny obsahující látky

agonists. Such agonists may additionally be compounds binding and activating the 5-HT1 B receptor, 5-HT1 D receptor and the 5-HT1 F receptor, thus a combined agonist of the 5-HT1 B, 5-HT1 D and 5-HT1 F receptors. Pharmaceutically acceptable derivatives of combined 5-HT1 B and 5-HT1 D agonists, and/or 5-HT1 F agonist are also part of the present disclosure.

[0076] In one embodiment, of the present disclosure, the 5-HT1 agonist of the present invention is a compound which is a combined agonist of the two or more of the serotonin receptors

- 5-HT1 A,
- 5-HT1 B,
- 5-HT1 D
- 5-HT1 F

[0077] Such an agonists may be compounds binding and activating the 5-HT1 A receptor and the 5-HT1 B receptor, or compounds binding and activating the 5-HT1 A receptor and the 5-HT1 D receptor, or compounds binding and activating the 5-HT1 A receptor and the 5-HT1 F receptor, or compounds binding and activating the 5-HT1 A receptor and the 5-HT1 B receptor and the 5-HT1 D receptor, or compounds binding and activating the 5-HT1 A receptor and the 5-HT1 B receptor and the 5-HT1 F receptor, or compounds binding and activating the 5-HT1 A receptor and the 5-HT1 D receptor and the 5-HT1 F receptor, or compounds binding and activating the 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1D and the 5-HT1 F receptors.

[0078] Certain mixed 5-HT1 B/5-HT1 D receptor agonists have been developed, and a subgroup of 5-HT1 B/5-HT1 D receptor agonists are collectively called "the triptans". The triptans have been developed as medication for treatment of migraine and have been used for therapy for more than a decade. These compounds include sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan and eletriptan. In addition to their effects on 5-HT1 B and 5-HT1 D receptors, some "triptans" bind to and activate 5-HT1 F receptors and other 5-HT receptors.

[0079] The combined agonist of two or more of the 5-HT1 B, 5-HT1 D and 5-HT1 F receptors according to the present invention may be selected from the group of sumatriptan (1-[3-(2-dimethylaminoethyl)-1 H-indol-5-yl]- N-methyl-methanesulfonamide), zolmitriptan ((S)-4-((3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl)methyl)-1,3-oxazolidin-2-one), rizatriptan (N,N-dimethyl-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethanamine), naratriptan (N-methyl-2-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1 H-indol-5-yl]ethanesulfonamide), almotriptan (N,N-dimethyl-2- [5-(pyrrolidin-1-ylsulfonylmethyl)- 1H-indol-3-yl]ethanamine), frovatriptan ((+)-(R)-3-methylamino-6-carboxamido-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole) and eletriptan ((R)-3-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-(2-phenylsulfonyl)ethyl)- 1 H-indole) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0080] In a preferred embodiment the combined agonist of two or more of the 5-HT1 B, 5-HT1 D and 5-HT1 F receptors are selected from rizatriptan, naratriptan, zolmitriptan and frovatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0081] In a preferred embodiment of the present invention, the combined agonist of two or more of the 5-HT1 B, 5-HT1 D and 5-HT1 F receptors are selected from zolmitriptan and frovatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0082] Compounds which are capable of binding and activating several 5-HT receptors, can have different affinities and/or different receptor activation efficacy for different 5-HT receptors, wherein affinity refers to the number and size of intermolecular forces between a ligand and its receptor, and residence time of a ligand at its receptor binding site, and receptor activation efficacy refers to the ability of the compound to produce a biological response upon binding to the target receptor and the quantitative magnitude of this response. Such differences in affinity and receptor activation efficacy can be determined by receptor binding/activation studies which are conventional in the art, for instance by generating EC₅₀ and Emax values for stimulation of [³⁵S]-GTPγS binding in cells expressing one or several types of 5-HT1 receptors as mentioned herein, or on tissues expressing the different types of 5-HT receptors. High affinity means that a lower concentration of a compound is needed to obtain a binding of 50% of the receptors compared to compounds which have lower affinity; high receptor activation efficacy means that a lower concentration of the compound is needed to obtain a 50% receptor activation response (low EC₅₀ value), compared to compounds which have lower affinity and/or receptor activity efficacy (higher EC₅₀ value).

[0083] The property of differing affinity and/or receptor activation efficacy for 5-HT1 receptors can be used for treatment, since the responses of different receptors are modified when the administered doses of the compound are varied. In one embodiment of the present invention, the compounds which are combined agonists of the present invention have differing affinities and/or receptor activation efficacies for two or more of the receptors selected from 5-HT1 B, 5-HT1 D and 5-HT1 F serotonin receptors. In another embodiment the compounds which are combined agonists of the present invention have different affinities and/or receptor activation efficacies for two or more of the receptors selected from 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D and 5-HT1 F serotonin receptors. Thus, in one embodiment of the present invention, a compound which is a combined agonist of the 5-HT1 B, 5-HT1 D and 5-HT1 F receptors has higher affinity and/or receptor activation efficacy for the 5-HT1 B receptor compared to the 5-HT1 D and 5-HT1 F receptors, or a compound which is a combined

zvyšující koncentraci dopaminu v synaptické šterbině, dopamin, L-DOPA nebo agonisty dopaminového receptoru nebo jejich deriváty.

[0042] Tento zpřístupněný vynález dále zajišťuje soupravy dílů obsahující farmaceutickou kompozici nebo sloučeninu, jak je definována v tomto dokumentu, pro léčbu, prevenci nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí současným, postupným nebo odděleným podáváním. Tyto soupravy mohou dále obsahovat jednu nebo více druhých účinných složek jako například agonista receptoru 5-HT1 A, například zvolený ze skupiny obsahující alnespiron, binospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron, perospiron, tandospiron, befiradol, repinotan piklozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin a sarizotan nebo jejich deriváty (přičemž se upřednostňují buspiron a tandospiron nebo jejich deriváty), nebo látku zvyšující koncentraci dopaminu v synaptické šterbině, dopamin, L-DOPA, agonisty dopaminového receptoru nebo jejich deriváty.

[0043] Tento vynález dále zajišťuje způsoby přípravy farmaceutických kompozic, jak jsou definovány v tomto dokumentu.

Definice

[0044] „Autoreceptor“, jak je označován v tomto dokumentu, je receptor umístěný na presynaptické nervové buňce a slouží jako součást smyčky zpětné vazby při transdukcii signálu. Je citlivý na ty neurotransmitery nebo hormony, které jsou uvolňovány neuronem, v jehož membráně je autoreceptor usazen, a reguluje uvolňování neurotransmiterů při synapsi směrem dolů.

[0045] „Hematoencefalická bariéra“ označuje selektivní těsné spoje mezi endoteliálními buňkami v kapilárách centrální nervové soustavy (CNS), které omezují průchod rozpuštěných látek do mozkomíšního moku (CSF).

[0046] Pojem „agonista“ v tomto kontextu znamená látku schopnou vázat se na receptor a aktivovat jej. Agonista receptoru 5-HT1 A (agonista 5-HT1 A) je tedy schopen vázat se na receptor 5-HT1 A a aktivovat jej. Agonista receptoru 5-HT1B (agonista 5-HT1 B) je tedy schopen vázat se na receptor 5-HT1 B a aktivovat jej. Agonista receptoru 5-HT1D (agonista 5-HT1 D) je tedy schopen vázat se na receptor 5-HT1 D a aktivovat jej. Agonista receptoru 5-HT1 F (agonista 5-HT1 F) je tedy schopen vázat se na receptor 5-HT1 F a aktivovat jej. Předmětná sloučenina může být agonistou několika různých druhů receptorů a je tedy schopna vázat se na

agonist of the 5-HT1 B, 5-HT1 D and 5-HT1 F receptors has higher affinity and/or receptor activation efficacy for the 5-HT1 D receptor compared to the 5-HT1 B and 5-HT1 F receptors, or a compound which is a combined agonist of the 5-HT1 B, 5-HT1 D and 5-HT1 F receptors has higher affinity and/or receptor activation efficacy for the 5-HT1 F receptor compared to the 5-HT1 B and 5-HT1 D receptors.

[0084] In one embodiment of the present invention, the compound which is a combined agonist of the 5-HT1 B, 5-HT1D and 5-HT1 F receptor has an EC₅₀ value for the 5-HT1 D receptor which is less than the EC₅₀ value for the 5-HT1B receptor, such as in the range of 0- 99% of the EC₅₀ value for the 5-HT1 B receptor, for example less than 99% such as less than 85%, such as less than 70% such as less than 60%, such as less than 50%, such as less than 40%, such as less than 30%, such as less than 20% such as less than 1%, such as less than 0.01% of the EC₅₀ value for the 5-HT1 B receptor or less.

[0085] The receptor activation potency of compounds which are 5-HT1 receptor agonists can also be measured in p(A₅₀) values which is a conventional method for determining the receptor activation efficacy of an agonist. In another embodiment of the present invention, the compound which is a combined agonist of the 5-HT1 B, 5-HT1 D and/or the 5-HT1 F receptor compounds can have difference in p(A₅₀) value for the different receptors. For instance such a difference can be in the range of 1 to 5, such as 1 to 2, or such as 2 to 3 or such as 3 to 4, or such as 4 to 5 or more.

[0086] In a preferred embodiment of the present disclosure, the difference between the p(A₅₀) of the 5-HT1 D receptor and the p(A₅₀) of the 5-HT1 B is in the range of 1 to 5.

[0087] Compounds which have higher receptor activation efficacy for the 5-HT1 D receptor than for the 5-HT1 B receptor or the 5-HT1 F receptors are preferred according to the present invention. Thus in a preferred embodiment of the present invention, the compound is zolmitriptan, eletriptan and rizatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0088] Pharmaceutical compositions as disclosed herein can comprise a selective 5-HT1 D receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and may optionally further comprise a 5-HT1A receptor agonist.

[0089] In one embodiment of the present disclosure, the 5-HT1 F receptors agonist is selected from the group of COL-144 (lasmiditan), LY573144: 2,4,6-trifluoro-N-(6-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]pyridin-2-yl)benzamide), LY334370 (4-fluoro-N-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1 H-indol-5-yl]benzamide) and LY344864 (N-(6-dimethylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazol-3-yl)-4-fluorobenzamide) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0090] The present disclosure further relates to agonists of the serotonin 5-HT1 A receptor (5-HT1 A agonists). Such 5-HT1 A agonists may be partial or may not be partial agonists of the 5-HT1A receptor. The 5-HT1A agonists may be selected from the group consisting of alnespiron ((+)-4-dihydro-2H-chromen-3-yl-propylamino]butyl]-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione), binospiron (8-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmethylamino)ethyl]-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione), buspiron (8-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)butyl]-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione), gepiron (4,4-dimethyl-1-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)butyl]piperidine-2,6-dione), ipsapiron (9,9-dioxo-8-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)butyl]-9,6-thia-8-azabicyclo[4.3.0]nona-1,3,5-trien-7-one), perospiron (3aR, 7aS)-2-[4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]butyl]hexahydro-1H-isoindole-1,3(2H)-dione, tandospiron ((1R,2R,6S,7S)-4-[4-[4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]butyl]-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decane-3,5-dione), befiradol (F-13,640) (3-chloro-4-fluorophenyl-[4-fluoro-4-[[[5-methylpyridin-2-yl)methylamino]methyl]piperidin-1-yl]methanone, repinotan ((R)-(-)-2-[4-[[chroman-2-ylmethyl]-amino]-butyl]-1,1-dioxo-benzo[d] isothiazolone), piclozotan (3-chloro-4-[4-[4-(2-pyridinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]butyl]-1,4-benzoxazepin-5(4H)-one), osemozotan (5-(3-[[[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl]amino]propoxy]-1,3-benzodioxole), flesinoxan (4-fluoro-N-[2-[4-[(3S)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-8-yl]piperazin-1-yl]ethyl]benzamide), flibanserin (1-(2-[4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]piperazin-1-yl]ethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one), sarizotan (EMD-128,130) (1-[[[2R)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]-N-[[[5-(4-fluorophenyl)pyridin-3-yl]methyl]methanamine) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0091] In one embodiment of the present invention, the 5-HT1A agonist is a partial agonist of the 5-HT1 A receptor.

[0092] In a preferred embodiment of the present invention, the 5-HT1A agonist is buspiron, tandospiron or gepiron or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0093] In an even more preferred embodiment of the present invention, the 5-HT1A agonist is buspiron or tandospiron or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0094] According to the present disclosure, a combined 5-HT1 B and 5-HT1 D receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, may be used in combination with a 5-HT1A receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof. Thus according to the present invention, sumatriptan is used in combination with alnespiron, or sumatriptan is used in combination with binospiron, or sumatriptan is used in combination with buspiron, or sumatriptan is used in combination with gepiron, or sumatriptan is used in combination with ipsapiron, or sumatriptan is used in combination with perospiron, or sumatriptan is used in combination with tandospiron, or sumatriptan is used in combination with befiradol, or sumatriptan is used in combination with repinotan, or sumatriptan is used in combination with piclozotan, or sumatriptan is used in combination with osemozotan, or sumatriptan is used in combination with flesinoxan, or sumatriptan is used in combination with flibanserin, or sumatriptan is used in combination with sarizotan, or zolmitriptan is used in combination with alnespiron, or zolmitriptan is used in combination with binospiron, or

Parkinsonovu chorobu, ale který může nebo nemusí být způsoben Parkinsonovou chorobou, jako například vedlejší účinky určitých antipsychotických léčiv připomínající příznaky Parkinsonovy choroby. Parkinsonova choroba se také označuje jako parkinsonismus (*paralysis agitans*) a svalová slabost.

[0054] „Částeční agonisté“ v kontextu tohoto vynálezu jsou sloučeniny schopné vázat a aktivovat daný receptor, které však mají pouze dílčí účinnost vzhledem k receptoru v porovnání s úplným agonistou. Částeční agonisté mohou působit jako antagonisté v rámci soutěže s úplnými agonisty při obsazení receptoru a mohou vést k čistému poklesu aktivace receptoru v porovnání s účinky nebo aktivací pozorovanými pouze s úplným agonistou.

[0055] „Selektivní agonisté“ v kontextu tohoto vynálezu jsou sloučeniny, které jsou selektivní, a proto se váží pouze na jeden druh receptoru a aktivují pouze jeden druh receptoru. Tedy selektivní agonista receptoru 5-HT_{1D} je selektivní pouze pro receptor 5-HT_{1D} a selektivní agonista receptoru 5-HT_{1F} je selektivní pro receptor 5-HT_{1F}.

[0056] Pojem „synapse“ označuje místo neuronu, které umožňuje předmětnému neuronu předávat elektrické nebo chemické signály jiné buňce. Při synapsi se plazmatická membrána neuronu přenášejícího signál (*presynaptický* neuron) dostane do těsné apozice s membránou cílové (*postsynaptické*) buňky.

[0057] Pojem „farmaceuticky přijatelný derivát“ v kontextu tohoto vynálezu zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli, což znamená sůl, která není pro pacienta škodlivá. Tyto soli zahrnují farmaceuticky přijatelné bazické nebo kyselé aditivní soli a rovněž farmaceuticky přijatelné soli kovů, amonné soli a alkylované amonné soli. Farmaceuticky přijatelné deriváty dále zahrnují estery a prekuzory léčiv nebo jiné prekuzory sloučeniny, které lze biologicky metabolizovat na účinnou sloučeninu nebo krystalickou formu sloučeniny.

[0058] Pojmy „serotonin“, „5-hydroxytryptamin“ a „5-HT“ označují fenolový aminový neurotransmiter vzniklý z tryptofanu hydroxylací a dekarboxylací v serotonergních neuronech centrální nervové soustavy a enterochromaffinních buňkách zažívacího a trávícího traktu. Serotonin je prekurzorem melatoninu.

[0059] Pojem „zakončení“ v kontextu tohoto vynálezu znamená zakončení neuronu.

[0060] Pojem „terapeuticky účinné množství“ sloučeniny, jak se používá v tomto dokumentu, označuje množství dostatečné pro léčbu, zmírnění, prevenci, snížení rizika nebo částečné zpomalení klinických projevů daného onemocnění nebo

used in combination with ipsapirone, or LY573144 is used in combination with perospirone, or LY573144 is used in combination with tandospirone, or LY573144 is used in combination with befiradol, or LY573144 is used in combination with repinotan, or LY573144 is used in combination with piclozotan, or LY573144 is used in combination with osemozotan, or LY573144 is used in combination with flesinoxan, or LY573144 is used in combination with flibanserin, or LY573144 is used in combination with sarizotan, or LY334370 is used in combination with alnespirone, or LY334370 is used in combination with buspirone, or LY334370 is used in combination with gepirone, or LY334370 is used in combination with ipsapirone, or LY334370 is used in combination with perospirone, or LY334370 is used in combination with tandospirone, or LY334370 is used in combination with befiradol, or LY334370 is used in combination with repinotan, or LY334370 is used in combination with piclozotan, or LY334370 is used in combination with osemozotan, or LY334370 is used in combination with flesinoxan, or LY334370 is used in combination with flibanserin, or LY334370 is used in combination with sarizotan, or LY344864 is used in combination with alnespirone, or LY344864 is used in combination with buspirone, or LY344864 is used in combination with gepirone, or LY344864 is used in combination with ipsapirone, or LY344864 is used in combination with perospirone, or LY344864 is used in combination with tandospirone, or LY344864 is used in combination with befiradol, or LY344864 is used in combination with repinotan, or LY344864 is used in combination with piclozotan, or LY344864 is used in combination with osemozotan, or LY344864 is used in combination with flesinoxan, or LY344864 is used in combination with flibanserin, or LY344864 is used in combination with sarizotan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0098] In a preferred embodiment of the present disclosure, COL-144 is used in combination with buspirone or gepirone.

[0099] In yet a preferred embodiment of the present disclosure, COL-144 is used in combination with tandospirone.

Movement disorders

[0100] The present invention relates to a composition for use in the treatment of movement disorders, such as disorders which are associated with altered or impaired synaptic dopamine levels. Movement disorders according to the present invention may be selected from the group of disorders comprising ataxia, akathisia, dystonia, essential tremor, Huntington's disease, myoclonus, Parkinson's disease, Rett syndrome, tardive dyskinesia, Tourette syndrome, Wilson's disease, dyskinesia, chorea, Machado-Joseph disease, restless leg syndrome, spasmodic torticollis, geniospasm, or movement disorders associated therewith.

[0101] Movement disorders according to the present invention may also be associated with use of neuroleptic drugs, idiopathic disease, genetic dysfunctions, infections or other conditions which lead to dysfunction of the basal ganglia and/or lead to altered synaptic DA levels.

[0102] In one preferred embodiment of the present invention, the treatment is of one or more movement disorders selected from group of akathisia, tardive dyskinesia, Parkinson's disease, movement disorders associated with Parkinson's disease, such as bradykinesia, akinesia and dyskinesia for example L-DOPA induced dyskinesia.

[0103] Parkinson's disease is associated with muscle rigidity, tremor, postural abnormalities, gait abnormalities, a slowing of physical movement (bradykinesia), and in extreme cases a loss of physical movement (akinesia). PD is caused by degeneration and death of dopaminergic neurons in substantia nigra pars compacta, and leads to dysfunctional regulation of dopamine neurotransmission.

[0104] In one particularly preferred embodiment of the present invention the movement disorder is Parkinson's disease or associated movement disorders akinesia, dyskinesia and bradykinesia. Another particularly preferred embodiment of the present invention is treatment of movement disorders associated with Parkinson's disease such as L-DOPA induced dyskinesia. A third particularly preferred embodiment of the present invention is the treatment of movement disorders associated with Parkinson's disease such as akinesia.

[0105] In one preferred embodiment of the present invention, the movement disorder is tardive dyskinesia.

[0106] In another embodiment of the present invention, the movement disorder is caused by or associated with medication of antipsychotics such as haloperidol, droperidol, pimozide, trifluoperazine, amisulpride, risperidone, aripiprazole, asenapine, and zuclopenthixol, antidepressants such as fluoxetine, paroxetine, venlafaxine, and trazodone, anti-emetic drugs such as dopamine blockers for example metoclopramide (reglan) and prochlorperazine (compazine).

[0107] In yet another embodiment of the present invention, the movement disorder is caused by or associated with withdrawal of opioids, barbiturates, cocaine, benzodiazepines, alcohol, or amphetamines.

Dosage

[0108] The combination of compounds and pharmaceutical compositions of the present disclosure induces combined or synergistic effects, which enable for a lowered dosage of 5-HT₁ agonists in the treatment of movement disorders. The lowered dosage scheme further results in a reduced risk of adverse effects of treatment with 5-HT₁ agonists, such as reducing the risk of developing serotonin syndrome.

poruchy a jejich komplikací. Množství odpovídající dosažení tohoto stavu se definuje jako „terapeuticky účinné množství“.

[0061] Pojem „léčba“ a „lечение“, jak se používá v tomto dokumentu, označuje řízení péče o pacienta za účelem potlačení stavu, choroby nebo poruchy. Pojem je míněn tak, aby zahrnoval kompletní spektrum léčby daného stavu, kterým pacient trpí, jako je například podávání účinné sloučeniny za účelem zmírnění nebo tlumení příznaků nebo komplikací; zpoždění progresu stavu, choroby nebo poruchy; léčby nebo eliminace stavu, choroby nebo poruchy, a/nebo prevence stavu, choroby nebo poruchy, přičemž pojmy „prevence“ nebo „předcházení“ je třeba chápat jako řízení péče o pacienta za účelem zabránění vzniku stavu, choroby nebo poruchy, a zahrnují podávání účinné sloučeniny za účelem zabránění nebo snížení rizika vypuknutí příznaků nebo komplikací. Léčený pacient musí být přednostně savec, konkrétně člověk. Léčba zvířat, jako například myší, potkanů, psů, koček, krav, ovcí a prasat však také spadá do rozsahu tohoto vynálezu. Pacienti, kteří mají být léčeni podle tohoto vynálezu, mohou být libovolného věku.

[0062] „Triptan“ v kontextu tohoto vynálezu je sloučenina patřící do skupiny léčiv na bázi tryptaminu, která se používá jako abortivní medikace při léčbě migrén a histaminové cefalalgie. Triptany jsou agonisté serotoninových receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E, a/nebo 5-HT1 F a mohou nebo nemusejí být selektivními agonisty jednoho nebo více serotoninových receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E, a/nebo 5-HT1 F.

Popis obrázků

[0063]

Obrázek 1: Účinek kombinace buspironu a zolmitriptanu na abnormální bezděčné pohyby (*abnormal involuntary movements*, AIM) vyvolané L-DOPA u potkanů (Celkové AIM = souhrn lokomočních (LO) nebo axiálních (AX), končetinových (*limb*, LI), a oroliguálních (OL) bodových hodnocení AIM). Hvězdičky (**) označují účinky $P < 0,01$ v porovnání s vehikulem vypočtené s využitím jednosměrného testu ANOVA a Tukeyho post-hoc testu ve stejném časovém bodě. Symboly ve tvaru kosočtverce označují vehikulum podávané pouze potkanům, symboly ve tvaru plného čtverečku označují potkany, jimž byl podáván buspiron 1 mg/kg/den, trojúhelníčky odpovídají

[0109] According to the present disclosure, 5-HT1 agonists are administered to individuals in need of treatment in pharmaceutically effective doses. A therapeutically effective amount of a compound according to the present invention is an amount sufficient to cure, prevent, reduce the risk of, alleviate or partially arrest the clinical manifestations of a given disease or movement disorder and its complications. The amount that is effective for a particular therapeutic purpose will depend on the severity and the sort of the movement disorder as well as on the weight and general state of the subject. The 5-HT1 agonists may be administered one or several times per day, such as from 1 to 4 times per day, such as from 1 to 3 times per day, such as from 1 to 2 times per day, wherein administration from 1 to 3 times per day is preferred.

[0110] In one embodiment of the present disclosure, the compound is either a) a combined 5-HT1 B, 5-HT1 D agonist and/or 5-HT1 F agonist, or b) a selective 5-HT1 D receptor agonist, or c) a selective 5-HT1 F receptor agonist, and is administered in doses of 0.5 mg/day to 100 mg/day, such as 0.5 mg/day to 1 mg/day, such as 1 mg/day to 2 mg/day, such as 2 mg/day to 5 mg/day, or such as 5 mg/day to 10 mg/day, or such as 5 mg/day to 10 mg/day, or such as 10 mg/day to 20 mg/day, or such as 20 mg/day to 30 mg/day, or such as 30 mg/day to 40 mg/day, or such as 40 mg/day to 50 mg/day, or such as 40 mg/day to 60 mg/day, or such as 60 mg/day to 70 mg/day, or such as 70 mg/day to 80 mg/day, or such as 80 mg/day to 90 mg/day, or such as 90 mg/day to 95 mg/day, or such as 95 mg/day to 98 mg/day, or such as 98 mg/day to 100 mg/day.

[0111] In another embodiment of the present disclosure, the compound is either a) a combined 5-HT1 B, 5-HT1 D agonist and/or 5-HT1 F agonist, or b) a selective 5-HT1 D receptor agonist, or c) a selective 5-HT1 F receptor agonist and is administered in doses of 0.5 mg/day to 200 mg/day, such as in the range of 0.5 mg/day to 60 mg/day, such as 0.05 mg/day to 0.1 mg/day, or such as 0.1 to 0.5 mg/day, or such as in the range of 0.5 mg/day to 60 mg/day, such as in the range of 0.5 to 30 mg/day, such as such as 0.5 to 5 mg/day, or such as 5 mg/day to 10 mg/day, or such as 10 mg/day to 15 mg/day, or such as 15 mg/day to 30 mg/day.

[0112] In a preferred embodiment of the present disclosure, the compound is either a) a combined 5-HT1 B, 5-HT1 D receptor agonist and/or 5-HT1 F receptor agonist, or b) a selective 5-HT1 D receptor agonist, or c) a selective 5-HT1 F receptor agonist and is administered in doses of 0.5 mg/day to 200 mg/day, preferably in doses of 0.5 mg/day to 60 mg/day and even more preferably in doses of 0.5 mg/day to 10 mg/day.

[0113] In yet a preferred embodiment of the present invention, zolmitriptan is administered in doses of 0.5 mg/day to 30 mg/day and more preferably in doses of 0.5 mg/day to 10 mg/day.

[0114] In one embodiment of the present disclosure, a single dose of the compound that is either a) a combined 5-HT1 B, 5-HT1 D receptor agonist and/or 5-HT1 F receptor agonist, or b) a selective 5-HT1 D receptor agonist, or c) a selective 5-HT1 F receptor agonist are administered and may comprise of 0.05 mg/kg bodyweight to 100 mg/kg bodyweight, such as in the range of 0.05 mg/kg bodyweight to 20 mg/kg bodyweight, such as 0.05 mg/kg bodyweight to 0.1 mg/kg bodyweight, or such as 0.1 to 0.5 mg/kg bodyweight, or such as in the range of 0.5 mg/kg bodyweight to 10 mg/kg bodyweight, such as such as 0.5 mg/kg bodyweight to 1 mg/kg bodyweight, such as 1 mg/kg bodyweight to 2 mg/kg bodyweight, such as 2 mg/kg bodyweight to 5 mg/kg bodyweight, or such as 5 mg/kg bodyweight to 10 mg/kg bodyweight.

[0115] In a preferred embodiment of the present disclosure a single dose of the compound that is either a) a combined 5-HT1 B, 5-HT1 D receptor agonist and/or 5-HT1 F receptor agonist, or b) a selective 5-HT1 D receptor agonist, or c) a selective 5-HT1 F receptor agonist is in the range of 0.05 mg/kg bodyweight to 10 mg/kg bodyweight.

[0116] According to the present disclosure, a compound which is a combined 5-HT1 B, 5-HT1 D agonist and/or 5-HT1 F agonist can have different affinity and/or receptor activation efficacy for the different 5-HT1 receptors. Thus, when using certain doses of such compounds, it may be possible to stimulate the 5-HT1 receptors to different extents, due to a more efficient activation of one type of 5-HT1 receptor than another type of 5-HT1 receptor. For instance some doses of compounds may trigger responses from only one 5-HT1 receptor, or some doses of compounds may trigger a moderate response from one 5-HT receptor, while another type of 5-HT1 receptor is triggered to result in a full response, or a minimal response. One method for measuring the extent of receptor activation is to measure the response at a certain dose relative to the full response (E_{max}).

[0117] In one embodiment of the present disclosure, a compound is used in doses wherein said dose mediates an activation of the 5-HT1 D receptor which is higher than the activation of the 5-HT1 B receptor. Thus, the measured response of the 5-HT1 B receptor compared to the 5-HT1 D receptor can be in the range of 1% to 99% of the response of the 5-HT1 D receptor, such as in the range of 1% to 15%, such as 1% to 10%, or such as 10% to 15%, or such as in the range of 15% to 35%, such as 15% to 25%, or such as 25% to 35%, or such as in the range of 35% to 55%, such as 35% to 45%, or such as 45% to 55%, or such as in the range of 55% to 75%, such as 55% to 65%, or such as 65% to 75%, or such as in the range of 95% to 99%, such as 95% to 97%, or such as 97% to 98%, or such as 98% to 99%.

[0118] The present disclosure relates to dosages of 5-HT1A agonists which are administered in doses of 0.5 mg/day to 100 mg/day, such as 0.5 mg/day to 1 mg/day, such as 1 mg/day to 2 mg/day, such as 2 mg/day to 5 mg/day, or such as 5 mg/day to 10 mg/day, or such as 5 mg/day to 10 mg/day, or such as 10 mg/day to 20 mg/day, or such as 20 mg/day to 30 mg/day, or such as 30 mg/day to 40 mg/day, or such as 40 mg/day to 50 mg/day, or such as 40 mg/day to 60

potkanům, jimž bylo podáváno 10 mg/kg/den zolmitriptanu, plně kroužky označují potkany, jimž byl podáván zolmitriptan v množství 3 mg/kg/den v kombinaci s bupironem v množství 1 mg/kg/den a prázdná kolečka označují potkany, jimž byl podáván zolmitriptan v množství 10 mg/kg/den v kombinaci s bupironem v množství 1 mg/kg/den. Výsledky prokazují, že kombinované užívání bupironu (agonista receptoru 5-HT₁ A) a zolmitriptanu (kombinovaný agonista receptorů 5-HT₁ B/5-HT₁ D, který má vyšší afinitu, a/nebo účinnost aktivace receptorů 5-HT₁ D v porovnání s receptory 5-HT₁ B), má potenciál výrazně zmírňovat AIM v porovnání s užíváním samotného bupironu nebo zolmitriptanu.

Obrázek 2: Účinek zolmitriptanu (3 mg/kg) a bupironu (1 mg/kg) na koordinaci potkanů kmene Sprague-Dawley (SD) při testu na rotujícím válci („rotarod“). Hvězdičky (**) označují účinky $P < 0,01$ při porovnání s vehikulem vypočtené s využitím jednosměrného testu ANOVA a Tukeyho post-hoc testu. První sloupec zleva označuje potkany, jimž bylo podáváno pouze vehikulum, sloupec uprostřed označuje potkany, jimž byl podáván pentobarbital, a poslední sloupec zleva označuje potkany, jimž byla podávána kombinace zolmitriptanu (3 mg/kg) a bupironu (1 mg/kg). Výsledky prokazují, že kombinace zolmitriptanu (3 mg/kg) a bupironu (1 mg/kg) nevyvolávají ve významné míře sedaci.

Obrázek 3: Účinek zolmitriptanu (3 mg/kg) + bupironu (1 mg/kg) na celkovou vzdálenost pohybu u dosud neléčených potkanů při testu otevřeného pole (*open field test*). Hvězdičky (**) označují účinky $P < 0,01$ při porovnání s vehikulem vypočtené s využitím jednosměrného testu ANOVA a Tukeyho post-hoc testu. První sloupec zleva označuje potkany, jimž bylo podáváno pouze vehikulum, sloupec uprostřed označuje potkany, jimž byl podáván pentobarbital, a poslední sloupec zleva označuje potkany, jimž byla podávána kombinace zolmitriptanu (3 mg/kg) a bupironu (1 mg/kg). Výsledky prokazují, že kombinace zolmitriptanu (3 mg/kg) a bupironu (1 mg/kg) nevyvolávají ve významné míře sedaci.

Obrázek 4: Účinek kombinace bupironu a zolmitriptanu na abnormální bezděčné pohyby (*abnormal involuntary movements*, AIM) vyvolané L-DOPA u potkanů (Celkové AIM = souhrn lokomočních (LO) nebo axiálních (AX), končetinových (*limb*, LI), a oroliguálních (OL) bodových hodnocení AIM). Hvězdičky (**) označují účinky

mg/day, or such as 60 mg/day to 70 mg/day, or such as 70 mg/day to 80 mg/day, or such as 80 mg/day to 90 mg/day, or such as 90 mg/day to 95 mg/day, or such as 95 mg/day to 98 mg/day, or such as 98 mg/day to 100 mg/day.

[0119] The 5-HT₁ A receptor agonist according to the present invention be administered in doses in the range of 0.05 mg/day to 500 mg/day, such as 0.05 mg/day to 0.1 mg/day, such as 0.1 mg/day to 0.5 mg/day, preferably in the range of 0.5 mg/day to 100 mg/day, and even more preferably in the range of 0.5 mg/day to 30 mg/day, such as 0.5 mg/day to 1 mg/day, or such as 1 mg/day to 2 mg/day, or such as 2 mg/day to 5 mg/day, or such as 5 mg/day to 10 mg/day, or such as 10 mg/day to 15 mg/day, or such as 15 mg/day to 20 mg/day, or such as 20 mg/day to 30 mg/day.

[0120] In a preferred embodiment of the present invention, a single dose of 5-HT₁A agonist is in the range of 0.5 to 100 mg/day and even more preferred in doses of 0.5 to 30 mg/day.

[0121] In a preferred embodiment of the present disclosure, the 5-HT₁ A agonist is administered in doses of 0.5 mg/day to 100 mg/day and the compound is a combined agonist of two or more of the 5-HT₁ B, the 5-HT₁ D and the 5-HT₁ F receptors, or a selective 5-HT₁ D agonist, or a selective 5-HT₁ F agonist and is administered in doses of 0.1 mg/day to 60 mg/day, even more preferably the 5-HT₁ A agonist is administered in doses of 0.5 mg/day to 30 mg/day and the compound is a combined agonist of two or more of the 5-HT₁ B, the 5-HT₁ D and the 5-HT₁ F receptors, or a selective 5-HT₁ D agonist, or a selective 5-HT₁ F agonist and is administered in doses of 0.1 mg/day to 10 mg/day.

[0122] In yet a preferred embodiment of the present invention, bupirone is administered in doses of 0.5 mg/day to 100 mg/day and zolmitriptan is administered in doses of 0.5 mg/day to 60 mg/day, and even more preferably, bupirone is administered in doses of 0.5 to 30 mg/day and zolmitriptan is administered in doses of 0.5 to 10 mg/day.

[0123] In one embodiment of the present invention, a single dose of 5-HT₁A receptor agonist can be in the range of 0.05 mg/kg bodyweight to 100 mg/kg bodyweight, such as in the range of 0.05 mg/kg bodyweight to 20 mg/kg bodyweight, such as 0.05 mg/kg bodyweight to 0.1 mg/kg bodyweight, or such as 0.1 to 0.5 mg/kg bodyweight, or such as in the range of 0.5 mg/kg bodyweight to 10 mg/kg bodyweight, such as such as 0.5 mg/kg bodyweight to 1 mg/kg bodyweight, such as 1 mg/kg bodyweight to 2 mg/kg bodyweight, such as 2 mg/kg bodyweight to 5 mg/kg bodyweight, or such as 5 mg/kg bodyweight to 10 mg/kg bodyweight.

[0124] In a preferred embodiment a single dose of the 5-HT₁ A agonist is in the range of 0.05 mg/kg bodyweight to 10 mg/kg bodyweight.

Second active ingredients

[0125] The compounds or pharmaceutical compositions for use according to the present invention may be combined with or comprise one or more second active ingredients which are understood as other therapeutical compounds or pharmaceutically acceptable derivatives thereof. In one particularly preferred embodiment of the present disclosure, a 5-HT₁A agonist as mentioned herein is regarded as a second active ingredient.

[0126] A second active ingredient according to the present invention may be one or more agents selected from the group of agents increasing the dopamine concentration in the synaptic cleft, dopamine, L-DOPA or dopamine receptor agonists or derivatives thereof. Thus, according to the present invention second active ingredients comprise DA receptor agonists, such as bromocriptine, pergolide, pramipexole, ropinirole, piribedil, cabergoline, apomorphine, lisuride, and derivatives thereof.

[0127] Second active ingredients may further be selected from the group of compounds which ameliorate PD symptoms or which are used for treatment of PD, such as peripheral inhibitors of the transformation of L-DOPA or (other dopamine prodrugs) to dopamine, for example decarboxylase inhibitors such as carbidopa or benserazide, or NMDA antagonists such as for example amantadine (Symmetrel), catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors such as for example tolcapone and entacapone, MAO-B inhibitors such as for example selegiline and rasagiline, serotonin receptor modulators, kappa opioid receptors agonists such as for example TRK-820 ((E)-N-[17-cyclopropylmethyl]-4, 5 α -epoxy-3, 14-dihydroxymorphinan-6 β -yl]-3-(furan-3-yl)-N-methylprop-2-enamide monohydrochloride), GABA modulators, modulators of neuronal potassium channels such as flupirtine and retigabine, and glutamate receptor modulators.

[0128] In a preferred embodiment of the present invention, a second active ingredient is a dopamine prodrug, such as L-DOPA or a pharmaceutically acceptable derivative thereof. Thus in one preferred embodiment, L-DOPA is used in combination with a combined 5-HT₁ B and 5-HT₁ D receptor agonist selected from the group of zolmitriptan and frovatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and a 5-HT₁ A receptor agonist selected from bupirone, tandospirone or gepirone or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, Even more preferably L-DOPA is used in combination with zolmitriptan and bupirone or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0129] In one embodiment of the present invention, the compounds or pharmaceutical compositions may be combined with two or more second active ingredients. Such two second active ingredients may be L-DOPA in combination with a decarboxylase inhibitor. Thus in an embodiment of the present invention, the two or more second active ingredients comprise L-DOPA and carbidopa, or L-DOPA and benserazide.

[0130] In another embodiment, such two second active ingredients are L-DOPA in combination with a COMT inhibitor, wherein the COMT inhibitor can be tolcapone, or entacapone.

$P < 0,01$ v porovnání s vehikulem vypočtené s využitím jednosměrného testu ANOVA a Tukeyho post-hoc testu ve stejném časovém bodě. Zolmitriptan byl podáván 35 minut před L-DOPA, zatímco bupiron byl podáván 30 minut před L-DOPA. Symboly ve tvaru kosočtverce označují potkany, jimž bylo podáváno pouze vehikulum, plné kosočtverce označují potkany, jimž bylo podáváno 0,5 mg/kg bupironu, trojúhelníčky označují potkany, jimž byl podáván zolmitriptan v množství 3 mg/kg v kombinaci s 0,5 mg/kg bupironem, plné kroužky označují potkany, jimž byl podáván zolmitriptan v množství 10 mg/kg v kombinaci s bupironem v množství 0,5 mg/kg, a otevřené čtverečky označují potkany, jimž byl podáván zolmitriptan v množství 10 mg/kg v kombinaci s bupironem v množství 1 mg/kg. Křivky ukazují různé druhy léčby: bupiron (0,5 mg/kg); bupiron (0,5 mg/kg) + zolmitriptan (3 mg/kg); bupiron (0,5 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg) a bupiron (1 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg).

Podrobný popis vynálezu

[0064] Tento vynález se vztahuje k použití kombinací sloučenin, které jsou schopné modulovat dopaminovou neurotransmisi aktivací serotoninových receptorů. Konkrétněji se tento vynález vztahuje ke kombinacím sloučenin, které působí jako agonisté serotoninového receptoru 5-HT_{1A}, a sloučenin, které jsou agonisty několika serotoninových receptorů včetně receptorů 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} a 5-HT_{1F}.

Receptory 5-HT₁

[0065] Serotonin neboli 5-hydroxytryptamin (5-HT) je neurotransmitter, který má důležité funkce v centrální nervové soustavě lidí a zvířat. Bylo zjištěno, že serotonin reguluje náladu, chuť k jídlu, spánek, kontrakci svalů a některé kognitivní funkce včetně paměti a učení. Serotonin působí tak, že se navazuje na různé serotonergní receptory, které se označují také jako receptory 5-HT. Ty tvoří skupinu receptorů spojených G-proteinem (*G protein-coupled receptors*, GPCR) a iontových kanálů řízených ligandou (*ligand-gated ion channels*, LGIC), které se nacházejí v centrální a periferní nervové soustavě. Receptory 5-HT zahrnují receptory 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ a 5-HT₇, pro které byly zjištěny jak agonisté, tak antagonisté.

[0066] Receptory 5-HT₁ jsou podskupinou receptorů 5-HT, včetně receptorů 5-HT_{1A}

[0131] The second active ingredients according to the present invention can also be included in the same formulations such as for example the L-DOPA/benserazide formulations sinemet, parcopa, madopar, or L-DOPA/COMT inhibitor formulations such as for example stalevo.

5 Methods of treatment

[0132] The present disclosure provides methods for treatment, prevention or alleviation of movement disorders as mention herein. Such methods according to the present disclosure comprise one or more steps of administration of an effective amount of a pharmaceutical composition or a compound according to the present disclosure to an individual in need thereof. Such steps of administration may be simultaneous, sequential or separate.

[0133] In a preferred method of treatment according to the present disclosure, the compound or pharmaceutical composition comprises zolmitriptan, frovatriptan, eletriptan or COL144 or pharmaceutically acceptable derivative thereof, more preferably the compound or pharmaceutical composition comprises zolmitriptan or pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0134] Methods for treatment according to the present disclosure may further comprise one or more steps of administration of one or more second active ingredients as defined herein.

[0135] In one particular embodiment of the present disclosure, the pharmaceutical composition or the compound as defined herein is administered simultaneously, sequentially or separately in combination with an effective amount of a 5-HT_{1A} agonist.

[0136] In a preferred embodiment of the present disclosure, the pharmaceutical composition or compound as defined herein is administered simultaneously, sequentially or separately in combination with an effective amount of a 5-HT_{1A} agonist selected from the group of alnespirone, binospirone, buspirone, gepirone, ipsapirone, perospirone, tandospirone, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin and sarizotan or a derivative thereof.

[0137] In a more preferred embodiment of the present disclosure, buspirone, tandospirone or gepirone or a derivative thereof is used in a method of treatment.

[0138] In a most preferred embodiment of the present invention, the 5-HT_{1A} agonist is buspirone or pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0139] Thus, in a most preferred method of the present disclosure, the compound or pharmaceutical composition comprises zolmitriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and the 5-HT_{1A} agonist is buspirone or pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0140] In methods of the present disclosure, a compound or a pharmaceutical composition according to the present invention may be administered alone or in combination with one or more other second active ingredients, either concomitantly or sequentially, and in any suitable ratios. Such second active ingredients may, for example, be selected from compounds used to treat or prevent Parkinson's disease or symptoms and complications associated with Parkinson's disease.

[0141] Methods of treatment according to the present disclosure may include a step wherein the pharmaceutical composition or compound as defined herein is administered simultaneously, sequentially or separately in combination with one or more second active ingredients as defined herein.

[0142] In a preferred embodiment of the present disclosure, a second active ingredient used in a method provided by the invention is a dopamine prodrug, such as L-DOPA.

[0143] Thus in one preferred embodiment, the second active ingredient L-DOPA is used in combination with a combined 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptor agonist selected from the group of zolmitriptan and frovatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and a 5-HT_{1A} receptor agonist selected from buspirone, tandospirone or gepirone or a pharmaceutically acceptable derivative thereof. Even more preferably L-DOPA is used in combination with zolmitriptan and buspirone or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0144] In the methods for treatment according to the present disclosure, the compounds or pharmaceutical compositions as defined herein are administered in doses as referred to herein.

[0145] Further, in the methods for treatment according to the present disclosure, the 5-HT_{1A} agonist is administered in doses as referred to herein.

[0146] The administration of compounds, pharmaceutical compositions and second active ingredients according to the present disclosure may be administered to an individual during at various time points of treatment. The treatment may be done over one continued period, or in intervals with periods in between wherein the administration of one or more compounds, pharmaceutical compositions and second active ingredients according to the present invention is stopped, decreased or altered. Such treatment periods or non-treatment periods may vary in length, and can be from 1 day to 60 days, such as 1 to 3 days, 3 to 6 days, 6 to 8 days, 8 to 14 days, 14 to 21 days, 21 to 30 days, 30 to 42 days, 42 to 49 days or 49 to 60 days.

A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E a 5-HT1F, které jsou receptory spojené G-proteinem (GPCR) a které zprostředkovávají inhibiční neurotransmisi. Tyto receptory jsou umístěny postsynapticky, presynapticky a na těle buněk neuronů mozkové kůry, hippocampu, septa, amygdaly, jader hřbetního švu, bazálních ganglií a thalamu. Díky svým inhibičním rolím při neurotransmisi hrají receptory 5-HT1 důležitou roli při regulaci uvolňování dopaminu.

[0067] Receptory 5-HT1 A jsou rozmístěny po celé centrální nervové soustavě CNS. V zásadě se nacházejí v hippocampu, cingulární a entorhinální kůře, boční přepážce a mezencefalickém jádře hřbetního švu. Receptory 5-HT1 A se účastní motorického chování, kopulačního chování, vnímání bolesti, emočního chování a kognitivních procesů. Receptory 5-HT1 A jsou autoreceptory v jádrech hřbetního švu, kde se nacházejí na tělech buněk nebo dendritech neuronů 5-HT, nebo jsou postsynaptickými autoreceptory. Obecně platí, že aktivace receptorů 5-HT1 A snižuje uvolňování neurotransmiterů, jako jsou 5-HT a excitační aminokyselinový glutamát, což dále vede ke změnám v uvolňování dopaminu.

[0068] Receptory 5-HT1 B jsou ve velké míře exprimovány v bazálních gangliích a mozkové kůře čelního laloku. Fungují jako autoreceptory na zakončeních neuronů 5-HT inhibující uvolňování 5-HT nebo jako terminální heteroreceptory na neuronech obsahujících kyselinu gama-aminomáselnou (GABA), acetylcholin (ACh) a glutamát, kde řídí uvolňování těchto neurotransmiterů.

[0069] Receptory 5-HT1 D jsou přítomny jak presynapticky, tak postsynapticky v centrální nervové soustavě (CNS) a v periferní nervové soustavě. Největší exprese receptorů 5-HT1 D v mozku potkana byla zjištěna v bazálních gangliích (zejména v *substantia nigra*, *globus pallidus* a *caudate putamen*), hippocampu a kůře mozkové, zatímco v lidském mozku v bazálních gangliích (*substantia nigra*, *globus pallidus*), ve středním mozku (periaquedukální šedá hmota) a v míše. Receptory 5-HT1 D jsou buď autoreceptory na zakončeních neuronů 5-HT (inhibují uvolňování 5-HT), nebo terminálními heteroreceptory na neuronech obsahujících kyselinu gama-aminomáselnou (GABA), acetylcholin (ACh) a glutamát (řídí uvolňování těchto neurotransmiterů). Receptory 5-HT1 D byly popsány jako receptory zapojené do vnímání bolesti a agonisté receptoru 5-HT1 D byli vyvinuti jako léčba migrény.

[0070] Receptor 5-HT1 F byl zjištěn v několika oblastech CNS (na dorzální straně jádra hřbetního švu, v hippocampu, cingulární a entorhinální kůře, klaustru, ocasatém jádře, mozkovém kmeni) a – na základě lokalizace – se předpokládá, že působí jako

Kit of parts

[0147] The present disclosure provides kits of parts which can be useful for treatment of movement disorders as described herein.

[0148] A kit of parts according to the present disclosure comprises one or more of the pharmaceutical compositions or compounds as defined herein for use in the treatment, prevention or alleviation of movement disorders. Kits according to the present invention allows for simultaneous, sequential or separate administration of the pharmaceutical compositions, compounds or second active ingredients described herein.

[0149] In one embodiment of the present disclosure, the kit of parts comprises one or more second active ingredients as described herein.

[0150] In a preferred embodiment of the present disclosure, the kit of parts comprises a 5-HT1A agonist such as for example alnespirone, binsopirone, buspirone, gepirone, ipsapirone, perospirone, tandospirone, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin and sarizotan or a derivative thereof.

[0151] In a highly preferred embodiment of the present disclosure, the kits of parts comprises buspirone, tandospirone or gepirone or a derivative thereof.

[0152] In a most preferred method of the present disclosure, the compound or pharmaceutical composition comprises zolmitriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and the 5-HT1 A agonist is buspirone or pharmaceutically acceptable derivative thereof.

[0153] In a preferred embodiment of the present disclosure, a second active ingredient comprised in a kit provided by the invention is a dopamine produg, such as L-DOPA.

[0154] Thus in one preferred embodiment, a kit of parts comprises a combined 5-HT1 B and 5-HT1 D receptor agonist selected from the group of zolmitriptan and frovatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and can further comprise a 5-HT1 A receptor agonist selected from buspirone, tandospirone or gepirone or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and a second active ingredient selected from L-DOPA or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

Method of preparation

[0155] The present disclosure provides methods for the preparation of the pharmaceutical compositions as defined herein.

[0156] A method for preparation according to the present disclosure may comprise at least a step wherein a) either a combined 5-HT1 B, 5-HT1 D agonist and/or 5-HT1 F receptor agonist, or a selective 5-HT1 D receptor agonist or a selective 5-HT1 F receptor agonist, is mixed with b) a 5-HT1A agonist to produce a composition which comprises one or more of c) selective 5-HT1 A agonist, and d) a combined 5-HT1 B, 5-HT1 D agonist and/or 5-HT1 F agonist, or a selective 5-HT1 F receptor agonist or a selective 5-HT1 F receptor agonist.

[0157] The methods for preparation of the present disclosure may further comprise a step wherein compounds for formulation as mentioned herein are added to a mixture of one or more of a) selective 5-HT1A agonists, and one or more of b) compounds which are combined 5-HT1 B, 5-HT1 D agonist and/or 5-HT1 F agonist, or a selective 5-HT1 D receptor agonist, or a selective 5-HT1 F agonist.

[0158] A method for preparation according to the present disclosure may comprise at least a step wherein a) either a combined 5-HT1 B, 5-HT1 D agonist and/or 5-HT1 F receptor agonist, or a selective 5-HT1 D receptor agonist or a selective 5-HT1 F receptor agonist, is mixed with b) a 5-HT1A agonist to produce a composition which comprises one or more of c) a partial or selective 5-HT1A agonist, and d) a combined 5-HT1 B, 5-HT1 D agonist and/or 5-HT1 F agonist, or a selective 5-HT1 F receptor agonist or a selective 5-HT1 F receptor agonist.

[0159] The methods for preparation of the present disclosure may further comprise a step wherein compounds for formulation as mentioned herein are added to a mixture of one or more of a) a partial or selective 5-HT1A agonists, and one or more of b) compounds which are combined 5-HT1 B, 5-HT1 D agonist and/or 5-HT1 F agonist, or a selective 5-HT1 D receptor agonist, or a selective 5-HT1 F agonist.

[0160] In one preferred embodiment of the present disclosure a method for preparation according to the present invention may comprise at least a step wherein a) one or more combined 5-HT1 B, 5-HT1 D agonist and/or 5-HT1 F receptor agonist selected from the group of zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan and frovatriptan is mixed with b) one or more 5-HT1 A agonists selected from the group of buspirone, tandospirone or gepirone to produce a composition comprising one or more which comprises one or more of combined 5-HT1 B, 5-HT1 D agonist and/or 5-HT1 F receptor agonist and one or more 5-HT1 A agonists.

[0161] In a more preferred embodiment of the present disclosure, a method for preparation according to the present invention may comprise at least a step wherein a) zolmitriptan is mixed with a composition comprising b) buspirone, to produce a composition comprising both zolmitriptan and buspirone.

autoreceptor. Triptany vykazují vysokou afinitu k receptorům 5-HT1 F.

[0071] Bazální ganglia jsou skupinou jader v mozku, která jsou spojena s šedou kůrou mozkovou, thalamem a dalšími oblastmi mozku. Bazální ganglia souvisejí s rozličnými funkcemi, včetně řízení motoriky. *Striatum* je největší část bazálních ganglií přijímající vstupy z mnoha částí mozku, ale vysílající výstup pouze do dalších částí bazálních ganglií. *Pallidum* přijímá nejdůležitější vstup ze *striata* a vysílá inhibiční výstup do velkého počtu oblastí mozkové kůry souvisejících s motorikou. Černá substance (*substantia nigra*) je důležitou součástí bazálních ganglií a je rozdělena na části. *Substantia nigra pars reticulata* přijímá vstup z jiné oblasti mozku, zatímco *substantia nigra pars compacta* zajišťuje dopamin pro *striatum*. Tedy *substantia nigra pars compacta* hraje důležitou roli v dopaminové neurotransmisí a její nejdůležitější funkcí je kontrola motoriky.

[0072] Receptory 5-HT1 jsou důležité zejména při regulaci PD a souvisejících poruch pohybového ústrojí. U PD v pokročilém stádiu dochází k rozsáhlé degenerativní ztrátě DA neuronů v *substantia nigra*. Přeměna L-DOPA na dopamin nastává ve zbývajících dopaminových neuronech a v 5-HT (serotoninových) neuronech, u kterých bylo prokázáno, že jsou schopny metabolizovat L-DOPA na dopamin a dopamin uchovávat a uvolňovat. Serotoninové neurony však postrádají kontrolní mechanismus presynaptické zpětné vazby pro uvolňování dopaminu, jako je transportér dopaminu a autoreceptor D2, a proto nejsou schopné regulovat uvolňování dopaminu normálním způsobem. To vede k narušeným hladinám DA při synapsi a k poruchám pohybového ústrojí.

Agonisté receptorů 5-HT1

[0073] Tento zpřístupněný vynález se vztahuje ke kombinaci agonisty receptorů 5-HT1 pro použití při léčbě poruch pohybového ústrojí například takových poruch pohybového ústrojí, které jsou spojeny se změněnou nebo porušenou regulací DA.

[0074] Kombinované účinky agonisty receptoru 5-HT1 A a buď a) agonisty dvou nebo více receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a 5-HT1 F, nebo b) selektivního agonisty receptoru 5-HT1 D nebo c) selektivního agonisty receptoru 5-HT1 F vedou k účinnému potlačení nadměrné neurotransmise DA, které zlepšuje nebo léčí poruchy pohybového ústrojí jako například LID.

[0075] Tento zpřístupněný vynález se vztahuje ke sloučeninám, které jsou buď a)

Routes of administration

[0162] It will be appreciated that the preferred route of administration will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the condition to be treated, the location of the tissue to be treated in the body and the active ingredient chosen.

[0163] In one embodiment of the present disclosure, the route of administration allows for the agent to cross the blood-brain barrier.

Systemic treatment

[0164] Systemic treatment according to the present disclosure the route of administration is capable of introducing the agent into the blood stream to ultimately target the sites of desired action.

[0165] Such routes of administration are any suitable routes, such as an enteral route, the oral, rectal, nasal, pulmonary, buccal, sublingual, transdermal, intracisternal, intraperitoneal, and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and intradermal) route, wherein the oral route is preferred.

[0166] Appropriate dosage forms for such administration may be prepared by conventional techniques.

Oral administration

[0167] Oral administration is normally for enteral drug delivery, wherein the agent is delivered through the enteral mucosa.

[0168] In a preferred embodiment of the present disclosure, the compounds and pharmaceutical compositions as defined herein are administered orally.

Parenteral administration

[0169] Parenteral administration is any administration route not being the oral/enteral route whereby the medicament avoids first-pass degradation in the liver. Accordingly, parenteral administration includes any injections and infusions, for example bolus injection or continuous infusion, such as intravenous administration, intramuscular administration, subcutaneous administration. Furthermore, parenteral administration includes inhalations and topical administration.

[0170] Accordingly, the agent may be administered topically to cross any mucosal membrane of an animal to which the biologically active substance is to be given, e.g. in the nose, vagina, eye, mouth, genital tract, lungs, gastrointestinal tract, or rectum, preferably the mucosa of the nose, or mouth, and accordingly, parenteral administration may also include buccal, sublingual, nasal, rectal, vaginal and intraperitoneal administration as well as pulmonary and bronchial administration by inhalation or installation. Also, the agent may be administered topically to cross the skin.

[0171] The subcutaneous and intramuscular forms of parenteral administration are generally preferred.

Local treatment

[0172] The agent according to the disclosure may be used as a local treatment, i.e. be introduced directly to the site(s) of action as will be described below.

[0173] Accordingly, the agent may be applied to the skin or mucosa directly, or the agent may be injected into the site of action, for example into the diseased tissue or to an end artery leading directly to the diseased tissue.

Pharmaceutical formulations

[0174] The 5-HT1 agonists or pharmaceutically acceptable derivatives thereof of the present disclosure may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, in either single or multiple doses. The pharmaceutical compositions or compounds according to the disclosure may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2000.

[0175] The pharmaceutical composition may be specifically formulated for administration by any suitable route, such as an enteral route, the oral, rectal, nasal, pulmonary, buccal, sublingual, transdermal, intracisternal, intraperitoneal, and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and intradermal) route, wherein the oral route is preferred.

[0176] In a preferred embodiment of the present disclosure, the pharmaceutical compositions or compounds of the present invention are formulated for crossing the blood-brain-barrier.

agonisty dvou nebo více skupin serotoninových receptorů

- 5-HT1 B,
- 5-HT1 D,
- 5-HT1 F

(kombinovaný agonista), nebo b) selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo c) selektivními agonisty receptoru 5-HT1 F nebo jejich farmaceuticky přijatelnými deriváty. Těmito agonisty mohou být sloučeniny vážící a aktivující receptor 5-HT1 B a receptor 5-HT1 D, tedy kombinovaní agonisté receptoru 5-HT1 B a receptoru 5-HT1 D. Těmito agonisty mohou být dále sloučeniny vážící a aktivující receptor 5-HT1 F, tedy agonisté receptoru 5-HT1 F, nebo těmito agonisty mohou být dále sloučeniny, které váží a aktivují receptor 5-HT1 D, jako například selektivní agonisté receptoru 5-HT1 D. Těmito agonisty mohou dále být sloučeniny vážící a aktivující receptor 5-HT1 B, receptor 5-HT1 D a receptor 5-HT1 F, tedy kombinovaní agonisté receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F. Farmaceuticky přijatelné deriváty kombinovaných agonistů receptorů 5-HT1 B a 5-HT1 D, a/nebo 5-HT1 F, jsou také součástí tohoto zpřístupněného vynálezu.

[0076] V jednom provedení tohoto zpřístupněného vynálezu je agonista receptorů 5-HT1 podle tohoto vynálezu sloučeninou, která je kombinovaným agonistou dvou nebo více serotoninových receptorů

- 5-HT1 A,
- 5-HT1 B,
- 5-HT1 D,
- 5-HT1 F

[0077] Těmito agonisty mohou být sloučeniny vážící a aktivující receptor 5-HT1 A a receptor 5-HT1 B nebo sloučeniny, které váží a aktivují receptor 5-HT1 A a receptor 5-HT1 D, nebo sloučeniny, které váží a aktivují receptor 5-HT1 A a receptor 5-HT1 F, nebo sloučeniny, které váží a aktivují receptor 5-HT1 A a receptor 5-HT1 B a receptor 5-HT1 D, nebo sloučeniny, které váží a aktivují receptor 5-HT1 A a receptor 5-HT1 B a receptor 5-HT1 F, nebo sloučeniny, které váží a aktivují receptor 5-HT1 A a receptor 5-HT1 D a receptor 5-HT1 F, nebo sloučeniny, které váží a aktivují receptory 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F.

[0078] Byli připraveni určití smíchání agonisté receptoru 5-HT1 B/5-HT1 D a podskupina agonistů receptoru 5-HT1 B/5-HT1 D se kolektivně označuje jako

[0177] Pharmaceutical compositions for oral administration include solid dosage forms such as hard or soft capsules, tablets, troches, dragees, pills, lozenges, powders and granules. Where appropriate, they can be prepared with coatings such as enteric coatings, or they can be formulated so as to provide controlled release of the active ingredient, such as sustained or prolonged release, according to methods well known in the art.

[0178] Liquid dosage forms for oral administration include solutions, emulsions, aqueous or oily suspensions, syrups and elixirs.

[0179] Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and non-aqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions, as well as sterile powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use. Depot injectable formulations are also regarded as being within the scope of the present invention.

[0180] Other suitable administration forms include suppositories, sprays, ointments, cremes, gels, inhalants, dermal patches, implants, etc.

[0181] A compound or a 5-HT1 agonist for use according to the present disclosure is generally utilized as the free substance or as a pharmaceutically derivative such as a pharmaceutically acceptable ester or such as a salt thereof. Examples of the latter are: an acid addition salt of a compound having a free base functionality, and a base addition salt of a compound having a free acid functionality. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a non-toxic salt of a compound for use according to the present invention, which salts are generally prepared by reacting a free base with a suitable organic or inorganic acid, or by reacting an acid with a suitable organic or inorganic base. When a compound for use according to the present invention contains a free base functionality, such salts are prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of the compound with a chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable acid. When a compound for use according to the present invention contains a free acid functionality, such salts are prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of the compound with a chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable base. Physiologically acceptable salts of a compound with a hydroxy group include the anionic form of the compound in combination with a suitable cation, such as sodium or ammonium ion. Other salts which are not pharmaceutically acceptable may be useful in the preparation of compounds for use according to the invention, and these form a further aspect of the invention. Pharmaceutically acceptable acid addition salts include, but are not limited to, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate, citrate, tartrate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucuronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzensulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)) salts.

[0182] In a specific embodiment, compounds of the present invention are used as acid addition salts formed with mineral acids such as hydrochloric acid and hydrobromic acid, and, especially, hydrochloric acid. An example of such a salt is for example buspirone hydrochloride.

[0183] In one embodiment of the present invention, the 5-HT1 agonists of the present invention is on crystalline forms, for example co-crystallized forms or hydrates of crystalline forms.

[0184] The term "prodrug" refers to compounds that are rapidly transformed in vivo to yield the parent compound of the above formulae, for example, by hydrolysis in blood or by metabolism in cells, such as for example the cells of the basal ganglia. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Examples of prodrugs include pharmaceutically acceptable, non-toxic esters of the compounds of the present invention. Esters of the compounds of the present invention may be prepared according to conventional methods "March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition". M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2001.

[0185] For parenteral administration, solutions of compounds for use according to the present invention in sterile aqueous solution, in aqueous propylene glycol or in sesame or peanut oil may be employed. Aqueous solutions should be suitably buffered where appropriate, and the liquid diluent rendered isotonic with, e.g., sufficient saline or glucose. Aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media to be employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

[0186] Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents. Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and lower alkyl ethers of cellulose. Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospholipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene and water. Moreover, the carrier or diluent may include any sustained release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax. The pharmaceutical compositions formed by combining the compounds for use according to the present invention and the pharmaceutically acceptable carriers are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known in the art of pharmacy.

„triptany“. Triptany byly vytvořeny jako medikace pro léčbu migrény a používají se pro léčbu již déle než deset let. Mezi tyto sloučeniny patří sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan a eletriptan. Kromě svých účinků na receptory 5-HT₁ B a 5-HT₁ D se některé triptany váží a aktivují receptory 5-HT₁ F a jiné receptory 5-HT.

[0079] Kombinování agonisté dvou nebo více receptorů 5-HT₁ B, 5-HT₁ D a 5-HT₁ F podle tohoto vynálezu mohou být zvoleni ze skupiny obsahující sumatriptan (1-[3-(2-dimethylaminoethyl)-1 H-indol-5-yl]- N-methyl-methansulfonamid), zolmitriptan ((S)-4-({3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-yl)methyl}-1,3-oxazolidin-2-on), rizatriptan (N,N-dimethyl-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethanamin), naratriptan (N-methyl-2-[3-(1-methylpiperid- in-4-yl)-1 H-indol-5-yl]ethansulfonamid), almotriptan (N,N-dimethyl-2- [5-(pyrrolidin-1-ylsulfonylmethyl)- 1H-indol-3-yl]-ethanamin), frovatriptan ((+)-(R)-3-methylamino-6-karboxamido-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol) a eletriptan ((R)- 3-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-(2-fenylsulfonylethyl)- 1 H-indol) nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty.

[0080] Ve výhodném provedení jsou kombinování agonisté dvou nebo více receptorů 5-HT₁ B, 5-HT₁ D a 5-HT₁ F zvoleni z rizatriptanu, naratriptanu, zolmitriptanu a frovatriptanu nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů.

[0081] Ve výhodném provedení podle tohoto vynálezu jsou kombinování agonisté dvou nebo více receptorů 5-HT₁ B, 5-HT₁ D a 5-HT₁ F zvoleni z zolmitriptanu a frovatriptanu nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů.

[0082] Sloučeniny, které jsou schopné vázat a aktivovat několik receptorů 5-HT, mohou mít různé afinity, a/nebo různou účinnost aktivace receptoru pro různé receptory 5-HT₁, přičemž afinita označuje počet a velikost mezimolekulárních sil působících mezi ligandou a jejím receptorem, a dobu setrvání ligandy ve vazebném místě jejího receptoru, a účinnost aktivace receptoru označuje schopnost sloučeniny produkovat biologickou odpověď při navázání na cílový receptor a kvantitativní velikost této odpovědi. Tyto rozdíly v afinitě a účinnosti aktivace receptoru mohou být stanoveny na základě studií zaměřených na vazbu na receptor/aktivaci receptoru, které jsou odborníkům v oboru známy, například generující hodnoty EC₅₀ a E_{max} pro stimulaci vazby [³⁵S]-GTP γ S v buňkách exprimujících jeden nebo několik druhů receptorů 5-HT₁, jak je uvedeno v tomto dokumentu, nebo v tkáňových kulturách exprimujících různé druhy receptorů 5-HT. Vysoká afinita znamená, že je zapotřebí

[0187] Formulations suitable for oral administration may be presented as discrete units, such as capsules or tablets, which each contain a predetermined amount of the active ingredient, and which may include a suitable excipient.

[0188] Furthermore, the orally available formulations may be in the form of a powder or granules, a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion.

[0189] Compositions intended for oral use may be prepared according to any known method, and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavouring agents, colouring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain the active ingredient(s) in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may, for example, be: inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example corn starch or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatine or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed. They may also be coated by the techniques described in U.S. Patent Nos. 4,356,108; 4,166,452; and 4,265,874, to form osmotic therapeutic tablets for controlled release.

[0190] Formulations for oral use may also be presented as hard gelatine capsules where the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or a soft gelatine capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil. Aqueous suspensions may contain the compound for use according to the present invention in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide such as lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example, heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more colouring agents, one or more flavouring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose or saccharin.

[0191] Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as a liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

[0192] Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active compound in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example, sweetening, flavouring, and colouring agents may also be present.

[0193] The pharmaceutical compositions comprising compounds for use according to the present invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, for example, olive oil or arachis oil, or a mineral oil, for example a liquid paraffin, or a mixture thereof. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring gums, for example gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides, for example soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example sorbitan monooleate, and condensation products of said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavouring agents.

[0194] Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavouring and colouring agent. The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to the known methods using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents described above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conveniently employed as solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed using synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

[0195] The compositions may also be in the form of suppositories for rectal administration of the compounds of the invention. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will thus melt in the rectum to release the drug. Such

nižší koncentrace sloučeniny k zajištění vazby u 50 % receptorů v porovnání se sloučeninami, které mají nižší afinitu; vyšší účinnost aktivace receptoru znamená, že je zapotřebí nižší koncentrace sloučeniny pro zajištění 50% odpovědi v podobě aktivace receptoru (nízká hodnota EC₅₀) v porovnání se sloučeninami, které mají nízkou afinitu, a/nebo účinnost aktivace receptoru (vysoká hodnota EC₅₀).

[0083] Vlastnost rozdílné afinity, a/nebo účinnosti aktivace receptoru u receptorů 5-HT1 lze využít k léčbě, protože odpovědi různých receptorů jsou upravovány podáváním různých dávek sloučeniny. V jednom provedení tohoto vynálezu mají sloučeniny, které jsou kombinovanými agonisty podle tohoto vynálezu, rozdílné afinity, a/nebo účinnosti aktivace receptoru pro dva nebo více receptorů vybraných ze serotoninových receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F. V dalším provedení mají sloučeniny, které jsou kombinovanými agonisty podle tohoto vynálezu, rozdílné afinity, a/nebo účinnosti aktivace receptoru pro dva nebo více receptorů zvolených ze skupiny serotoninových receptorů 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F. Tedy v jednom provedení tohoto vynálezu má sloučenina, která je kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F, vyšší afinitu, a/nebo účinnost aktivace receptoru pro receptor 5-HT1 B v porovnání s receptory 5-HT1 D a 5-HT1 F, nebo má sloučenina, která je kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F, vyšší afinitu, a/nebo účinnost aktivace receptoru pro receptor 5-HT1 D v porovnání s receptory 5-HT1 B a 5-HT1 F, nebo má sloučenina, která je kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F, vyšší afinitu, a/nebo účinnost aktivace receptoru pro receptor 5-HT1 F v porovnání s receptory 5-HT1 B a 5-HT1 D.

[0084] V jednom provedení tohoto vynálezu má sloučenina, která je kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F, hodnotu EC₅₀ pro receptor 5-HT1 D, která je menší než hodnota EC₅₀ pro receptor 5-HT1 B, například v rozmezí 0 až 99 % hodnoty EC₅₀ pro receptor 5-HT1 B, například méně než 99 %, například méně než 85 %, například méně než 70 %, například méně než 60 %, například méně než 50 %, například méně než 40 %, například méně než 30 %, například méně než 20 %, například méně než 1 %, například méně než 0,01 % hodnoty EC₅₀ pro receptor 5-HT1 B nebo méně.

[0085] Účinnost aktivace receptoru u sloučenin, které jsou agonisty receptorů 5-HT1, může být také měřena pomocí hodnot p(A₅₀), což je standardní způsob stanovení

materials include, for example, cocoa butter and polyethylene glycols.

[0196] For buccal and sublingual use, creams, ointments, jellies, solutions of suspensions, etc., containing the compounds of the invention may be employed. In the context of the present invention, formulations for buccal and sublingual application include mouth washes and gargles.

[0197] Compounds for use according to the present invention may also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes may be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine, or phosphatidylcholines.

[0198] In addition, some compounds for use according to the present invention may form solvates with water or common organic solvents. Such solvates are also encompassed within the scope of the invention.

[0199] Thus, a further embodiment provides a pharmaceutical composition comprising a compound for use according to the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents.

[0200] If a solid carrier is used for oral administration, the preparation may be tableted, placed in a hard gelatine capsule in powder or pellet form, or may be in the form of a troche or lozenge. The amount of solid carrier will vary widely, but will usually be from about 25 mg to about 1 g. If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatine capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

[0201] A typical tablet that may be prepared by conventional tableting techniques may contain:

Core:

Active compound (as free compound or salt thereof)	5.0 mg
Lactosum Ph. Eur.	67.8 mg
Cellulose, microcryst. (Avicel)	31.4 mg
Amberlite® IRP88*	1.0 mg
Magnesii stearas Ph. Eur.	q.s.
* Polacrillin potassium NF, tablet disintegrant, Rohm and Haas.	

Coating:

Hydroxypropyl methylcellulose	approx.	9 mg
Mywacett 9-40 T**	approx.	0.9 mg
** Acylated monoglyceride used as plasticizer for film coating.		

[0202] If desired, the pharmaceutical composition comprising a compound according to the present disclosure may comprise a compound according to the present invention in combination with further active substances, such as those described in the foregoing.

[0203] The present disclosure also provides methods for the preparation of compounds for use according to the present invention.

Examples

[0204] The potency and efficacy of the present invention can be determined using different pharmacological procedures. The present invention is further illustrated with reference to the following examples, which are not intended to be limiting in any way to the scope of the invention as claimed.

Example I

Determination of activation of the serotonin 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1D and 5-HT1F receptors

[0205] The [³⁵S]-GTPγS assay is used to determine the effects of the compounds of the present invention on the serotonin 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D and 5-HT1 F receptors.

Membrane preparation

[0206] Assays are performed with cells expressing the cloned human 5-HT1 A, 5-HT1B, 5-HT1 D, 5-HT1 E or 5-HT1

účinnosti aktivace receptoru u agonisty. V dalším provedení podle tohoto vynálezu může mít sloučenina, která je kombinovaným agonistou receptoru 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo 5-HT1 F, rozdíl v hodnotě $p(A_{50})$ pro různé receptory. Například tento rozdíl může být v rozmezí od 1 do 5, například od 1 do 2, nebo například od 2 do 3 nebo například od 3 do 4 nebo například od 4 do 5 nebo více.

[0086] Ve výhodném provedení podle tohoto zpřístupněného vynálezu je rozdíl mezi hodnotou $p(A_{50})$ pro receptor 5-HT1 D a hodnotou $p(A_{50})$ pro receptor 5-HT1 B v rozmezí od 1 do 5.

[0087] Podle tohoto vynálezu se upřednostňují sloučeniny, které mají vyšší účinnost aktivace receptoru pro receptor 5-HT1 D než pro receptor 5-HT1 B nebo než pro receptor 5-HT1 F. Tedy ve výhodném provedení tohoto vynálezu je touto sloučeninou zolmitriptan, eletriptan a rizatriptan nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty.

[0088] Farmaceutické kompozice, jak jsou zpřístupněny v tomto vynálezu, mohou obsahovat selektivního agonistu receptoru 5-HT1 D nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a mohou volitelně obsahovat také agonistu receptoru 5-HT1 A.

[0089] V jednom provedení tohoto zpřístupněného vynálezu je agonista receptoru 5-HT1 F zvolen ze skupiny obsahující COL-144 (lasmiditan), LY573144: 2,4,6-trifluoro-N-(6-[(1-methylpiperidin-4-yl)karbonyl]pyridin-2-yl)benzamid), LY334370 (4-fluoro-N-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1 H-indol-5-yl]benzamid) a LY344864 (N-(6-dimethylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-karbazol-3-yl)-4-fluorobenzamid) nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů.

[0090] Tento zpřístupněný vynález se dále vztahuje k agonistům serotoninového receptoru 5-HT1 A (agonistům 5-HT1 A). Tito agonisté receptoru 5-HT1 A mohou, ale nemusí být částečnými agonisty receptoru 5-HT1 A. Agonisté 5-HT1 A mohou být zvoleni ze skupiny obsahující alnespiron ((+)-4-dihydro-2H-chromen-3-yl]-propylamino]butyl]-8-aza-spiro[4.5]dekan-7,9-dion), binspiron (8-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmethylamino)ethyl]-8-azaspiro[4.5]dekan-7,9-dion), buspiron (8-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)butyl]-8-azaspiro[4.5]dekan-7,9-dion), gepiron (4,4-dimethyl-1-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)butyl]piperidin-2,6-dion), ipsapiron (9,9-dioxo-8-[4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)butyl]-9 λ 6-thia-8-azabicyklo[4.3.0]nona-1,3,5-trien-7-on), perospiron (3aR, 7aS)-2-[4-(1, 2-benziso-thiazol-3-yl)piperazin-1-yl]butyl]hexahydro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, tandospiron ((1R,2R,6S,7S)-4-{4-[4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]butyl}-4-azatricyklo[5.2.1.0^{2,6}]dekan-3,5-dion), befiradol

F receptor. On the assay day, an aliquot of cells (stored at -70°C) is thawed and re-suspended in 50mM Tris-HCl, pH 7.4, and centrifuged at 39,800 g for 10 min at 4 °C. The resulting pellet is re-suspended in 50mM Tris-HCl, pH 7.4, incubated for 10 min at 37 °C, and centrifuged at 39,800 g for 10 min at 4 °C. The pellet is re-suspended and centrifuged once more, with the final pellet being suspended in 4mM MgCl₂, 160mM NaCl, 0.267mM EGTA, 67mM Tris-HCl, pH 7.4 for the [³⁵S]-GTPγS binding assays.

Binding assay

[0207] The methods for the 5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E or 5-HT1 F receptor [³⁵S]-GTPγS binding assays are, adapted to an SPA (scintillation proximity assay) format. Incubations are performed in a total volume of 200 ml in 96-well assay plates. [³⁵S]-GTPγS and guanosine-50-diphosphate (GDP) in assay buffer (MgCl₂, NaCl, EGTA in Tris-HCl, pH 7.4; 50 ml) is added to 50 ml of test compounds diluted in water. WGA (wheat germ agglutinin) beads (Amersham Pharmacia Biotech Inc., Piscataway, NJ, USA) for SPA in assay buffer (50 ml) are then added. Membrane homogenate (50 ml) from cells expressing the cloned human 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E or 5-HT1 F receptor in assay buffer is added, and the plates are covered with sealing tape (PerkinElmer Wallac, Inc., Gaithersburg, MD, USA) and allowed to incubate at room temperature for 2 h.

[0208] The final concentrations of MgCl₂, NaCl, EGTA, GDP, [³⁵S]-GTPγS, and Tris are 3mM, 120mM, 0.2mM, 10 mM, approximately 0.3 nM, and 50mM, respectively. The plates are then centrifuged at approximately 200 g for 10 min at room temperature. The amount of [³⁵S]-GTPγS bound to the membranes, i.e. in close proximity to the WGA SPA beads, is then determined using a Wallac MicroBeta® Trilux Scintillation Counter (PerkinElmer Wallac, Inc.).

Data analysis

[0209] Using GraphPad Prism software, non-linear regression analysis is performed on the concentration-response curves (generating EC₅₀ and Emax values for stimulation of [³⁵S]-GTPγS binding) using a four-parameter logistic equation. Efficacy (Emax) values, determined by the non-linear regression analysis, for the selected compounds, is expressed as the percentage of [³⁵S]-GTPγS binding relative to the response produced by 10 mM of agonists for the (5-HT1A, 5-HT1 B, 5-HT1 E or 5-HT1 F receptors or 1 mM 5-HT agonist for the 5-HT1 D receptor which is run as a standard with each concentration-response curve.

Example II

Evaluation of 5-HT1 agonists for treatment of movement disorders associated with Parkinson's disease and LID.

The 6-OHDA rat model

[0210] 6-OHDA (6-hydroxydopamine) is a neurotoxin that selectively kills dopaminergic and noradrenergic neurons and induces a reduction of dopamine levels in the brain. Administration of L-DOPA to unilaterally 6-OHDA-lesioned rats induces abnormal involuntary movements (AIMs). These are axial, limb and oral movements that occur only on the body side that is ipsilateral to the lesion. AIM rat models have been shown useful because they respond to a number of drugs which have been shown to suppress dyskinesia (including PD) in humans.

[0211] The 6-OHDA rat model is also useful for studying other movement disorders associated with Parkinson's disease, such as akinesia and decreased motor performance and coordination.

Test procedure:

[0212] Animals: 90 experimentally-naïve, male, Sprague-Dawley rats at body weight of 200 to 250 g from Shanghai SLAC Co. Ltd. arrive at the laboratory at least 1 week prior to behavioural testing. Rats are housed in groups of n=2/cage. Animals have *ad libitum* access to standard rodent chow and water. Animal housing and testing rooms are maintained under controlled environmental conditions and are within close proximity of each other. Animal housing rooms are on a 12-hour light-dark cycle with lights on at 6:00 AM and maintained at 70° F/21 °C (range: 68-72° F/20-22 °C) with a humidity range of 20-40%. Testing rooms are maintained at 68-72° F with a humidity range of 20-40%.

6-OHDA lesion surgery:

[0213] DA-denervating lesions are performed by unilateral injection of 6-OHDA in the ascending nigrostriatal pathway. Rats were anesthetized with pentobarbital sodium 40mg/kg (i.p.) and positioned in a stereotactic frame. 6-OHDA is injected into the right ascending DA bundle at the following coordinates (in mm) relative to bregma and dural surface:

kombinaci s ipsapironem nebo se zolmitriptan používá v kombinaci s perospironem nebo se zolmitriptan používá v kombinaci s tandospironem nebo se zolmitriptan používá v kombinaci s befiradolem nebo se zolmitriptan používá v kombinaci s repinotanem nebo se zolmitriptan používá v kombinaci s piklozotanem, nebo se zolmitriptan používá v kombinaci s osemozotanem nebo se zolmitriptan používá v kombinaci s flesinoxanem nebo se zolmitriptan používá v kombinaci s flibanserinem nebo se zolmitriptan používá v kombinaci se sarizotanem nebo se rizatripan používá v kombinaci s alnespironem nebo se rizatripan používá v kombinaci s binospironem nebo se rizatripan používá v kombinaci s bupironem nebo se rizatripan používá v kombinaci s gepironem nebo se rizatripan používá v kombinaci s ipsapironem nebo se rizatripan používá v kombinaci s perospironem nebo se rizatripan používá v kombinaci s tandospironem nebo se rizatripan používá v kombinaci s befiradolem nebo se rizatripan používá v kombinaci s repinotanem nebo se rizatripan používá v kombinaci s piklozotanem nebo se rizatripan používá v kombinaci s osemozotanem nebo se rizatripan používá v kombinaci s flesinoxanem nebo se rizatripan používá v kombinaci s flibanserinem nebo se rizatripan používá v kombinaci se sarizotanem nebo se almotriptan používá v kombinaci s alnespironem nebo se almotriptan používá v kombinaci s binospironem nebo se almotriptan používá v kombinaci s bupironem nebo se almotriptan používá v kombinaci s gepironem nebo se almotriptan používá v kombinaci s ipsapironem nebo se almotriptan používá v kombinaci s perospironem nebo se almotriptan používá v kombinaci s tandospironem nebo se almotriptan používá v kombinaci s befiradolem nebo se almotriptan používá v kombinaci s repinotanem nebo se almotriptan používá v kombinaci s piklozotanem nebo se almotriptan používá v kombinaci s osemozotanem nebo se almotriptan používá v kombinaci s flesinoxanem

(D) locomotive AIMS, i.e., increased locomotion with contralateral side bias. The latter AIM subtype was recorded in conformity with the original description of the rat AIM scale, although it was later established that locomotive AIMS do not provide a specific measure of dyskinesia, but rather provide a correlate of contralateral turning behaviour in rodents with unilateral 6-OHDA lesions. Each of the four subtypes are scored on a severity scale from 0 to 4, where 0 = absent, 1 = present during less than half of the observation time, 2 = present for more than half of the observation time, 3 = present all the time but suppressible by external stimuli, and 4 = present all the time and not suppressible by external stimuli. Axial, limb and orolingual AIMS are found to be modulated in a similar way by all the tested substances. Therefore, scores from these three AIM subtypes are summed. The sum of either locomotive axial, limb, and orolingual or axial, limb, and orolingual AIM scores per testing session are used for statistical analyses.

[0217] The results of the drug screening test show that buspirone (1 mg/kg/day i.p.) in combination with zolmitriptan (1 mg/kg/day i.p. or 5mg/kg/day) significantly reduces L-DOPA-induced dyskinesia.

[0218] Below are a number of test which have the purpose of testing the compounds for side effects, such as reduced motor performance:

As mentioned above 6-OHDA-lesioned rats can also be used for as a model for other movement disorders associated with Parkinson's disease, such as bradykinesia, akinesia and decreased motor performance and coordination in these rats. Treatment with L-DOPA has beneficial effects on these movement disorders induced in the 6-OHDA-lesioned rats for example by preventing or reducing akinesia. It is of interest to test whether the combinations of compounds of the present invention have negative effects or impair the ability of L-DOPA to improve akinesia, decreased motor performance and coordination.

Rotarod test

[0219] The rotarod test is performed after the administration of L-DOPA plus the doses of buspirone and zolmitriptan under investigation, or L-DOPA plus vehicle, using the same crossover design that was applied in the AIMS ratings sessions. The rotarod test serves the purpose of detecting potential deleterious effects of the compounds studied on the rats' motor performance and coordination. The rotarod test is performed using a previously described protocol (e.g. Dekundy et al: Behavioural Brain Research 179 (2007) 76-89). In brief, the animals are placed on the accelerating rod apparatus at an initial speed of 4 rotations per minute (rpm), with the speed increasing gradually and automatically to 40 rpm over 300 s. The animals are pre-trained to reach a stable performance in this test before initiating the drug screening studies. The training consisted of three sessions on 3 consecutive days, and each session included two separate testing trials. Between the testing sessions, the animals are given a shorter "motivational session" where the rod speed is increased from 4 to 14 rpm of 25 s only. Animals can stay on the rod for the entire 25 s in these low-speed sessions, which has been shown to have a positive effect on the animals' willingness to perform in this test. To maintain the alertness of the animals during all the testing sessions, the animals are tapped on their tails several times by the experimenter. In the drug-screening experiments, the animals are placed on the rod at 45-60 min interval after L-DOPA administration (i.e., at the time when central levels of L-DOPA reach their peak. The rotarod performance is expressed as total number of seconds spent on the accelerating rod. Buspirone (1 mg/kg/day i.p.) in combination with zolmitriptan (1 mg/kg/day i.p. or 5mg/kg/day i.p.) only have limited effects on performance in the rotarod model, when compared to the rats treated only with L-DOPA (i.e. the performance was the similar), showing that motor performance and coordination is not significantly reduced in rats after administration of the compounds, and that in the rotarod test the combination of buspirone (1 mg/kg/day i.p.) in combination with zolmitriptan (1 mg/kg/day i.p. or 5mg/kg/day i.p.) does not impair the ability of L-DOPA to improve motor function.

Activity test

[0220] Locomotor activity is assessed (at day 3 of the treatment period 1) in open-field chambers, each equipped with a 16x16 infrared photobeam system (dimensions 40.6 cmx40.6 cmx38.1 cm) using the Flex-Field Software system (San Diego Instruments, San Diego, CA). Animals are habituated for 1 h before buspirone and zolmitriptan in the doses investigated drugs are injected and the measurements are started.

Effects on Parkinson's disease

Stepping test:

[0221] The stepping test (Schallert et al., 1992) is performed as described by Kirik et al., 2001 with little modifications. Briefly, the rat is held by the experimenter fixing its hindlimbs with one hand and the forelimb not to be monitored with

nebo se almotriptan používá v kombinaci s flibanserinem nebo se almotriptan používá v kombinaci se sarizotanem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s alnespironem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s binospironem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s buspironem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s gepironem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s ipsapironem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s perospironem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s tandospironem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s befiradolem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s repinotanem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s piklozotanem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s osemozotanem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s flesinoxanem nebo se frovatriptan používá v kombinaci s flibanserinem nebo se frovatriptan používá v kombinaci se sarizotanem nebo se eletriptan používá v kombinaci s alnespironem nebo se eletriptan používá v kombinaci s binospironem nebo se eletriptan používá v kombinaci s buspironem nebo se eletriptan používá v kombinaci s gepironem nebo se eletriptan používá v kombinaci s ipsapironem nebo se eletriptan používá v kombinaci s perospironem nebo se eletriptan používá v kombinaci s tandospironem nebo se eletriptan používá v kombinaci s befiradolem nebo se eletriptan používá v kombinaci s repinotanem nebo se eletriptan používá v kombinaci s piklozotanem nebo se eletriptan používá v kombinaci s osemozotanem nebo se používá v kombinaci s flesinoxanem nebo se eletriptan používá v kombinaci s flibanserinem nebo se eletriptan používá v kombinaci se sarizotanem.

[0095] Ve více upřednostňovaném provedení tohoto vynálezu je kombinovaný agonista receptorů 5-HT1 B a 5-HT1 D zvolen ze skupiny obsahující zolmitriptan a frovatriptan nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty a agonista receptoru 5-HT1 A je zvolen ze skupiny obsahující buspiron, tandospiron nebo gepiron nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty. Ještě lépe je sloučenina, která je agonistou receptorů 5-HT1 B a 5-HT1 D, zolmitriptan nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a agonistou receptoru 5-HT1 A je buspiron nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.

[0096] Podle tohoto zpřístupněného vynálezu může být agonista receptoru 5-HT1 F nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát používán v kombinaci s agonistou receptoru 5-HT1 A. Například agonisté receptoru 5-HT1 F mohou být zvoleni ze skupiny obsahující COL-144 (známý také jako LY573144 nebo lasmiditan), LY334370 nebo LY344864.

[0097] Podle tohoto zpřístupněného vynálezu může být agonista receptoru 5-HT1 F

the other, while the unrestrained forepaw is touching the table. The number of adjusting steps is counted, while the rat is moved sideways along the table surface (90 cm in 5 s), in the forehand and backhand direction, for both forelimbs, and the average of the steps in the two directions is considered. Performance of the animals in the stepping test is assessed during treatment period 1 (after training sessions and reach of a stable performance) in the L-DOPA, buspirone and zolmitriptan -treated group and in a group of naïve rats, after administration of L-DOPA, buspirone and zolmitriptan + or L-DOPA only, respectively. On the day of the test (day 5 of treatment period 1) L-DOPA, buspirone and zolmitriptan -treated and naïve rats are tested twice in baseline condition and two more times 60 min after administration of the drugs. Values are reported as an average of the two sessions on and off drug. The results show that buspirone (1 mg/kg/day i.p.) in combination with zolmitriptan (1 mg/kg/day i.p. or 5mg/kg/day) (which significantly reduce L-DOPA-induced dyskinesia) do not have significant negative effects on the treatment with L-DOPA in this model, when comparing rats treated with L-DOPA alone to rats treated with both L-DOPA and a combination of buspirone and zolmitriptan. Thus, the combination of buspirone (1 mg/kg/day i.p.) in combination with zolmitriptan (1 mg/kg/day i.p. or 5mg/kg/day i.p.) does not impair the ability of L-DOPA to improve motor function.

Tacrine-induced tremulous jaw movements in rats can be used as an experimental model of parkinsonian tremor

[0222] Observations of tremulous jaw movements in rats are made in a 27×17.5×17 cm clear plexiglas chamber with a wire mesh floor. Tremulous jaw movements are defined as rapid vertical deflections of the lower jaw that resemble chewing but are not directed at any particular stimulus. Each individual deflection of the jaw is recorded using a mechanical hand counter. Jaw movements are recorded by an observer who is unaware of the experimental treatment conditions, and the observer is trained to demonstrate inter-rater reliability with a second observer over a number of pilot test sessions (r=0.92; P<0.05). To induce tremulous jaw movements, each rat receives an i.p. injection of 5.0 mg/ kg of the anticholinesterase tacrine 10 min before testing. Rats are placed in the observation chamber immediately after tacrine injection for a 10-min habituation period. The rats are subsequently observed for tremulous jaw movements during a 5-min session. The effects of buspirone in combination with zolmitriptan, 20 min before tacrine; n = 11) on tacrine-induced tremulous jaw movements are evaluated. Rats are tested once a week for 5 weeks, during the light phase of the light/dark cycle. Over the course of the experiment, each rat receives all treatments in a randomly varied order. Vehicle levels of tremulous jaw movement activity are consistent across the repeated weeks of the study. The studies show that buspirone (1 mg/kg/day i.p.) in combination with zolmitriptan (1 mg/kg/day i.p. or 5mg/kg/day) (which significantly reduce L-DOPA-induced dyskinesia), do not have negative effects on the treatment with L-DOPA in this model, when comparing rats treated with L-DOPA alone to rats treated with both L-DOPA and a combination of buspirone and zolmitriptan.

[0223] In conclusion, the combination of buspirone (1 mg/kg/day i.p.) with zolmitriptan (1 mg/kg/day i.p. or 5mg/kg/day) gives no significant reduction in motor performance and coordination of the rat in the rotarod, stepping, or tremulous-jaw test mentioned above. Furthermore, the combination of buspirone (1 mg/kg/day i.p.) with zolmitriptan (1 mg/kg/day i.p. or 5 mg/kg/day i.p.) does not impair the beneficial effects of L-DOPA on motor performance in models of Parkinson's disease. Together this demonstrates that a combination of buspirone and zolmitriptan in doses that reduces LID (L-DOPA induced dyskinesia) in a subject, will not impair the ability of L-DOPA to reduce symptoms of Parkinson's disease, such as akinesia.

In vivo microdialysis and behavior

[0224] Administration of L-DOPA to unilaterally 6-OHDA-lesioned rats induces abnormal involuntary movements (AIMs) and changes in concentrations of neurotransmitters in the brain. Using special methodologies it is possible to measure levels of such neurotransmitters (e.g. dopamine, gamma amino butyric acid (GABA), noradrenalin, serotonin) in different brain regions in freely moving rats that previously have been treated with 6-OHDA. This procedure allows for a direct comparison between central neurotransmitters and behavior and is a method used to determine mechanism of action and efficacy of compounds of the present invention.

[0225] Buspirone (1 mg/kg/day i.p.) in combination with zolmitriptan (1 mg/kg/day i.p. or 5mg/kg/day) are shown to significantly reduce central dopamine levels as determined by this method.

PET scanning.

[0226] The levels of neurotransmitters and receptors for such neurotransmitters in different regions of the brain of animals and humans can be determined using PET scanning. Such procedures are useful to study levels of dopamine and dopamine receptors in healthy and disease animals and humans and thereby study effects of drug treatment of Parkinson's disease. Furthermore this procedure can be used to predict effects in humans from animal studies and are useful for predicting efficacy of drug combinations of the current invention. A commonly used PET tracer for studying dopamine levels in human volunteers, in patients suffering from Parkinson's disease and in animal models of Parkinson's

nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát používán v kombinaci s agonistou receptoru 5-HT_{1A} nebo jeho farmaceuticky přijatelným derivátem. Tedy podle tohoto zpřístupněného vynálezu se COL-144 používá v kombinaci s alnespironem nebo se COL-144 (lasmiditan) používá v kombinaci s alnespironem nebo se COL-144 (lasmiditan) používá v kombinaci s binospironem nebo se COL-144 používá v kombinaci s buspironem nebo se COL-144 používá v kombinaci s gepironem nebo se COL-144 používá v kombinaci s ipsapironem nebo se COL-144 používá v kombinaci s perospironem nebo se COL-144 používá v kombinaci s tandospironem nebo se COL-144 používá v kombinaci s befiradolem nebo se COL-144 používá v kombinaci s repinotanem nebo se COL-144 používá v kombinaci s piklozotanem nebo se COL-144 používá v kombinaci s osemozotanem nebo se COL-144 používá v kombinaci s flesinoxanem nebo se COL-144 používá v kombinaci s flibanserinem nebo se COL-144 používá v kombinaci se sarizotanem nebo se LY573144 používá v kombinaci s alnespironem nebo se LY573144 používá v kombinaci s binospironem nebo se LY573144 používá v kombinaci s buspironem nebo se LY573144 používá v kombinaci s gepironem nebo se COL-144 používá v kombinaci s ipsapironem nebo se LY573144 používá v kombinaci s perospironem nebo se LY573144 používá v kombinaci s tandospironem nebo se LY573144 používá v kombinaci s befiradolem nebo se LY573144 používá v kombinaci s repinotanem nebo se LY573144 používá v kombinaci s piklozotanem nebo se LY573144 používá v kombinaci s osemozotanem nebo se LY573144 používá v kombinaci s flesinoxanem nebo se LY573144 používá v kombinaci s flibanserinem nebo se LY573144 používá v kombinaci se sarizotanem nebo se LY334370 používá v kombinaci s alnespironem nebo se LY334370 používá v kombinaci s binospironem nebo se LY334370 používá v kombinaci s buspironem nebo se LY334370 používá v kombinaci s gepironem nebo se LY334370 používá v kombinaci s ipsapironem nebo se LY334370 používá v kombinaci s perospironem nebo se LY334370 používá v kombinaci s tandospironem nebo se LY334370 používá v kombinaci s befiradolem nebo se LY334370 používá v kombinaci s repinotanem nebo se LY334370 používá v kombinaci s piklozotanem nebo se LY334370 používá v kombinaci s osemozotanem nebo se LY334370 používá v kombinaci s flesinoxanem nebo se LY334370 používá v kombinaci s flibanserinem nebo se LY334370 používá v kombinaci s sarizotanem nebo se LY344864 používá v kombinaci s alnespironem nebo se LY344864 používá v kombinaci s binospironem nebo se LY344864 používá v kombinaci s buspironem

disease is [¹¹C]raclopride. Raclopride is a ligand for the dopamine D₂ and D₃ receptors. Using PET scanning, this tracer allows for a determination of changes in extracellular dopamine levels caused by treatment with drugs and drug combinations.

[0227] The experimental setup testing various doses of buspirone (0.5-20 mg/day i.p.) in combination with various doses of zolmitriptan (0.5-20 mg/day i. p.) shows that buspirone (1 mg/kg/day i.p.) in combination with zolmitriptan (1 mg/kg/day i.p. or 5mg/kg/day) significantly reduces central dopamine levels as determined by this method.

Example III

10 Treatment of individuals suffering from movement disorders

[0228] The following illustrates an example of the use of the compounds of the invention for treatment of patient suffering from LID:

15 A 69 years old woman has been diagnosed with PD 6 years ago and has since then been treated with L-DOPA/carbidopa (300/75 mg given in 3 divided doses). She has started to experience involuntary movements and is diagnosed with L-DOPA induced dyskinesia. The patient is treated with a combination of buspirone (20 mg) and zolmitriptan (2.5 mg) administered orally two times a day. After 8 days of treatment, the symptoms of dyskinesia are assessed by the scales Lang-Fahn Activities of Daily Living Dyskinesia scale, Clinical Global Impression, Unified Parkinson's Disease Rating Scales as well as the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). The patient is continuously
20 administered buspirone and zolmitriptan in the doses mentioned above.

[0229] The following illustrates an example of the use of the compounds of the invention for treatment of patient suffering from neuroleptica induced akathisia:

25 A 28-year-old male with schizophreniform disorder has developed akathisia following 4 days of treatment with haloperidol 10 mg/day. Akathisia is rated as 4 (marked) using the Barnes Akathisia Scale (BAS). The BAS is a validated, clinician-administered scale used to evaluate the severity of drug-induced akathisia. The patient is treated with a combination of buspirone (20 mg) and zolmitriptan (2.5 mg) administered orally two times a day. After 14
30 days of treatment, the BAS score is observed in order to detect changes in the akathisia related symptoms.

[0230] The following illustrates an example of the use of the compounds of the invention for treatment of patient suffering from neuroleptica induced tardive dyskinesia.

35 [0231] A 19 year old woman with a 12 month history of schizophrenia, developed buccolingual masticatory tardive dyskinesia (assessed with the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)) after receiving risperidone 6 mg. The patient is treated with a combination of buspirone (20 mg) and frovatriptan (1 mg) administered orally two times a day. After 3 weeks of treatment improvement in the tardive dyskinesia is assessed.

Example IV

40 Evaluation of 5-HT₁ agonists buspirone and zolmitriptan for treatment of movement disorders associated with Parkinson's disease and LID.

45 [0232] The present study describes the evaluation of zolmitriptan and buspirone in the 6-OHDA rat model as described in Example II.

Test procedure:

50 [0233] Animals: 98 Sprague-Dawley male rat (bred in house, originally from SLAC Laboratory Animal Co. Ltd) at 9-week of age at body weight of 200 to 250 g from Shanghai SLAC Co. Ltd. arrived at the laboratory at least 1 week prior to behavioural testing.

55 [0234] Rats were housed in groups of n=2/cage. Animals had *ad libitum* access to standard rodent chow and water. Animal housing and testing rooms were maintained under controlled environmental conditions and were within close proximity of each other. Animal housing rooms were on a 12-hour light-dark cycle with lights on at 6:00 AM and maintained at 70° F/21 °C (range: 68-72° F/20-22°C) with a humidity range of 20-40%. Testing rooms were maintained at 68-72° F with a humidity range of 20-40%.

nebo se LY344864 používá v kombinaci s gepironem nebo se LY344864 používá v kombinaci s ipsapironem nebo se LY344864 používá v kombinaci s perospironem nebo se LY344864 používá v kombinaci s tandospironem nebo se LY344864 používá v kombinaci s befiradolem nebo se LY344864 používá v kombinaci s repinotanem nebo se LY344864 používá v kombinaci s piklozotanem nebo se LY344864 používá v kombinaci s osemozotanem nebo se LY344864 používá v kombinaci s flesinoxanem nebo se LY344864 používá v kombinaci s flibanserinem nebo se LY344864 používá v kombinaci se sarizotanem nebo jeho farmaceutickým derivátem.

[0098] Ve výhodném provedení tohoto vynálezu se COL-144 používá v kombinaci s buspironem nebo gepironem.

[0099] V ještě více výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu se COL-144 používá v kombinaci s tandospironem.

Poruchy pohybového ústrojí

[0100] Tento vynález se vztahuje ke kompozicím používaným k léčbě poruch pohybového ústrojí, jako jsou například poruchy spojené se změnami nebo narušeními hladinami synaptického dopaminu. Poruchy pohybového ústrojí podle tohoto vynálezu mohou být ze skupiny poruch pohybového ústrojí, kam patří ataxie, akatie, dystonie, esenciální třes, Huntingtonova choroba, myoklonie, Parkinsonova choroba, Rettův syndrom, tardivní dyskineze, Tourettův syndrom, Wilsonova choroba, dyskineze, chorea, Machado-Josephova choroba, syndrom neklidných nohou, křečovitě strnutí, geniospasmus nebo poruchy pohybového ústrojí spojené s těmito onemocněními.

[0101] Poruchy pohybového ústrojí podle tohoto vynálezu mohou být spojeny s užíváním neuroleptických léčiv, idiopatickým onemocněním, geneticky podmíněnými dysfunkcemi, infekcí nebo jinými stavy, které vedou k dysfunkci bazálních ganglií, a/nebo mají za následek změněné hladiny synaptického DA.

[0102] V jednom výhodném provedení tohoto vynálezu je léčba jedné nebo více poruch pohybového ústrojí zvolena pro skupinu, do které patří akatie, tardivní dyskineze, Parkinsonova choroba, poruchy pohybového ústrojí spojené s Parkinsonovou chorobou jako například bradykineze, akineze a dyskineze například dyskineze vyvolaná L-DOPA.

6-OHDA lesion surgery:

[0235] Dopamine (DA)-denervating lesions were performed by unilateral injection of 6-OHDA in the ascending nigrostriatal pathway. Rats were anesthetized with pentobarbital sodium 40mg/kg (i.p.) and positioned in a stereotaxic frame. 6-OHDA was injected into the right ascending DA bundle at the following coordinates (in mm) relative to bregma and dural surface: (1) toothbar position -2.3, A = -4.4, L = 1.2, V = 7.8, (7.5ug 6-OHDA), (2) toothbar position +3.4, A = -4.0, L = 0.8, V = 8.0mm (6ug 6-OHDA). Alternatively only one injection was made with the following coordinates: Tooth bar: -3.3mm, AP: -1.8mm, ML: -2.0mm, DV: -8.6mm (18µg/6µl 6-OHDA). The neurotoxin injections were performed at a rate of 1 µl/min, and the injection cannula was left in place for an additional 2-3 min thereafter.

[0236] After recovery from surgery, rats with nearly complete (>90%) lesions were selected by means of an apomorphine-induced rotation test. I.p. injection of 0.5 mg/kg apomorphine · HCl (Sigma) in saline evoked contralateral turning, which is considered to be the result of de-nervated hypersensitivity of DA receptors in the lesion side. Rotational behaviour in response to DA agonists grossly correlates with the severity of the lesion. Quantification of the rotational response was accomplished in rats by counting the turns in 30 minutes. Rat with rotational score ≥ 6 turns/min were selected for next tests. Animals were then allocated into two well-matched sub-groups (according to the amphetamine rotation) and received daily treatment as described below.

Drugs and treatment regimens

[0237] L-DOPA methyl ester (Sigma, Cat No. D9628 Lot. No.030M1604V) was given at the dose of 6 mg/kg/day, combined with 15 mg/kg/day of benserazide HCl. Chronic treatment with this dose of L-DOPA and benserazide was given for 3 weeks or more to all the rats with good lesions in order to induce a gradual development of dyskinetic-like movements. Thereafter, rats that had not developed dyskinesia were excluded from the study, and the rats with a cumulative AIM score ≥ 28 points over five testing sessions (dyskinesia severity ≥ grade 2 on each axial, limb and orolingual scores) were kept on a drug treatment regimen of at least two injections of L-DOPA/benserazide per week in order to maintain stable AIM scores. The selected rats were allocated groups of 9-12 animals each, which were balanced with the respect to AIM severity. The animals were then treated with the drug and drug combinations as described below.

L-DOPA induced AIMs and drugs screening test

[0238] Rats were tested for AIMs as described above in Example II except that the sum of locomotive (LO) or axial (AX), limb (LI), and orolingual (OL) AIM scores per testing session was used for statistical analyses.

[0239] To determine the effects of specific doses of a combination of buspirone and zolmitriptan the following group setting was used:

Vehicle: (saline, i.p., 30 min before L-DOPA, n=6)
 Buspirone (1 mg/kg, i.p., n=6)
 Zolmitriptan (From Damas-beta, Cat. No. TSP76106 Lot. No. T4903TSP76106, 10 mg/kg, i.p. n=6)
 Zolmitriptan (3 mg/kg, i.p.) + Buspirone (1mg/kg, i.p., n=6)
 Zolmitriptan (10 mg/kg, i.p.) + Buspirone (1 mg/kg, i.p., n=6)

Zolmitriptan is given 35 minutes before L-DOPA while buspirone is given 30 minutes before L-DOPA.

[0240] The results of the drug screening test are presented in Figure 1 and showed that buspirone (1 mg/kg/day i.p.) in combination with zolmitriptan (3mg/kg/day i.p. or 10mg/kg/day) significantly reduced L-DOPA-induced dyskinesia. When given alone zolmitriptan (10mg/kg/day) did not reduce AIM, while buspirone (1 mg/kg/day i.p.) only partly reduced AIM.

Example V

[0241] The present study describes the evaluation of zolmitriptan and buspirone in the 6-OHDA rat model in a study using the rotarod test. Using this study, a treatment with combination of compounds according to the present invention can be evaluated for their sedative effects, and/or their effects on the motor performance compared to sedated rats and to rats which only had saline injections.

Rotarod test

[0242] The rotarod test serves the purpose of detecting potential deleterious effects of the compounds studied on the rats' motor performance and coordination. In brief, the animals (30 SD male rats (180-220g, bred in house, originally

[0103] Parkinsonova choroba je spojena se svalovou ztuhlostí, třesem, nenormálním držetím těla, nenormální chůzí a zpomalením fyzického pohybu (bradykineze) a v extrémních případech ztrátou fyzického pohybu (akineze). PD je způsobena postupnou degenerací a odumíráním dopaminergních neuronů v *substantia nigra pars compacta* a vede k dysfunkční regulaci neurotransmise dopaminu.

[0104] Ve zvláště výhodném provedení tohoto vynálezu je poruchou pohybového ústrojí Parkinsonova choroba nebo související poruchy pohybového ústrojí akineze, dyskineze a bradykineze. Dalším obzvláště výhodným provedením tohoto vynálezu je léčba poruch pohybového ústrojí souvisejících s Parkinsonovou chorobou jako je dyskineze vyvolaná L-DOPA. Třetím obzvláště výhodným provedením tohoto vynálezu je léčba poruch pohybového ústrojí souvisejících s Parkinsonovou chorobou, jako je akineze.

[0105] V jednom výhodném provedení tohoto vynálezu je poruchou pohybového ústrojí tardivní dyskineze.

[0106] V jiném provedení tohoto vynálezu je porucha pohybového ústrojí způsobena nebo souvisí s medikací antipsychotiky, jako je například haloperidol, droperidol, pimozid, trifluoperazin, amisulprid, risperidon, aripiprazol, asenapin a zyklophentixol, antispasmodiky, jako je například fluoxetin, paroxetin, venlafaxin a trazodon, antiemetiky, jako jsou například dopaminové blokátory, například metoklopramid (reglan) a prochlorperazin (kompazin).

[0107] V dalším provedení tohoto vynálezu je porucha pohybového ústrojí způsobena nebo souvisí s vysazením opiátů, barbiturátů, kokainu, benzodiazepinů, alkoholu nebo amfetaminů.

Dávkování

[0108] Kombinace sloučenin a farmaceutických kompozic podle tohoto zpřístupněného vynálezu vyvolává kombinované nebo synergické účinky, které umožňují snížené dávkování agonistů receptorů 5-HT₁ při léčbě poruch pohybového ústrojí. Snížené dávkování dále znamená snížené riziko nežádoucích vedlejších účinků léčby agonisty receptorů 5-HT₁ jako například snížení rizika vzniku serotoninového syndromu.

[0109] Podle tohoto zpřístupněného vynálezu se agonisté receptorů 5-HT₁ podávají osobám, které potřebují léčbu ve farmaceuticky účinných dávkách. Terapeuticky

from SLAC Laboratory Animal Co. Ltd) at 9-week of age) were trained twice a day for a 3-day period. The rats were placed on the accelerating rod apparatus (Shanghai Jiliang, China) at an initial speed of 4 rotations per minute (rpm), with the speed increasing gradually and automatically to 40 rpm over 300s. Each training trial was ended if the animal fell off or grips the device and spun around for two consecutive revolutions. The time that rat stayed on the Rotarod was recorded. The staying duration recorded at last training trial was used as baseline. Rats were grouped according a randomly distribution of baseline.

[0243] For the test session on the fourth day, the rats were evaluated on the Rotarod with the same setting as above at 30 min after dosing. The rats were dosed with drugs as described below. Dosing and Rotarod measurement were conducted by two scientists separately. Pentobarbital (15mg/kg. i.p.) was used as a positive control.

[0244] Group setting for compound tests:

Vehicle: Saline, i.p., 30 min before test, n=10

Positive control: Pentobarbital 15 mg/kg, i.p. 30 min before test, n=10

[0245] Combination:

Zolmitriptan 3 mg/kg, i.p. 5min before buspirone

Buspirone 1 mg/kg, i.p. 30min before test, n=10

[0246] Statistical analysis: The rotarod performance is expressed as total number of seconds spent on the accelerating rod. The data were analyzed using One-Way ANOVA and the Tukey post-hoc test.

Result:

[0247] See Figure 2.

[0248] Buspirone (1 mg/kg/day i.p.) in combination with zolmitriptan (3mg/kg/day i.p.) had no statistically significant effects on performance in the rotarod model compared to rats injected with vehicle only, showing that motor performance and coordination is not significantly reduced in rats after administration of the compounds. In comparison pentobarbital significantly reduced time spent on the rotarod.

Example VI

[0249] The present study describes the evaluation of zolmitriptan and buspirone in the 6-OHDA rat model. Using this study, a treatment with combination of compounds according to the present invention can be evaluated for their sedative effects, and/or their effects on the motor performance compared to sedated rats and to rats which only had saline injections.

Open field test

[0250] The open field test was used to determine the effects of drug on locomotor activity. Rats were put in open-field chambers (dimensions 40cm × 40cm × 40cm) 30 minutes after dosing. After a 15 minutes habituation, locomotion were recorded and analysed by Ethovision Video Tracking Software (Noldus Information Technology, Netherlands) for 60 minutes. All locomotor activities were done during dark phase and to eliminate olfactory cues, the arena was thoroughly cleaned with 70%v/v ethanol between each test.

[0251] Group setting for compound tests:

Vehicle: Saline, i.p., 30 min before test, n=10

Positive control: Pentobarbital 15 mg/kg, i.p. 30 min before test, n=10

[0252] Combination:

Zolmitriptan 3 mg/kg, i.p. 5min before buspirone

Buspirone 1 mg/kg, i.p. 30min before test, n=10

[0253] Statistical analysis: The total locomotor activity is expressed as total moved distance (cm) and average velocity (cm/s) during 60 minutes. The data were analysed using One-Way ANOVA and the Tukey post-hoc test. The locomotor activity in six time point is expressed as moved distance (cm) and average velocity (cm/s) every 10 minutes. The data were analysed using One-Way ANOVA and the Tukey post-hoc test in each time point.

účinné množství sloučeniny podle tohoto vynálezu znamená množství dostatečné pro léčbu, zmírnění, prevenci, snížení rizika, úlevu od nebo částečné zpomalení klinických projevů daného onemocnění nebo poruchy pohybového ústrojí a jejich komplikací. Množství, které je efektivní pro konkrétní léčebný účel, bude záviset na závažnosti a druhu poruchy pohybového ústrojí a také na hmotnosti a obecném stavu subjektu. Agonisty receptorů 5-HT1 lze podávat jednou nebo několikrát denně jako například jednou až 4krát denně, jako například jednou až 3krát denně, jako například jednou až 2krát denně, přičemž se upřednostňuje podávání jednou až 3krát za den.

[0110] V jednom provedení podle tohoto zpřístupněného vynálezu je sloučenina buď a) kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonistou receptoru 5-HT1 F, nebo b) selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo c) selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F a podává se v dávkách 0,5 mg/den až 100 mg/den jako například 0,5 mg/den až 1 mg/den jako například 1 mg/den až 2 mg/den jako například 2 mg/den až 5 mg/den nebo jako například 5 mg/den až 10 mg/den nebo jako například 5 mg/den až 10 mg/den nebo jako například 10 mg/den až 20 mg/den nebo jako například 20 mg/den až 30 mg/den nebo jako například 30 mg/den až 40 mg/den nebo jako například 40 mg/den až 50 mg/den nebo jako například 40 mg/den až 60 mg/den nebo jako například 60 mg/den až 70 mg/den nebo jako například 70 mg/den až 80 mg/den nebo jako například 80 mg/den až 90 mg/den nebo jako například 90 mg/den až 95 mg/den nebo jako například 95 mg/den až 98 mg/den nebo jako například 98 mg/den až 100 mg/den.

[0111] V dalším provedení podle tohoto zpřístupněného vynálezu je sloučenina buď a) kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonistou receptoru 5-HT1 F, nebo b) selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo c) selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F a podává se v dávkách 0,5 mg/den až 200 mg/den jako například v rozmezí 0,5 mg/den až 60 mg/den jako například 0,05 mg/den až 0,1 mg/den nebo například 0,1 až 0,5 mg/den nebo například v rozmezí od 0,5 mg/den do 60 mg/den jako například v rozmezí od 0,5 do 30 mg/den jako například 0,5 až 5 mg/den nebo například 5 mg/den až 10 mg/den nebo například 10 mg/den až 15 mg/den nebo například 15 mg/den až 30 mg/den.

[0112] Ve výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu je sloučenina buď a) kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonistou 5-HT1 F, nebo b) selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo c) selektivním agonistou

Result:

[0254] See Figure 3.

[0255] A treatment with buspirone (1 mg/kg/day i.p.) in combination with zolmitriptan (3mg/kg/day i.p.) had no statistically significant effects on performance in the open field test compared to rats injected with vehicle only as measured during the 30 minutes observation period. Pentobarbital significantly reduced motor performance during the total observation period.

Example VII

L-DOPA induced AIMs and drugs screening test

[0256] Rats were tested for AIMs as described above in Example II except that the sum of locomotive (LO) oraxial (AX), limb (LI), and orolingual (OL) AIM scores per testing session was used for statistical analyses. To determine the effects of specific doses of a combination of buspirone and zolmitriptan the following group setting was used:

Vehicle: (saline, i.p., 30 min before L-DOPA, n=6)
 Buspirone (0.5 mg/kg, intra peritoneally (i.p.), n=6)
 Buspirone (0.5 mg/kg i.p.) + Zolmitriptan (From Damas-beta, Cat. No. TSP76106 Lot. No. T4903TSP76106, 3 mg/kg i.p.)
 Buspirone (0.5 mg/kg i.p.) + Zolmitriptan (10 mg/kg i.p.)
 Buspirone (1 mg/kg i.p.) + Zolmitriptan (10 mg/kg i.p.)

Zolmitriptan was given 35 minutes before L-DOPA while buspirone was given 30 minutes before L-DOPA.

[0257] The results of the drug screening test are presented in Figure 4 and showed that buspirone (0.5 mg/kg i.p.) in combination with zolmitriptan (3mg/kg i.p. or 10mg/kg i.p.) or buspirone (1.0 mg/kg i.p.) in combination with zolmitriptan (10mg/kg i.p.) significantly reduced L-DOPA-induced dyskinesia. When given alone buspirone (0.5 mg/kg i.p.) only partly reduced AIM.

Example VIII

Forepaw adjusting steps (FAS)

[0258] The FAS test (Schallert et al., 1992, Olsson et al., J Neurosci; 15:3863-75, 1995) has been extensively utilized as a measure of forelimb akinesia, demonstrating sensitivity to DA loss and reversal of deficit by DA replacement therapy.

Test procedure:

[0259] Animals: 60 Sprague-Dawley male rats (290 g-340 g, bought from SLAC Laboratory Animal Co. Ltd at an age of 8-10 weeks). Rats were housed in groups of n=2/cage. Animals had *ad libitum* access to standard rodent chow and water. Animal housing and testing rooms were maintained under controlled environmental conditions and were within close proximity of each other. Animal housing rooms were on a 12-hour light-dark cycle with lights on at 6:00 AM and maintained at 70° F/21 °C (range: 68-72° F/20-22°C) with a humidity range of 20-40%. Testing rooms were maintained at 68-72° F with a humidity range of 20-40%.

6-OHDA lesion surgery:

[0260] Dopamine (DA)-denervating lesions were performed by unilateral injection of 6-OHDA in the median forebrain bundle containing the ascending nigrostriatal pathway. Rats were anesthetized with pentobarbital sodium 40mg/kg (i.p.) and positioned in a stereotactic frame. 6-OHDA was injected at the following coordinates (in mm) relative to bregma and dural surface: Tooth bar: -3.3mm, AP: -1.8mm, ML: -2.0mm, DV: - 8.6mm (18µg/6µl 6-OHDA). The neurotoxin injections were performed at a rate of 0.5µl/min, and the injection cannula was left in place for an additional 2-3 min thereafter.

[0261] After recovery from surgery, rats with nearly complete (>90%) lesions were selected by means of an apomorphine-induced rotation test. I.p. injection of 0.5 mg/kg apomorphine-HCl (Sigma) in saline evoked contralateral turning, which is considered to be the result of hypersensitivity of DA receptors in the lesion side. Rotational behaviour in response to DA agonists grossly correlates with the severity of the lesion. Quantification of the rotational response was accomplished in rats by counting the turns in 30 minutes. Rats with rotational counts ≥180turns in 30 minutes were elected for next

receptoru 5-HT1 F a podává se v dávkách 0,5 mg/den až 200 mg/den, přednostně v dávkách 0,5 mg/den až 60 mg/den a ještě lépe v dávkách 0,5 mg/den až 10 mg/den.

[0113] V ještě více výhodném provedení tohoto vynálezu je zolmitriptan podáván v dávkách 0,5 mg/den až 30 mg/den a ještě lépe v dávkách 0,5 mg/den až 10 mg/den.

[0114] V jednom provedení tohoto vynálezu se podává jednorázová dávka sloučeniny, která je buď a) kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonistou receptoru 5-HT1 F, nebo b) selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo c) selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F, a může obsahovat 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti až 100 mg/ kg tělesné hmotnosti například v rozmezí 0,05 mg/ kg tělesné hmotnosti až 20 mg/ kg tělesné hmotnosti jako například 0,05 mg/ kg tělesné hmotnosti až 0,1 mg/ kg tělesné hmotnosti jako například 0,1 až 0,5 mg/ kg tělesné hmotnosti jako například v rozmezí 0,5 mg/ kg tělesné hmotnosti až 10 mg/ kg tělesné hmotnosti jako například 0,5 mg/ kg tělesné hmotnosti až 1 mg/ kg tělesné hmotnosti jako například 1 mg/ kg tělesné hmotnosti až 2 mg/ kg tělesné hmotnosti jako například 2 mg/ kg tělesné hmotnosti až 5 mg/ kg tělesné hmotnosti jako například 5 mg/ kg tělesné hmotnosti až 10 mg/ kg tělesné hmotnosti.

[0115] Ve výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu je jednorázová dávka sloučeniny, která je buď a) kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonistou receptoru 5-HT1 F, nebo b) selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo c) selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F v rozmezí 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

[0116] Podle tohoto vynálezu může mít sloučenina, která je kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonistou receptoru 5-HT1 F, rozdílnou afinitu, a/nebo účinnost aktivace receptoru pro různé receptory 5-HT1. Tedy při užívání určitých dávek těchto sloučenin může být možné stimulovat receptory 5-HT1 v rozdílné míře díky efektivnější aktivaci jednoho druhu receptoru 5-HT1 než jiného druhu receptoru 5-HT1. Například určité dávky sloučenin mohou spustit odpověď pouze jednoho receptoru 5-HT1 nebo určité dávky sloučenin mohou spustit mírnou odpověď receptorů 5-HT, zatímco jiný druh receptoru 5-HT1 je spuštěn tak, aby došlo k úplné odpovědi nebo minimální odpovědi. Jedním ze způsobů měření rozsahu aktivace receptoru je měřit odpověď na určitou dávku a porovnat ji s úplnou odpovědí (Emax).

[0117] V jednom provedení tohoto zpřístupněného vynálezu se sloučenina užívá v

tests. Animals were then allocated into two well-matched sub-groups (according to the apomorphine rotation) and received daily treatment with L-DOPA.

Drugs and treatment regimens

[0262] The 6-OHDA unilateral lesion model rats (600 g-630 g, 25-week of age, husbandried in house) were used in the study.

[0263] Initially baseline was established by the following procedure. All the test animals were habituated by the experimenter to grip. The rat was trained to run spontaneously up the ramp to the home cage with its ungripped paw. Adjusting steps of each rat were consisted of moving in two directions (forehand and backhand).

[0264] Each baseline adjusting step test consisted of two subtests of the day and the mean of the two subtests were calculated as baseline.

[0265] Forty animals, which had the baseline test in the model, were used in the combination study with zolmitriptan (Damas-beta, Cat No. TSP76106, Lot. No. T4903TSP76106), buspirone (Sigma, Cat. No. B7148, Lot. No. 042K1763Z) and L-DOPA (Sigma, Cat No.D9628, Lot. No. 030M1604V. L-DOPA and benzerazide was dissolved in saline (vehicle 1) while buspirone and zolmitriptan were dissolved in 10% tween-80 (vehicle 2).

[0266] Group setting for compound tests:

1) Vehicle 1 (saline) with 15 mg/kg benzerazide HCl (s.c. 60 min pretest) + Vehicle 2 (10% tween-80, i.p., 30 min pretest) + Vehicle 2 (10% tween-80, i.p., 30 min pretest, n=14).

2) L-DOPA 3mg/kg with 15mg/kg benzerazide HCl (s.c.60 min pretest,) + Vehicle 2 (10% tween-80, i.p., 30 min pretest) + Vehicle 2 (10% tween-80, i.p., 30 min pretest, n=14).

3) L-DOPA 3mg/kg with 15mg/kg benzerazide (s.c.60 min pretest) + 0.5 mg/kg buspirone (i.p.,30 min pretest) + 10 mg/kg zolmitriptan (i.p., 30 min pretest, n=14)

[0267] The test rats were allocated randomly to 3 groups, which were balanced with the respect to the baseline test.

[0268] All the test animals were habituated by the experimenter to grip. The rat was trained to run spontaneously up the ramp to the home cage with its ungripped paw.

[0269] Adjusting steps of each rat were consisted of moving in two directions (forehand and backhand).

[0270] Each baseline adjusting step test consisted of two subtests of the day and the mean of the two subtests were calculated as baseline.

[0271] Data was presented as percentage of adjusting step of impaired paw to intact paw. This calculation indicates the degree of forepaw disability.

[0272] It was found that acute treatment of 3 mg/kg L-DOPA (with 15 mg/kg benzerazide) alleviated 6-OHDA induced akinesia by increasing the forelimb use. An acute co-administration of buspirone (0.5 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg) did not change the effect of L-DOPA (3 mg/kg with 15mg/kg benzerazide) on 6-OHDA induced akinesia.

The average percentage of adjusting steps in each groups were calculated as: Vehicle: 64.4%

L-DOPA (3 mg/kg with 15mg/kg benzerazide): 77.8%

L-DOPA (3 mg/kg with 15mg/kg benzerazide) plus buspirone (0.5 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg): 77.9%

[0273] To study the effects of a combination of buspirone (0.5 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg) without co-administration of L-DOPA the following groups were examined:

1) Vehicle 1 with 15mg/kg benzerazide HCl (s.c., 60 min pretest) + Vehicle 2, (i.p., 30 min pretest) +Vehicle 2 (i.p., 30 min pretest, n=10).

2) 3 mg/kg L-DOPA with 15 mg/kg benzerazide HCl (s.c., 60 min pretest) + Vehicle 2 (i.p., 30 min pretest) + Vehicle 2 (30 min pretest, n=10).

3) Vehicle 1 with 15mg/kg benzerazide (s.c.60 min pretest) + 0.5mg/kg buspirone (i.p., 30 min pretest) + 10mg/kg zolmitriptan (i.p.,30 min pretest, n=10).

[0274] It was found that 3 mg/kg L-DOPA with 15 mg/kg benzerazide HCl significantly increase the forelimb use. The effect of buspirone (0.5mg/kg) + zolmitriptan (10mg/kg) on forelimb use was not significantly different from L-DOPA.

The average percentage of adjusting steps in each groups were calculated as: Vehicle: 69.5%

L-DOPA (3 mg/kg with 15mg/kg benzerazide): 77.7%

Buspirone (0.5 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg): 82.0%

dávkách, přičemž dávka zprostředkovává aktivaci receptoru 5-HT1 D, která je vyšší než aktivace receptoru 5-HT1 B. Tedy měřená odpověď receptoru 5-HT1 B v porovnání s receptorem 5-HT1 D může být v rozmezí 1 % až 99 % odpovědi receptoru 5-HT1 D jako například v rozmezí od 1 % do 15 % jako například od 1 % do 10 % nebo jako například od 10 % do 15 % nebo například v rozmezí od 15 % do 35 %, jako například 15 % až 25 %, nebo například 25 % až 35 % nebo například v rozmezí od 35 % do 55 %, jako například 35 % až 45 % nebo jako například 45 % až 55 %, nebo například v rozmezí od 55 % do 75 %, například 55 % až 65 %, nebo například 65 % až 75 % nebo například v rozmezí od 95 % do 99 %, například 95 % až 97 %, nebo například 97 % až 98 % nebo například 98 % až 99 %.

[0118] Tento zpřístupněný vynález se týká dávkování agonistů receptoru 5-HT1 A, kteří jsou podáváni v dávkách od 0,5 mg/den do 100 mg/den jako například 0,5 mg/den až 1 mg/den jako například 1 mg/den až 2 mg/den jako například 2 mg/den až 5 mg/den nebo například 5 mg/den až 10 mg/den nebo například 5 mg/den až 10 mg/den nebo například 10 mg/den až 20 mg/den nebo například 20 mg/den až 30 mg/den nebo například 30 mg/den až 40 mg/den nebo například 40 mg/den až 50 mg/den nebo například 40 mg/den až 60 mg/den nebo například 60 mg/den až 70 mg/den nebo například 70 mg/den až 80 mg/den nebo například 80 mg/den až 90 mg/den nebo například 90 mg/den až 95 mg/den nebo například 95 mg/den až 98 mg/den nebo například 98 mg/den až 100 mg/den.

[0119] Agonista receptoru 5-HT1 A může být podle tohoto vynálezu podáván v dávkách v rozmezí od 0,05 mg/den do 500 mg/den jako například 0,05 mg/den až 0,1 mg/den jako například 0,1 mg/den až 0,5 mg/den, přednostně v rozmezí od 0,5 mg/den do 100 mg/den a dokonce ještě lépe v rozmezí od 0,5 mg/den do 30 mg/den jako například 0,5 mg/den až 1 mg/den nebo jako například 1 mg/den až 2 mg/den nebo jako například 2 mg/den až 5 mg/den nebo jako například 5 mg/den až 10 mg/den nebo jako například 10 mg/den až 15 mg/den nebo jako například 15 mg/den až 20 mg/den nebo jako například 20 mg/den až 30 mg/den.

[0120] Ve výhodném provedení tohoto vynálezu je jednorázová dávka agonisty receptoru 5-HT1A v rozmezí od 0,5 do 100 mg/den a dokonce ještě více výhodné jsou dávky 0,5 až 30 mg/den.

[0121] Ve výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu se agonista receptoru 5-HT1 A podává v dávkách 0,5 mg/den až 100 mg/den a sloučenina je kombinovaným agonistou dvou nebo více receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F

[0275] The results show that a combination of buspirone and zolmitriptan in doses that are able to reduce abnormal involuntary movements in a rat model of L-DOPA induced dyskinesia do not impair the effects of L-DOPA on akinesia.

[0276] This further demonstrates that a combination of buspirone and zolmitriptan could reduce L-DOPA induced dyskinesia in patients suffering from Parkinson's disease without affecting the beneficial effects of L-DOPA. Furthermore that data demonstrate that combination of buspirone and zolmitriptan alone has a beneficial effect on symptoms of Parkinson's disease.

Example IX

Effects of compounds in rat model of tardive dyskinesia

[0277] Zolmitriptan given in combination with buspirone, was evaluated for possible activity against reserpine-induced tardive dyskinesia in mice. Reserpine at 1 mg/kg was injected subcutaneously (s.c.) to induce tardive dyskinesia on days 1 and 3. Combinations of zolmitriptan with buspirone were given intraperitoneally (i.p.) 24 hours following the 2nd reserpine injection. VCM (vacuous chewing movements) were measured for 10 minutes, 1 hour after the 2nd injection of test compounds on day 4. Buspirone and zolmitriptan dissolved/suspended in 20% Tween 20/0.9% NaCl were administered intraperitoneally with a dosing volume of 10 mL/kg. All the test substances were prepared freshly before use.

[0278] Male ICR mice weighing 36 ± 2 g were obtained from BioLasco Taiwan, a Charles River Laboratories Technology Licensee. The animals were housed in animal cages with a space allocation of 29 x 18 x 13 cm for 5 mice. All animals were maintained in a hygienic environment under controlled temperature (20°C - 24°C), humidity (50% - 80%) with 12 hours light/dark cycles for at least three days prior to use in Ricerca Taiwan, Ltd. laboratory. Free access to standard lab chow [MF-18 (Oriental Yeast Co., Ltd., Japan)] and tap water was granted. All aspects of this work including housing, experimentation and disposal of animals were performed in general accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Washington, D. C., 1996).

[0279] Groups of 10 male ICR mice weighing 36 ± 2 g (at arrival) were used. All animals were challenged with 1st dose of reserpine (1 mg/kg s.c.) on day 1, followed by 2nd dosing of reserpine separated by 48 hours on day 3 to induce tardive dyskinesia. Vehicle and test articles were injected intraperitoneally 24 hours post the 2nd challenge of reserpine on day 4. One hour after dosing of the 2nd article, behavioural observations were carried out for vacuous chewing movements.

[0280] For the behavioral assessment, animals were individually placed in a plexiglass cage (13 cm x 23 cm x 13 cm). Mirrors were placed under the floor of the cage to permit observation of oral movements when the animals faced away from the observer. After a 5 min period of habituation, the occurrence of vacuous chewing movements (VCM) was counted for a further 10 min period. VCM were referred to as single mouth openings in the vertical plane not directed toward physical material. If VCM occurred during a period of grooming, they were not taken into account.

[0281] The total number of VCM each group was recorded and the mean $\pm$ SEM for each group was determined. One-way ANOVA followed by Dunnett's test was applied for comparison between vehicle control and treated groups. Differences are considered significant at $P < 0.05$ (*).

[0282] The number of VCM's for the different test groups were (mean $\pm$ SEM):

Vehicle (36.7 ± 6.7);
Buspirone (3 mg/kg i.p.) plus zolmitriptan (30 mg/kg i.p.): (7.3 ± 4.6)*.

[0283] In conclusion it was found that buspirone in combination with zolmitriptan significantly reduce reserpine induced tardive dyskinesia in mice.

Items

[0284] The following items additionally serve to describe the present invention:

1. A pharmaceutical composition comprising at least one compound, wherein said compound is either an agonist of two or more of the serotonin receptors selected from the group of

- 5-HT1 B
- 5-HT1 D
- 5-HT1 F

receptors, or a selective agonist of the 5-HT1 D receptor, or a selective agonist of the 5-HT1 F receptor, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and wherein said composition further comprises a 5-HT1 A agonist

nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F a podává se v dávkách 0,1 mg/den až 60 mg/den, nebo ještě lépe se agonista receptoru 5-HT1 A podává v dávkách 0,5 mg/den až 30 mg/den a sloučenina je kombinovaným agonistou dvou nebo více receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F a podává se v dávkách 0,1 mg/den až 10 mg/den.

[0122] V ještě více výhodném provedení tohoto vynálezu se buspiron podává v dávkách 0,5 mg/den až 100 mg/den a zolmitriptan se podává v dávkách 0,5 mg/den až 60 mg/den a ještě lépe se buspiron podává v dávkách 0,5 až 30 mg/den a zolmitriptan se podává v dávkách 0,5 až 10 mg/den.

[0123] V jednom provedení tohoto vynálezu může být jednorázová dávka agonisty receptoru 5-HT1 A v rozmezí od 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti do 100 mg/ kg tělesné hmotnosti, například v rozmezí od 0,05 mg/ kg tělesné hmotnosti do 20 mg/ kg tělesné hmotnosti například od 0,05 mg/ kg tělesné hmotnosti do 0,1 mg/ kg tělesné hmotnosti, nebo například 0,1 až 0,5 mg/ kg tělesné hmotnosti, například v rozmezí od 0,5 mg/ kg tělesné hmotnosti do 10 mg/ kg tělesné hmotnosti, například 0,5 mg/ kg tělesné hmotnosti až 1 mg/ kg tělesné hmotnosti například 1 mg/ kg tělesné hmotnosti až 2 mg/ kg tělesné hmotnosti například 2 mg/ kg tělesné hmotnosti až 5 mg/ kg tělesné hmotnosti, nebo například od 5 mg/ kg tělesné hmotnosti do 10 mg/ kg tělesné hmotnosti.

[0124] Ve výhodném provedení je jednorázová dávka agonisty receptoru 5-HT1 A v rozmezí od 0,05 mg/ kg tělesné hmotnosti do 10 mg/ kg tělesné hmotnosti.

Druhé účinné složky

[0125] Sloučeniny nebo farmaceutické kompozice pro použití podle tohoto vynálezu mohou být kombinací nebo mohou obsahovat jednu nebo více druhých účinných složek, které jsou chápány jaké další léčebné sloučeniny nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty. V jednom obzvláště výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu se agonista receptoru 5-HT1 A, jak je uvedeno v tomto dokumentu, považuje za druhou účinnou složku.

[0126] Druhá účinná složka podle tohoto vynálezu může být tvořena jednou nebo více látkami zvolenými ze skupiny obsahující látky zvyšujících koncentraci dopaminu v synaptické šterbině, dopamin, L-DOPA nebo agonisté dopaminového receptoru

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for treatment, prevention or alleviation of movement disorders.

2. The pharmaceutical composition according to item 1 wherein the compound is an agonist of the 5-HT1 B receptor and 5-HT1 D receptor or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

3. The pharmaceutical composition according to the previous items, wherein the compound is a selective agonist of the 5-HT1 D receptor, or a selective agonist of the 5-HT1 F receptor, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

4. The pharmaceutical composition according to the previous items, wherein the compound is an agonist of the 5-HT1 B receptor, the 5-HT1 D receptor and the 5-HT1 F receptor, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

5. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the compound has higher affinity and/or receptor activation efficacy of the 5-HT1 D receptor compared to the 5-HT1 B receptor.

6. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the compound has higher affinity and/or receptor activation efficacy for the 5-HT1 D receptor compared to the 5-HT1 B and 5-HT1 F receptors.

7. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the compound is selected from the group of sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan and eletriptan or pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

8. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the compound is COL-144, LY334370, LY344864, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

9. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the compound is administered in doses of 0.05-200 mg/day.

10. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the compound is administered in doses of 0.5-60 mg/day, such as in doses of 0.5 - 10 mg/day.

11. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the compound is administered in single doses of 0.05-100 mg/kg bodyweight.

12. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the 5-HT1A agonist is selected from the group of alnespirone, binspirone, buspirone, gepirone, ipsapirone, perospirone, tandospirone, befiradol, repnotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin and sarizotan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

13. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the 5-HT1A agonist is tandospirone, gepirone or buspirone or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

14. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein compound is selected from the group of zolmitriptan and frovatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and the 5-HT1 A receptor agonist is selected from buspirone, tandospirone or gepirone or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

15. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the compound is zolmitriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and the 5-HT1 A agonist is buspirone or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

16. The pharmaceutical composition according to previous items wherein the 5-HT1A agonist is administered in doses of 0.05-500 mg/day.

17. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the 5-HT1A agonist is administered in doses of 0.5-100 mg/day, such as in doses of 0.5 -30 mg/day.

18. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the 5-HT1A agonist is administered

nebo jejich deriváty. Podle tohoto vynálezu tedy druhé účinné složky zahrnují agonisty dopaminového (DA) receptoru jako jsou například bromokriptin, pergolid, pramipexol, ropinirol, piribedil, kabergolin, apomorfin, lisurid a jejich deriváty.

[0127] Druhá účinná složka může být dále zvolena ze skupiny sloučenin, které zmírňují příznaky PD nebo které se používají k léčbě PD, jako například periferní inhibitory přeměny L-DOPA nebo (jiných prekurzorů dopaminu) na dopamin, například inhibitory dekarboxylázy jako jsou carbidopa nebo benserazid, nebo antagonisté NMDA, jako například amatidin (Symmetrel), inhibitory transferázy katechol-O-methylu (COMT), jako například tolkapon a entakapon, inhibitory MAO-B, jako například selegilin a rasagilin, modulátory serotoninového receptoru, agonisté receptorů opiátu kappa, jako například TRK-820 ((E)-N-[17-cyklopropylmethyl)-4, 5 α -epoxy-3, 14-dihydroxymorfinan-6 β -yl]-3-(furan-3-yl)-N-methylprop-2-enamid monohydrochlorid), modulátory GABA, modulátory neuronových draslíkových kanálů, jako jsou flupirtin a retigabin, a modulátory glutamátového receptoru.

[0128] Ve výhodném provedení tohoto vynálezu je druhou účinnou složkou prekurzor dopaminu jako například L-DOPA nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát. Tedy v jednom výhodném provedení se L-DOPA používá v kombinaci s kombinovaným agonistou receptorů 5-HT1 B a 5-HT1 D zvoleným ze skupiny obsahující zolmitriptan a frovatriptan nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, a agonistou receptoru 5-HT1 A zvoleným ze skupiny obsahující bupiron, tandospiron nebo gepiron nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty. Ještě více se preferuje použití L-DOPA v kombinaci s zolmitriptanem a bupironem nebo jejich farmaceuticky přijatelnými deriváty.

[0129] V jednom provedení tohoto vynálezu mohou být sloučeniny nebo farmaceutické kompozice kombinovány se dvěma nebo více druhými účinnými složkami. Těmito druhými účinnými složkami mohou být L-DOPA v kombinaci s inhibitorem dekarboxylázy. V jednom z provedení tohoto vynálezu tedy dvě nebo více druhých účinných složek zahrnují L-DOPA a carbidopa nebo L-DOPA a benserazid.

[0130] V jiném provedení jsou těmito druhými účinnými složkami L-DOPA v kombinaci s inhibitorem COMT, přičemž inhibitorem COMT může být tolkapon nebo entakapon.

[0131] Druhé účinné složky podle tohoto vynálezu mohou patřit do skupiny se

in doses of 0.5-100 mg/day and the compound is administered in doses of 0.5-60 mg/day, such as wherein the 5-HT1A agonist is administered in doses of 0.5-30 mg/day and the compound is administered in doses of 0.5-10 mg/day.

5 19. The pharmaceutical composition according to previous items wherein the 5-HT1A agonist is administered in single doses of 0.05-100 mg/kg bodyweight.

20. The pharmaceutical composition according to the previous items further comprising one or more second active ingredients.

10 21. The pharmaceutical composition according to the previous items further comprising one or more second active ingredients selected from the group of agents increasing the dopamine concentration in the synaptic cleft, dopamine, L-DOPA or dopamine receptor agonists or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

15 22. The pharmaceutical composition according to the previous items further comprising one or more second active ingredients selected from the group of agents which ameliorate symptoms of Parkinson's disease or which are used for treatment of Parkinson's disease.

20 23. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the compound is zolmitriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and the 5-HT1 A agonist is bupiron or a pharmaceutically acceptable derivative thereof further comprising L-DOPA or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

24. The pharmaceutical composition according to the previous items further comprising two or more second active ingredients wherein one is L-DOPA and the other is a decarboxylase inhibitor, such as carbidopa or benserazide.

25 25. The pharmaceutical composition according to item 24 wherein the decarboxylase inhibitor is carbidopa or benserazide.

26. The pharmaceutical composition according to the previous items further comprising two or more second active ingredients wherein one is L-DOPA and the other is a COMT inhibitor.

30 27. The pharmaceutical composition according to item 26 wherein the COMT inhibitor is tolcapone, or entacapone.

28. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the movement disorder is a movement disorder associated with altered synaptic dopamine levels.

35 29. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the movement disorder is one or more disorders selected from group of tardive dyskinesia, akathisia, Parkinson's disease, movement disorders associated with Parkinson's disease, such as bradykinesia, akinesia and dyskinesia such as L-DOPA induced dyskinesia..

40 30. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the movement disorder is one or more disorders selected from the group of Parkinson's disease, movement disorders associated with Parkinson's disease, such as akinesia, and bradykinesia and dyskinesia such as L-DOPA induced dyskinesia.

45 31. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the movement disorder is dyskinesia associated with Parkinson's disease, such as L-DOPA induced dyskinesia.

32. The pharmaceutical composition according to the previous items wherein the movement disorder is tardive dyskinesia.

50 33. The pharmaceutical composition according to the previous items formulated for parenteral administration.

34. The pharmaceutical composition according to the previous items formulated for enteral administration such as oral administration.

55 35. The pharmaceutical composition according to the previous items formulated for crossing the blood-brain barrier.

36. A compound for treatment, prevention or alleviation of movement disorders, wherein said compound is as defined in any of the items 1 to 35.

stejným složením jako je například složení L-DOPA/benserazid sinemetu, parcopy, madoparu nebo složení inhibitoru L-DOPA/COMT, jako je například stalevo.

Způsoby léčby

[0132] Tento zpřístupněný vynález poskytuje způsoby léčby, prevence nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí, jak je uvedeno v tomto dokumentu. Tyto způsoby podle tohoto vynálezu zahrnují jeden nebo více kroků spočívajících v podávání účinného množství farmaceutické kompozice nebo sloučeniny podle tohoto zpřístupněného vynálezu osobě, která jej potřebuje. Tyto kroky podávání mohou být provedeny současně, postupně nebo odděleně.

[0133] Ve výhodném způsobu podle tohoto zpřístupněného vynálezu obsahuje sloučenina nebo farmaceutická kompozice zolmitriptan, frovatriptan, eletriptan nebo COL144 nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát, v ještě více výhodném případě sloučenina nebo farmaceutická kompozice zahrnuje zolmitriptan nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.

[0134] Způsoby léčby podle tohoto zpřístupněného vynálezu mohou dále zahrnovat jeden nebo více kroků spočívajících v podávání jedné nebo více druhých účinných složek, jak je definováno v tomto dokumentu.

[0135] V jednom konkrétním provedení tohoto zpřístupněného vynálezu se farmaceutická kompozice nebo sloučenina, jak je definovaná v tomto dokumentu, podává současně, postupně nebo odděleně v kombinaci s účinným množstvím agonisty receptoru 5-HT₁ A.

[0136] Ve výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu se farmaceutická kompozice nebo sloučenina, jak je definovaná v tomto dokumentu, podává současně, postupně nebo odděleně v kombinaci s účinným množstvím agonisty receptoru a 5-HT₁ A zvolenými ze skupiny obsahující alnespiron, binospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron, perospiron, tandospiron, befiradol, repinotan, piklozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserín a sarizotan nebo jejich derivátů.

[0137] V ještě více výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu se buspiron, tandospiron nebo gepiron nebo jejich deriváty používají jako způsob léčby.

[0138] V nejvíce výhodném provedení tohoto vynálezu je agonistou receptoru 5-HT₁ A buspiron nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.

[0139] Tedy u nejvíce výhodného způsobu podle tohoto zpřístupněného vynálezu

37. A method for treatment, prevention or alleviation of movement disorders comprising one or more steps of administration of an effective amount of a pharmaceutical composition or a compound as defined in any of the items 1 to 35 to an individual in need thereof.

5 38. The method according to item 37 wherein the compound as defined in any of the items 1 to 35 is administered in doses of 0.05 mg/day to 200 mg/day.

39. The method according to items 37 to 38 wherein the compound as defined in any of the items 1 to 35 is administered in doses of 0.5 mg/day to 60 mg/day, such as in doses of 0.5 mg/day to 10 mg/day.

10 40. The method according to items 37 to 39 further comprising a step of simultaneous, sequential or separate administration of a effective amount of one or more second active ingredients.

15 41. The method according to items 37 to 39 wherein the compound as defined in items 1 to 35 is administered simultaneously, sequentially or separately in combination with an effective amount of a 5-HT_{1A} agonist.

42. The method according to items 37 to 41 wherein the compound as defined in items 1 to 35 is administered simultaneously, sequentially or separately in combination with an effective amount of a 5-HT_{1A} agonist selected from the group of alnespiron, binospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron, perospiron, tandospiron, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserín and sarizotan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

20 43. The method according to items 40 to 42 wherein the 5-HT_{1A} agonist is selected from buspiron, gepiron or tandospiron or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

25 44. The method according to items 40 to 43 wherein the 5-HT₁ A agonist is administered in doses of 0.05 mg/day to 500mg/day.

30 45. The method according to items 40 to 44 wherein the 5-HT_{1A} agonist is administered in doses of 0.5 mg/day to 100mg/day, such as in doses of 0.5 mg/day to 30 mg/day.

35 46. The method according to items 35 to 45, wherein the pharmaceutical composition or compound as defined in items 1 to 35 is administered simultaneously, sequentially or separately in combination with one or more second active ingredients selected from the group of agents increasing the dopamine concentration in the synaptic cleft, dopamine, L-DOPA or dopamine receptor agonists or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

47. A kit of parts comprising the pharmaceutical composition or compound as defined in items 1 to 35 for treatment, prevention or alleviation of movement disorders.

40 48. The kit of parts according to item 47 further comprising one or more second active ingredients for simultaneous, sequential or separate administration.

49. The kit of parts according to items 47 to 48 further comprising a 5-HT_{1A} agonist.

45 50. The kit of parts according to item 49 further comprising a 5-HT_{1A} agonist selected from the group of alnespiron, binospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron, perospiron, tandospiron, befiradol, repinotan piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserín and sarizotan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

50 51. The kit of parts according to items 49 to 50 wherein the 5-HT_{1A} agonist is gepiron, tandospiron or buspiron or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

52. The kit of parts according to items 48 to 51 further comprising an agent increasing the dopamine concentration in the synaptic cleft, dopamine, L-DOPA, dopamine receptor agonists or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

55 53. A method for preparation of a pharmaceutical composition according to items 1 to 35.

sloučenina nebo farmaceutická kompozice obsahuje zolmitriptan nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a agonistou receptoru 5-HT_{1A} je buspiron nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.

[0140] U způsobů podle tohoto zpřístupněného vynálezu může být sloučenina nebo farmaceutická kompozice podle tohoto vynálezu podávána samostatně nebo v kombinaci s jednou nebo více druhými účinnými složkami, buď současně, nebo postupně, a v jakýchkoli vhodných poměrech. Tyto druhé účinné složky mohou být například zvoleny ze skupiny sloučenin používaných k léčbě nebo prevenci Parkinsonovy choroby nebo příznaků a komplikací spojených s Parkinsonovou chorobou.

[0141] Způsoby léčby podle tohoto zpřístupněného vynálezu mohou zahrnovat krok, přičemž farmaceutická kompozice nebo sloučenina, jak jsou definovány v tomto dokumentu, se podávají současně, postupně nebo odděleně v kombinaci s jednou nebo více druhými účinnými složkami, jak jsou definovány v tomto dokumentu.

[0142] Ve výhodném provedení tohoto vynálezu je druhou účinnou složkou používanou v rámci způsobu podle tohoto vynálezu prekurzor dopaminu jako například L-DOPA.

[0143] Tedy v jednom výhodném provedení se druhá účinná složka, L-DOPA, používá v kombinaci s kombinovaným agonistou receptorů 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} zvoleným ze skupiny obsahující zolmitriptan a frovatriptan nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty a agonistou receptoru 5-HT_{1A} zvoleným ze skupiny obsahující buspiron, tandospiron nebo gepiron nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty. Ještě více výhodné je použití L-DOPA v kombinaci s zolmitriptanem a buspironem nebo jejich farmaceuticky přijatelným derivátem.

[0144] U způsobů léčby podle tohoto zpřístupněného vynálezu se sloučeniny nebo farmaceutické kompozice, jak jsou definovány v tomto dokumentu, podávají v dávkách, jak je uvedeno v tomto dokumentu.

[0145] U způsobů léčby podle tohoto zpřístupněného vynálezu je dále agonista receptoru 5-HT_{1A} podáván v dávkách, jak je uvedeno v tomto dokumentu.

[0146] Podávání sloučenin, farmaceutických kompozic a druhých účinných složek podle tohoto zpřístupněného vynálezu může být realizováno jako podávání osobě během různých časových období léčby. Léčba může být provedena během spojitého období nebo v oddělených intervalech, přičemž podávání jedné nebo více sloučenin, farmaceutických kompozic a druhé účinné složky podle tohoto vynálezu je

References

[0285]

- 5 Bonifati et al., Clin NeurPharmacol, 1994, 17, 73-82.
- Dekundy et al: Behavioural Brain Research 179 (2007) 76-89
- Del Sorbo and Albanese: J Neurol. 2008; 255 Suppl 4: 32-41.
- 10 Elangbam et al: J Histochem Cytochem 53:671-677, 2005
- Filip et al. Pharmacol. Reports. (2009) 61, 761-777; Ohno, Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 148-157.
- 15 Fox et al: Movement Disorders Vol. 24, No. 9, 2009.
- Grégoire et al: Parkinsonism Relat Disord. 2009; 15(6): 445-52.
- 20 Jenner: Nat Rev Neurosci. 2008; 9(9): 665-77.
- Kirik et al. :J. Neurosci 2001; 21:2889-96
- Ludwig et al: Clin Neuropharmacol. 1986; 9(4):373-8
- 25 Moss et al: J Clin Psychopharmacol. 1993 Jun;13(3):204-9.
- Muñoz et al: Brain. 2008; 131(Pt 12): 3380-94
- 30 Muñoz et al: Experimental Neurology 219 (2009) 298-307.
- Newman-Tancredi: Current Opinion in Investigational Drugs 2010 11(7):802-812.
- Olsson et al., J Neurosci; 15:3863-75, 1995
- 35 Ohno, Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 148-157
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2000
- 40 Roppongi et al: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31(1):308-10.
- Schallert et al. , J. Neural Transpl Plast 1992; 3:332-3

Claims

1. A pharmaceutical composition or kit of parts comprising at least one compound, wherein said compound is a 5-HT_{1D}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1F} receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, wherein said compound is a triptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and wherein said composition or kit of parts further comprises a 5-HT_{1A} receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for use in the treatment, prevention or alleviation of movement disorders.
- 55 2. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to claim 1, wherein the compound has higher affinity and/or receptor activation efficacy for the 5-HT_{1D} receptor compared to the 5-HT_{1B} and 5-HT_{1F} receptors.
3. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to any of the previous claims, wherein the compound

zastaveno, omezeno nebo změněno. Tato léčebná období nebo období s vysazením léčby se mohou lišit svou délkou a mohou být od 1 dne do 60 dnů, například 1 až 3 dny, 3 až 6 dnů, 6 až 8 dnů, 8 až 14 dnů, 14 až 21 dnů, 21 až 30 dnů, 30 až 42 dnů, 42 až 49 dnů nebo 49 až 60 dnů.

Soupravy dílů

[0147] Tento zpřístupněný vynález poskytuje soupravy dílů, které mohou být užitečné pro léčbu poruch pohybového ústrojí, jak je popsáno v tomto dokumentu.

[0148] Souprava dílů podle tohoto zpřístupněného vynálezu zahrnuje jednu nebo více farmaceutických kompozic nebo sloučenin, jak jsou definovány v tomto dokumentu, pro použití k léčbě, prevenci nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí. Soupravy podle tohoto vynálezu umožňují současné, postupné nebo oddělené podávání farmaceutických kompozic, sloučenin nebo druhých účinných složek popsaných v tomto dokumentu.

[0149] V jednom provedení tohoto zpřístupněného vynálezu mohou soupravy dílů obsahovat jednu nebo více druhých účinných složek, jak je popsáno v tomto dokumentu.

[0150] Ve výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu soupravy dílů obsahují agonistu receptoru 5-HT_{1A} jako například alnespiron, binospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron, perospiron, tandospiron, befiradol, repinotan, piklozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin a sarizotan nebo jeho derivát.

[0151] V obzvláště výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu soupravy dílů obsahují buspiron, tandospiron nebo gepiron nebo jejich deriváty.

[0152] U nejvíce výhodného způsobu podle tohoto zpřístupněného vynálezu sloučenina nebo farmaceutická kompozice obsahuje zolmitriptan nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a agonistou receptoru 5-HT_{1A} je buspiron nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.

[0153] Ve výhodném provedení tohoto vynálezu je druhou účinnou složkou obsaženou v soupravě podle tohoto vynálezu prekurzor dopaminu jako například L-DOPA.

[0154] Tedy v jednom výhodném provedení souprava dílů obsahuje kombinovaného agonistu receptorů 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} zvoleného ze skupiny obsahující zolmitriptan a frovatriptan nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát a může dále obsahovat

is selected from the group consisting of zolmitriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan and eletriptan, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

4. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to any of the previous claims, wherein the 5-HT_{1A} receptor agonist is selected from the group consisting of buspirone, alnespiron, binospiron, gepirone, ipsapirone, perospirone, tandospirone, befiradol, repinotan, piclozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserin and sarizotan, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof.
5. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to any of the previous claims, wherein the compound is zolmitriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and the 5-HT_{1A} receptor agonist is buspirone or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.
6. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to any of the previous claims, wherein the compound is administered in doses of 0.05 - 200 mg/day, such as in doses of 0.5 - 60 mg/day, such as in doses of 0.5 - 10 mg/day and the 5-HT_{1A} receptor agonist is administered in doses of 0.05 - 500 mg/day, such as 0.5 - 100 mg/day, such as in doses of 0.5 - 30 mg/day.
7. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to any of the previous claims, further comprising one or more further active ingredients.
8. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to claim 7, wherein said one or more further active ingredients are selected from the group consisting of: Agents increasing the dopamine concentration in the synaptic cleft; agents which are used for treatment of Parkinson's disease; dopamine; L-DOPA; dopamine receptor agonists or pharmaceutically acceptable derivatives thereof; decarboxylase inhibitors; COMT (catechol-O-methyltransferase) inhibitors; NMDA (N-methyl-D-aspartate) antagonists; MAO-B inhibitors; serotonin receptor modulators; kappa opioid receptor agonists, GABA (gamma-aminobutyric acid) modulators, modulators of neuronal potassium channels and glutamate receptor modulators.
9. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to any of claims 7 and 8, wherein the compound is zolmitriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, the 5-HT_{1A} receptor agonist is buspirone or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and the one or more further active ingredients comprises L-DOPA or a pharmaceutically acceptable derivative thereof and/or a decarboxylase inhibitor and/or a COMT inhibitor.
10. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to claim 9, wherein the decarboxylase inhibitor is carbidopa or benserazide; and/or wherein the COMT inhibitor is tolcapone or entacapone.
11. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to any of the previous claims, wherein the movement disorder is selected from the group consisting of: A movement disorder associated with altered or impaired synaptic dopamine levels; Parkinson's disease; movement disorders associated with Parkinson's disease including bradykinesia, akinesia and dyskinesia; L-DOPA induced dyskinesia; tardive dyskinesia and akathisia.
12. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to any of the previous claims, wherein the movement disorder is selected from the group consisting of ataxia, dystonia, essential tremor, Huntington's disease, myoclonus, Rett syndrome, Tourette syndrome, Wilson's disease, chorea, Machado-Joseph disease, restless leg syndrome, spasmodic torticollis, geniospasm, and movement disorders caused by idiopathic disease, genetic dysfunctions, or infections or dysfunction of the basal ganglia.
13. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to any of the previous claims, wherein the movement disorder is caused by or associated with drug therapy including neuroleptic drugs, antipsychotics, antidepressants and anti-emetic drugs; or caused by or associated with withdrawal of drugs including opioids, barbiturates, cocaine, benzodiazepines, alcohol and amphetamine.
14. The pharmaceutical composition or kit of parts for use according to any of claims 7 to 10, wherein said one or more further active ingredients are to be administered simultaneously, sequentially or separately from said pharmaceutical composition or kit of parts.
15. Use of a pharmaceutical composition or kit of parts comprising at least one compound, wherein said compound is a 5-HT_{1D}, 5-HT_{1B} and 5-HT_{1F} receptor agonist, or a phar-

agonistu receptoru 5-HT1 A zvoleného ze skupiny obsahující buspiron, tandospiron nebo gepiron nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a druhou účinnou složku zvolenou ze skupiny obsahující L-DOPA nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.

Způsob přípravy

[0155] Tento vynález dále poskytuje způsoby přípravy farmaceutických kompozic, jak jsou definovány v tomto dokumentu.

[0156] Způsob přípravy podle tohoto zpřístupněného vynálezu může zahrnovat nejméně jeden krok, přičemž a) buď kombinovaný agonista receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonista receptoru 5-HT1 F, nebo selektivní agonista receptoru 5-HT1 D nebo selektivní agonista receptoru 5-HT1 F, jsou smícháni s b) agonistou receptoru 5-HT1 A tak, aby vznikla kompozice, která obsahuje jeden nebo více c) selektivních agonistů receptoru 5-HT1 A a d) kombinovaných agonistů receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonistu receptoru 5-HT1 F nebo selektivního agonistu receptoru 5-HT1 F nebo selektivního agonistu receptoru 5-HT1 F.

[0157] Způsob přípravy podle tohoto zpřístupněného vynálezu může dále zahrnovat krok, přičemž sloučeniny pro složení, jak je uvedeno v tomto dokumentu, se přidávají do směsi jednoho nebo více a) selektivních agonistů receptoru 5-HT1 A a jedné nebo více b) sloučenin, které jsou kombinací agonistů receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonisty receptoru 5-HT1 F, nebo selektivního agonisty receptoru 5-HT1 D nebo selektivního agonisty receptoru 5-HT1 F.

[0158] Způsob přípravy podle tohoto zpřístupněného vynálezu může zahrnovat nejméně jeden krok, přičemž a) buď kombinovaný agonista receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonista receptoru 5-HT1 F, nebo selektivní agonista receptoru 5-HT1 D nebo selektivní agonista receptoru 5-HT1 F jsou smícháni s b) agonistou receptoru 5-HT1 A tak, aby vznikla kompozice, která obsahuje jeden nebo více c) částečných nebo selektivních agonistů receptoru 5-HT1 A a d) kombinovaného agonistu receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonistu receptoru 5-HT1 F nebo selektivního agonistu receptoru 5-HT1 F nebo selektivního agonistu receptoru 5-HT1 F.

[0159] Způsob přípravy podle tohoto zpřístupněného vynálezu může dále zahrnovat krok, přičemž sloučeniny pro složení, jak je uvedeno v tomto dokumentu, se přidávají do směsi jednoho nebo více a) částečných nebo selektivních agonistů receptoru 5-

maceutically acceptable derivative thereof, wherein said compound is a triptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and wherein said composition or kit of parts further comprises a 5-HT1 A receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of movement disorders.

5

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz, umfassend mindestens eine Verbindung, wobei die Verbindung ein 5-HT1D-, 5-HT1B- und 5HT1F-Rezeptoragonist oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon ist, wobei die Verbindung ein Triptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon ist und wobei die Zusammensetzung oder der Teilesatz ferner einen 5-HT1A-Rezeptoragonisten oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon umfasst, zur Verwendung bei der Behandlung, Vorbeugung oder Linderung von Bewegungsstörungen.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung im Vergleich zu den 5-HT1B- und 5-HT1F-Rezeptoren eine höhere Affinität und/oder Rezeptoraktivierungseffizienz für den 5-HT1D-Rezeptor aufweist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt wird, bestehend aus Zolmitriptan, Sumatriptan, Rizatriptan, Naratriptan, Almotriptan, Frovatriptan und Eletriptan oder pharmazeutisch annehmbaren Derivaten davon.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der 5-HT1A-Rezeptoragonist aus der Gruppe ausgewählt wird, bestehend aus Buspiron, Alnespiron, Binspiron, Gepiron, Ipsapiron, Perospiron, Tandospiron, Befiradol, Repinotan, Piclozotan, Osemozotan, Flesinoxan, Flibanserin und Sarizotan oder pharmazeutisch annehmbaren Derivaten davon.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon ist und der 5-HT1A-Rezeptoragonist Buspiron oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon ist.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung in Dosen von 0,05-200 mg/Tag, wie in Dosen von 0,5-60 mg/Tag, wie in Dosen von 0,5-10 mg/Tag, verabreicht wird und der 5-HT1A-Rezeptoragonist in Dosen von 0,05-500 mg/Tag, wie 0,5-100 mg/Tag, wie in Dosen von 0,5-30 mg/Tag, verabreicht wird.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ferner umfassend einen oder mehrere weitere Wirkstoffe.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach Anspruch 7, wobei die einen oder mehreren weiteren Wirkstoffe aus der Gruppe ausgewählt werden, bestehend aus: Mitteln, welche die Dopaminkonzentration im Synapsenspalt erhöhen; Mitteln, die für die Behandlung von Parkinson verwendet werden; Dopamin; L-DOPA; Dopamin-Rezeptoragonisten oder pharmazeutisch annehmbaren Derivate davon; Decarboxylasehemmern; COMT- (Catechol-O-methyltransferase) Hemmern; NMDA- (N-Methyl-D-aspartat) Antagonisten; MAO-B-Hemmern; Serotonin-Rezeptormodulatoren; kappa-Opioid-Rezeptoragonisten; GABA-(gamma-Aminobuttersäure) Modulatoren; Modulatoren neuronaler Kaliumkanäle und Glutamat-Rezeptormodulatoren.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach einem der Ansprüche 7 und 8, wobei die Verbindung Zolmitriptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon ist, der 5-HT1A-Rezeptoragonist Buspiron oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon ist und die einen oder mehreren weiteren Wirkstoffe L-DOPA oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon und/oder einen Decarboxylasehemmer und/oder einen COMT-Hemmer umfassen.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach Anspruch 9, wobei der Decarboxylasehemmer Carbidopa oder Benserazid ist; und/oder wobei der COMT-Hemmer Tolcapon oder Entacapon ist.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

HT1 A a jedné nebo více b) sloučenin, které jsou kombinací agonistů receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonisty receptoru 5-HT1 F, nebo selektivního agonisty receptoru 5-HT1 D nebo selektivního agonisty receptoru 5-HT1 F.

[0160] V jednom výhodném provedení podle tohoto zpřístupněného vynálezu může způsob přípravy podle tohoto vynálezu zahrnovat nejméně jeden krok, přičemž a) jeden nebo více kombinovaných agonistů receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonista receptoru 5-HT1 F zvolený ze skupiny obsahující zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan a frovatriptan se smíchá s b) jedním nebo více agonisty receptoru 5-HT1 A zvolenými ze skupiny obsahující buspiron, tandospiron nebo gepiron pro vytvoření kompozice obsahující jeden nebo více kombinovaných agonistů receptorů 5-HT1 B, 5-HT1 D, a/nebo agonistu receptoru 5-HT1 F a jednoho nebo více agonistů receptoru 5-HT1 A.

[0161] Ve více výhodném provedení podle tohoto zpřístupněného vynálezu může způsob přípravy podle tohoto vynálezu zahrnovat nejméně jeden krok, přičemž a) zolmitriptan se smíchá s kompozicí obsahující b) buspiron tak, aby vznikla kompozice obsahující jak zolmitriptan tak buspiron.

Způsoby podání

[0162] Je zřejmé, že výhodný způsob podání bude záviset na obecném stavu a věku léčeného subjektu, charakteru stavu, který bude léčen, na umístění léčené tkáně v těle a na zvolené účinné složce.

[0163] V jednom provedení podle tohoto zpřístupněného vynálezu způsob podání umožňuje, aby látka překonala hematoencefalickou bariéru.

Systémová léčba

[0164] Systémová léčba podle tohoto zpřístupněného vynálezu zajišťuje způsob podání zavedením látky do krevního oběhu a dosažení cílových míst požadovaného účinku.

[0165] Tyto cesty podání představují jakékoli vhodné cesty jako je například enterální, perorální, rektální, nazální, pulmonální, bukalní, sublingvální, transdermální, intracisternální, intraperitoneální a parenterální (včetně subkutánní, intramuskulární, intratekální, intravenózní a intradermální) cesta, přičemž se

wobei die Bewegungsstörung aus der Gruppe ausgewählt wird, bestehend aus: einer Bewegungsstörung, die mit einem veränderten oder gestörten synaptischen Dopamingehalt einhergeht; Parkinson; Bewegungsstörungen, die mit Parkinson, einschließlich Bradykinesie, Akinesie und Dyskinesie, einhergehen; durch L-DOPA induzierter Dyskinesie; tardiver Dyskinesie und Akathisie.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Bewegungsstörung aus der Gruppe ausgewählt wird, bestehend aus Ataxie, Dystonie, essentieller Tremor, Chorea Huntington, Myoklonus, Rett-Syndrom, Tourette-Syndrom, Morbus Wilson, Chorea, Machado-Joseph-Krankheit, Restless-Leg-Syndrom, Torticollis spasmodicus, Geniospasmus und Bewegungsstörungen, die durch eine idiopathische Krankheit, genetische Dysfunktionen oder Infektionen oder eine Dysfunktion der Basalganglien verursacht werden.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Bewegungsstörung durch eine Arzneimitteltherapie, einschließlich Neuroleptika, Antipsychotika, Antidepressiva und Antiemetika, verursacht wird oder damit einhergeht; oder durch den Entzug von Drogen, einschließlich Opioiden, Barbituraten, Cocain, Benzodiazepinen, Alkohol und Amphetamin, verursacht wird oder damit einhergeht.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Teilesatz zur Verwendung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, wobei die einen oder mehreren weiteren Wirkstoffe in Bezug auf die pharmazeutische Zusammensetzung oder den Teilesatz gleichzeitig, der Reihe nach oder separat verabreicht werden sollen.

15. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines Teilesatzes, umfassend mindestens eine Verbindung, wobei die Verbindung ein 5-HT1D-, 5-HT1B- und 5HT1F-Rezeptoragonist oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon ist, wobei die Verbindung ein Triptan oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon ist und wobei die Zusammensetzung oder der Teilesatz ferner einen 5-HT1A-Rezeptoragonisten oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon umfasst, zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung, Vorbeugung oder Linderung von Bewegungsstörungen.

Revendications

1. Composition pharmaceutique ou kit de pièces comprenant au moins un composé, dans laquelle ledit composé est un agoniste des récepteurs 5-HT1D, 5-HT1B et 5-HT1F, ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle ledit composé est un triptan, ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, et dans laquelle ladite composition ou ledit kit de pièces comprend en outre un agoniste des récepteurs 5-HT1A, ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, pour une utilisation dans le traitement, la prévention ou le soulagement de troubles du mouvement.

2. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le composé présente une affinité et/ou une efficacité d'activation des récepteurs supérieure pour les récepteurs 5-HT1D comparativement aux récepteurs 5-HT1B et 5-HT1F.

3. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le composé est choisi dans le groupe constitué de zolmitriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan et élétriptan, ou leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables.

4. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'agoniste des récepteurs 5-HT1A est choisi dans le groupe constitué de buspiron, alnespiron, binospiron, gépiron, ipsapiron, pérospiron, tandospiron, béméfiradol, répinotan, piclozotan, osémototan, flésinoxan, flibansérine et sarizotan, ou leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables.

5. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le composé est le zolmitriptan ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, et l'agoniste des récepteurs 5-HT1A est la buspiron ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptable.

6. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications pré-

preferuje perorální cesta.

[0166] Vhodné formy dávkování pro tato podávání mohou být připraveny běžnými postupy.

Perorální podání

[0167] Perorální podávání je běžné u enterálního podávání, přičemž látka je podána střevní sliznicí.

[0168]

Ve výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu jsou sloučeniny a farmaceutické kompozice, jak jsou definovány v tomto dokumentu, podávány perorálně.

Parenterální podání

[0169] Parenterální podávání je jakákoliv cesta podání, která není perorální/enterální cestou, přičemž medikament není vystaven prvotnímu rozkladu v játrech. Tedy parenterální podání zahrnuje jakékoli injekce a infúze, například injekční bolus nebo spojitou infúzi jako je například intravenózní podání, intramuskulární podání, subkutánní podání. Parenterální podání dále zahrnuje inhalaci a lokální aplikaci.

[0170] Tedy látka může být podána lokálně nebo jakoukoli slizniční membránou zvířete, jemuž je tato biologicky účinná látka podávána, například nosem, vaginou, okem, ústy, rodidly, plícemi, zažívacím traktem nebo konečníkem, přednostně sliznicí nosu nebo úst, a tedy parenterální podání může také zahrnovat bukalní, sublingvální, nazální, rektální, vaginální a intraperitoneální podání a rovněž pulmonální a bronchiální podání inhalací nebo zavedením. Látku lze také podávat lokálně přes kůži.

[0171] Obecně se preferují subkutánní a intramuskulární formy parenterálního podání.

Lokální léčba

[0172] Látka podle tohoto zpřístupněného vynálezu může být užívána jako lokální léčba, tj. zaváděna přímo do míst(a) účinku, jak bude popsáno dále.

[0173] Látka tedy může být aplikována na kůži nebo sliznici přímo, nebo může být

cédentes, dans laquelle le composé est administré à des doses de 0,05 à 200 mg/jour, comme à des doses de 0,5 à 60 mg/jour, comme à des doses de 0,5 à 10 mg/jour et l'agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} est administré à des doses de 0,05 à 500 mg/jour, comme 0,5 à 100 mg/jour, comme à des doses de 0,5 à 30 mg/jour.

- 5 7. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre un ou plusieurs autres principes actifs.
8. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon la revendication 7, dans laquelle lesdits un ou plusieurs autres principes actifs sont choisis dans le groupe constitué de : agents augmentant la concentration de dopamine dans la fente synaptique ; agents qui sont utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson ; dopamine ; L-DOPA ; agonistes des récepteurs de la dopamine ou leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables ; inhibiteurs de la décarboxylase ; inhibiteurs de la COMT (catéchol-O-méthyltransférase) ; antagonistes du NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ; inhibiteurs de la MAO-B ; modulateurs des récepteurs de la sérotonine ; agonistes des récepteurs opioïdes kappa ; modulateurs du GABA (acide gamma-aminobutyrique), modulateurs des canaux potassiques neuronaux et modulateurs des récepteurs du glutamate.
- 10 15 9. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 et 8, dans laquelle le composé est le zolmitriptan ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, l'agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} est la buspirone ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, et les un ou plusieurs autres principes actifs comprennent la L-DOPA ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables et/ou un inhibiteur de la décarboxylase et/ou un inhibiteur de la COMT.
- 20 10. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon la revendication 9, dans laquelle l'inhibiteur de la décarboxylase est la carbidopa ou le bensérazide ; et/ou dans laquelle l'inhibiteur de la COMT est la tolcapone ou l'entacapone.
- 25 11. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le trouble du mouvement est choisi dans le groupe constitué de : un trouble du mouvement associé à une modification ou une altération des taux synaptiques de dopamine ; la maladie de Parkinson ; des troubles du mouvement associés à la maladie de Parkinson y compris la bradykinésie, l'akathisie et la dyskinésie ; la dyskinésie induite par la L-DOPA ; la dyskinésie tardive et l'akathisie.
- 30 12. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le trouble du mouvement est choisi dans le groupe constitué de l'ataxie, la dystonie, les tremblements essentiels, la maladie de Huntington, la myoclonie, le syndrome de Rett, le syndrome de Tourette, la maladie de Wilson, la chorée, la maladie de Machado-Joseph, le syndrome des jambes sans repos, le torticollis spasmodique, le géniospasme, et des troubles du mouvement provoqués par une maladie idiopathique, des dysfonctionnements génétiques, ou des infections ou un dysfonctionnement des ganglions de la base.
- 35 13. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le trouble du mouvement est provoqué par ou associé à un traitement médicamenteux y compris des médicaments neuroleptiques, des antipsychotiques, des antidépresseurs et des médicaments antiémétiques ; ou provoqué par ou associé à un sevrage de médicaments y compris des opioïdes, des barbituriques, de la cocaïne, des benzodiazépines, de l'alcool et de l'amphétamine.
- 40 45 14. Composition pharmaceutique ou kit de pièces pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, dans laquelle lesdits un ou plusieurs autres principes actifs doivent être administrés simultanément, séquentiellement ou séparément de ladite composition pharmaceutique ou dudit kit de pièces.
- 50 15. Utilisation d'une composition pharmaceutique ou d'un kit de pièces comprenant au moins un composé, dans laquelle ledit composé est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1D}, 5-HT_{1B} et 5-HT_{1F}, ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle ledit composé est un triptan, ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, et dans laquelle ladite composition ou ledit kit de pièces comprend en outre un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, ou l'un de ses dérivés pharmaceutiquement acceptables, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement, à la prévention ou au soulagement de troubles du mouvement.
- 55

látku injikována do místa účinku, například do nemocné tkáně, nebo do koncové arterie vedoucí přímo k nemocné tkáni.

Farmaceutická složení

[0174] Agonisté receptorů 5-HT₁ nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty podle tohoto zpřístupněného vynálezu mohou být podávány sami nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo excipienty, buď jednorázově, nebo ve větším počtu dávek. Farmaceutické kompozice nebo sloučeniny podle tohoto zpřístupněného vynálezu mohou mít složení obsahující farmaceuticky přijatelné nosiče nebo rozpouštědla a rovněž jakékoli jiné známé excipienty nebo vehikula v souladu s běžnými postupy, jak je uvedeno například v Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20. vydání, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2000.

[0175] Farmaceutické kompozice mohou být konkrétně připraveny pro podání jakoukoli vhodnou cestou, jako například enterální cestou, perorálně, rektálně, nazálně, pulmonálně, bukálně, sublingválně, transdermálně, intracisternálně, intraperitoneálně a parenterálně (včetně subkutánní, intramuskulární, intratekální, intravenózní a intradermální cesty), přičemž se preferuje perorální cesta.

[0176] Ve výhodném provedení tohoto zpřístupněného vynálezu jsou farmaceutické kompozice nebo sloučeniny podle předmětného vynálezu připraveny na překonání hematoencefalické bariéry.

[0177] Farmaceutické kompozice pro perorální podání zahrnují pevné dávkovací formy jako například tvrdé nebo měkké kapsle, tablety, pastilky, dražé, pilulky, ochucené tablety, prášky a granule. Tam, kde je to vhodné, je lze připravit v potahované podobě, jako například enterosolventní tablety, nebo je lze připravit tak, aby umožňovaly řízené uvolňování účinné složky, jako například s pozastaveným nebo postupným uvolňováním, a to způsoby, které jsou odborníkům v oboru dobře známy.

[0178] Kapalně dávkovací formy pro perorální podání zahrnují roztoky, emulze, vodné nebo olejové suspenze, sirupy a elixíry.

[0179] Farmaceutické kompozice pro parenterální podání zahrnují sterilní vodné nebo bezvodé injekční roztoky, disperze, suspenze nebo emulze a rovněž sterilní prášky, které lze před použitím rekonstituovat ve sterilních injekčních roztocích nebo disperzích. Injekční složení k uskladnění se také považují za patřící do

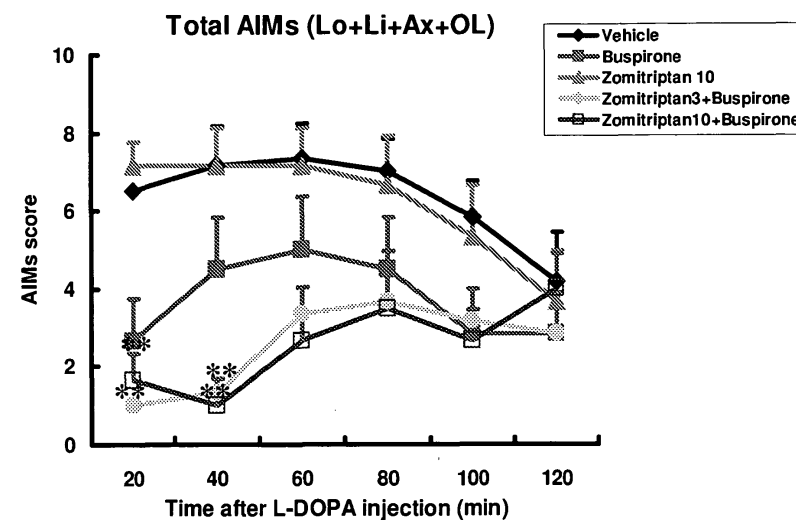


Fig. 1

rozsahu tohoto vynálezu.

[0180] Další vhodné formy podání zahrnují čípky, spreje, masti, krémy, gely, inhalanty, náplasti, implantáty atd.

[0181] Sloučenina nebo agonista receptorů 5-HT₁ podle tohoto zpřístupněného vynálezu se obecně využívá jako volná látka nebo jako farmaceuticky přijatelný derivát jako například farmaceuticky přijatelný ester nebo například jeho sůl. Mezi naposledy uvedené patří: adiční sůl kyseliny sloučeniny, která má volnou zásaditou funkční skupinu, a adiční sůl zásady sloučeniny, která má volnou kyselou funkční skupinu. Pojem „farmaceuticky přijatelná sůl“ označuje netoxickou sůl sloučeniny pro použití podle tohoto vynálezu, kdy soli se obecně připravují reakcí volné zásady s vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou, nebo reakcí kyseliny s vhodnou organickou nebo anorganickou zásadou. Obsahuje-li sloučenina pro použití podle tohoto vynálezu volnou zásaditou funkční skupinu, tyto soli se připravují běžným způsobem působením roztoku nebo suspenze sloučeniny s chemickým ekvivalentem farmaceuticky přijatelné kyseliny. Obsahuje-li sloučenina pro použití podle tohoto vynálezu volnou kyselou funkční skupinu, tyto soli se připravují běžným způsobem působením roztoku nebo suspenze sloučeniny s chemickým ekvivalentem farmaceuticky přijatelné zásady. Fyziologicky přijatelné soli sloučeniny s hydroxylovou skupinou zahrnují aniontové formy sloučeniny s vhodným kationtem jako například sodík nebo amonný iont. Jiné soli, které nejsou farmaceuticky přijatelné, mohou být užitečné při přípravě sloučenin pro použití podle tohoto vynálezu, a tyto soli představují další aspekt vynálezu. Farmaceuticky přijatelné adiční soli kyselin zahrnují například hydrochlorid, hydrobromid, hydroiodid, dusičnan, síran, hydrosíran, fosfát, kyselý fosforečnan, izonikotinát, acetát, laktát, salicylát, citrát, tartrát, pantothenát, bitartrát, askorbát, sukcinát, maleát, gentisinát, fumarát, glukonát, glukaronát, sacharát, formiát, benzoát, glutamát, methansulfonát, ethansulfonát, benzensulfonát, p-toluensulfonát a pamoát (i.e., 1,1'-metylen-bis-(2-hydroxy-3-naftoát)).

[0182] V jednom konkrétním provedení se sloučeniny podle tohoto vynálezu používají jako adiční soli kyselin tvořené anorganickými kyselinami jako je kyselina chlorovodíková a kyselina bromovodíková a zejména kyselina chlorovodíková. Příkladem této soli je například buspiron hydrochlorid.

[0183] V jednom z provedení tohoto vynálezu jsou agonisté receptorů 5-HT₁ podle tohoto vynálezu v krystalické formě například jako ko-krystalické formy nebo hydráty

The effect of zolmitriptan (3mg/kg) + buspirone(1mg/kg) on naive rats on rotarod

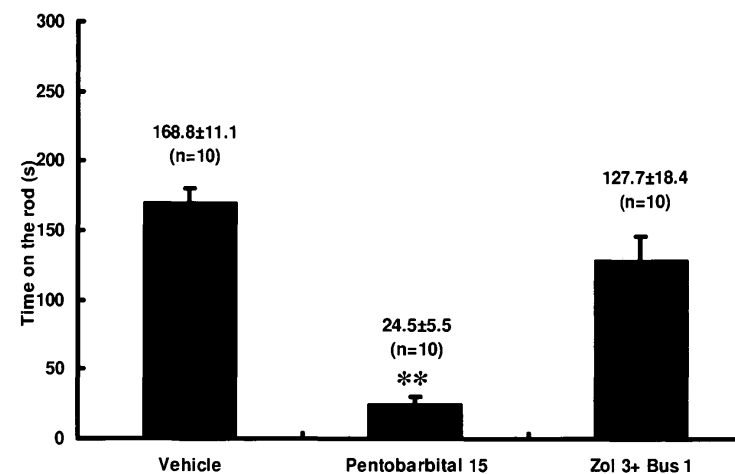


Fig. 2

krystalických forem.

[0184] Pojem „prekurzor“ označuje sloučeniny, které se in vivo rychle přeměňují za účelem využití mateřské sloučeniny ve výše uvedených formách například hydrolýzou v krvi nebo metabolismem v buňkách jako například v buňkách bazálních ganglií. Důkladnou diskuzi lze nalézt v práci T. Higuchi and V. Stella, „Prodrugs as Novel Delivery Systems“, vyd. 14 of the A.C.S. Symposium Series a v Bioreversible Carriers in Drug Design, vyd. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Mezi příklady farmaceuticky přijatelných prekurzorů patří netoxické estery sloučenin podle tohoto vynálezu. Estery sloučenin podle tohoto vynálezu mohou být připraveny běžnými způsoby „March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition“. M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2001.

[0185] Pro parenterální podání mohou být použity roztoky sloučenin pro použití podle tohoto vynálezu ve sterilním vodném roztoku, v propylenglykolu s vodou nebo v sezamovém nebo arašídovém oleji. Vodné roztoky by měly být podle potřeby vhodně pufrovány a kapalná rozpouštědla by měla být isotonická např. pomocí dostatečného množství fyziologického roztoku nebo glukózy. Vodné roztoky jsou vhodné zejména pro intravenózní, intramuskulární, subkutánní a intraperitoneální podání. Sterilní vodná média, která budou použita, jsou připravena k přímé aplikaci běžnými postupy, které jsou odborníkům v oboru známy.

[0186] Mezi vhodné farmaceutické nosiče patří inertní tuhá rozpouštědla a plniva, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Mezi příklady pevných nosičů patří laktóza, sádrovec, sacharóza, cykloextrin, mastek, želatina, agar, pektin, arabská guma, stearat hořečnatý, kyselina stearová a nižší alkylethery celulózy. Mezi příklady kapalných nosičů patří sirup, arašídový olej, fosfolipidy, mastné kyseliny, aminy mastných kyselin, polyoxyethylen a voda. Nosič nebo rozpouštědlo dále mohou obsahovat jakýkoliv materiál způsobující pozastavené uvolňování, známý odborníkům v oboru, jako například monostearát glycerinu čistý nebo smíchaný s voskem. Farmaceutické kompozice vytvořené kombinací sloučenin podle tohoto vynálezu a farmaceuticky přijatelné nosiče jsou určeny k přímému podávání v různých dávkovacích formách vhodných pro výše uvedené cesty podání. Složení mohou být z praktických důvodů uvedena v jednotkách určených pro dané dávkovací formy způsoby, které jsou odborníkům v oboru farmacie známy.

[0187] Složení vhodná pro perorální podání mohou být uvedena v diskrétních jednotkách, jako jsou například kapsle nebo tablety, které obsahují předem

The effect of zolmitriptan (3mg/kg) + buspirone(1mg/kg) on naive rats in open field test

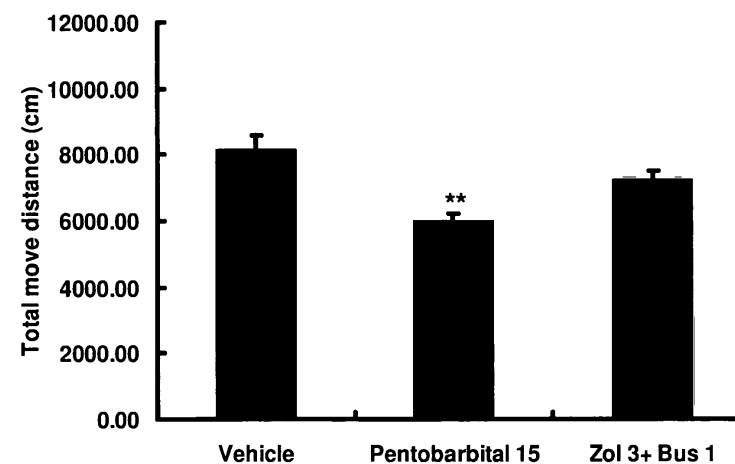


Fig. 3

stanovené množství účinné složky a které mohou zahrnovat vhodný excipient.

[0188] Složení určená k perorálnímu podávání mohou mít dále formu prášku nebo granulí, roztoku nebo suspenze ve vodné nebo bezvodé kapalině, nebo ve směsi oleje s vodou nebo v kapalné emulzi vody v oleji.

[0189] Kompozice určené k perorálnímu užívání mohou být připraveny podle jakéhokoliv známého způsobu a tyto kompozice mohou obsahovat jednu nebo více látek zvolených ze skupiny tvořené sladidly, ochucovadly, pigmenty a konzervačními látkami pro zajištění farmaceuticky elegantních a chutných přípravků. Tablety mohou obsahovat účinnou složku/účinné složky ve směsi s netoxickými farmaceuticky přijatelnými excipienty, které jsou vhodné pro výrobu tablet. Tyto excipienty mohou být například následující: inertní rozpouštědla jako například uhličitán vápenatý, uhličitán sodný, laktóza, fosforečnan vápenatý nebo fosforečnan sodný; granulovací a disintegrační látky, například kukuřičný škrob nebo kyselina algová; pojiva, například škrob, želatina nebo arabská guma, a lubrikační látky, například stearát hořečnatý, kyselina stearová nebo mastek. Tablety mohou být nepotahované nebo mohou být potahované pomocí známých technologií za účelem pozdržení rozkladu a absorpce v zažívacím traktu a tedy zajištěním dostatečného účinku po delší dobu. Například může být využit materiál způsobující časovou prodlevu jako například monostearát glycerinu nebo distearát glycerinu. Mohou být potaženy také technologiemi popsány v americkém patentu číslo 4,356,108; 4,166,452; a 4,265,874 pro vytvoření osmotických tablet pro léčebné účely s řízeným uvolňováním.

[0190] Složení pro perorální užívání může mít také podobu tvrdých želatinových kapslí, v nichž je účinná složka smíchána s inertním pevným rozpouštědlem, například uhličitánem vápenatým, fosforečnanem vápenatým nebo kaolinem, nebo podobu měkkých želatinových kapslí, přičemž účinná složka je smíchána s vodou nebo olejovitou látkou, například arašídovým olejem, tekutým parafinem nebo olivovým olejem. Vodné suspenze mohou obsahovat sloučeninu pro použití podle tohoto vynálezu ve směsi s excipienty vhodnými pro výrobu vodných suspenzí. Tyto excipienty jsou suspenzní látky, například karboxymethylcelulóza sodíku, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, alginát sodný, polyvinylpyrrolidon, tragant a arabská guma; dispergační látky nebo smáčedla mohou být přírodní fosfatidy, jako například lecitin, nebo produkty kondenzace alkyleneoxidu s mastnými kyselinami, například polyoxyethylen stearát, nebo produkty

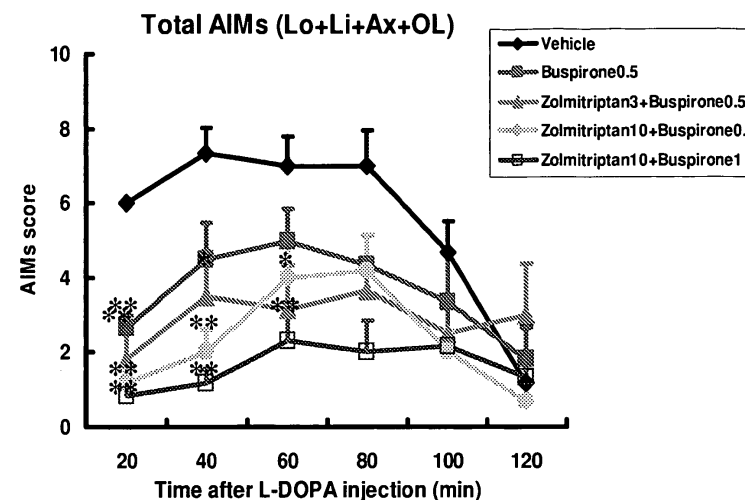


Fig. 4

kondenzace ethylenoxidu s alkoholy s dlouhým alifatickým řetězcem, například heptadekaethylenoxycetanol, nebo produkty kondenzace ethylenoxidu s částečnými estery odvozenými z mastných kyselin a hexitolu, jako například polyoxyethylen sorbitol monooleát, nebo produkty kondenzace ethylenoxidu s částečnými estery odvozenými z mastných kyselin a anhydridů hexitolu, například polyethylen sorbitan monooleát. Vodné suspenze mohou obsahovat také jeden nebo více pigmentů, jedno nebo více ochucovadel a jedno nebo více sladidel jako například sacharózu nebo sacharin.

[0191] Olejové suspenze mohou mít takové složení, aby došlo k resuspendaci účinné složky v rostlinném oleji například arašídovém oleji, olivovém oleji, sezamovém oleji nebo kokosovém oleji nebo v minerálním oleji jako je například tekutý parafín. Olejové suspenze mohou obsahovat zahušťovadlo například včelí vosk, tvrdý parafín nebo cetylalkohol. Sladidla, jako například ta, která jsou uvedena výše, a ochucovadla se přidávají, aby byla zajištěna chuťnost perorálně podávaných přípravků. Tyto kompozice lze uchovávat přidáním antioxidační látky, jakým je například kyselina askorbová.

[0192] Dispergovatelné prášky a granule vhodné pro přípravu vodné suspenze přidáním vody poskytují účinnou složku ve směsi s dispergační látkou nebo smáčedlem, suspenzní látkou a jedním nebo více konzervantů. Vhodné dispergační látky nebo smáčedla a suspenzní látky jsou uvedeny výše výčtem jednotlivých příkladů. Mohou být přítomny i další excipienty jako například sladidla, ochucovadla a pigmenty.

[0193] Farmaceutické kompozice obsahující sloučeniny pro použití podle tohoto vynálezu také mohou mít podobu emulzí oleje ve vodě. Olejová fáze může být tvořena rostlinným olejem, například olivovým nebo arašídovým olejem, nebo minerálním olejem, například tekutým parafínem, nebo jejich směsí. Vhodné emulgační látky mohou být přírodní gumy, například arabská guma nebo tragant, přírodní fosfatidy, například sója, lecithin a estery nebo částečné estery odvozené z mastných kyselin a anhydridy hexitolu, například sorbitan monooleát, a produkty kondenzace zmíněných částečných esterů s ethylenoxidem, například polyoxyethylen sorbitan monooleát. Tyto emulze také mohou obsahovat sladidla a ochucovadla.

[0194] Sirupy a elixíry mohou být připraveny se sladidly například glycerolem, propylenglykolem, sorbitolem nebo sacharózou. Tato složení také mohou obsahovat

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- US 20070249621 A **[0017]**
- WO 2009156380 A **[0019]**
- US 4356108 A **[0189]**
- US 4166452 A **[0189]**
- US 4265874 A **[0189]**

Non-patent literature cited in the description

- JENNER. *Nat Rev Neurosci.*, 2008, vol. 9 (9), 665-77 **[0006] [0285]**
- DEL SORBO ; ALBANESE. *J Neurol.*, 2008, vol. 255 (4), 32-41 **[0006] [0285]**
- FILIP et al. *Pharmacol. Reports*, 2009, vol. 61, 761-777 **[0013]**
- OHNO. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 10, 148-157 **[0013] [0285]**
- GRÉGOIRE et al. *Parkinsonism Relat Disord.*, 2009, vol. 15 (6), 445-52 **[0015] [0285]**
- LUDWIG et al. *Clin Neuropharmacol.*, 1986, vol. 9 (4), 373-8 **[0016] [0285]**
- ROPPONGI et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, vol. 31 (1), 308-10 **[0017] [0285]**
- MUÑOZ et al. *Brain.*, 2008, vol. 131 (12), 3380-94 **[0018] [0285]**
- MUÑOZ et al. *Experimental Neurology*, 2009, vol. 219, 298-307 **[0018] [0285]**
- ELANGBAM et al. *J Histochem Cytochem*, 2005, vol. 53, 671-677 **[0018] [0285]**
- Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. Mack Publishing Co, 2000 **[0174] [0285]**
- T. HIGUCHI ; V STELLA. *Pro-drugs as Novel Delivery Systems. A.C.S. Symposium Series*, vol. 14 **[0184]**
- Bioreversible Carriers in Drug Design. American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 **[0184]**
- March's Advanced Organic Chemistry. John Wiley & Sons, 2001 **[0184]**
- DEKUNDY et al. *Behavioural Brain Research*, 2007, vol. 179, 76-89 **[0219] [0285]**
- OLSSON et al. *J Neurosci*, 1995, vol. 15, 3863-75 **[0258] [0285]**
- Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academy Press, 1996 **[0278]**
- BONIFATI et al. *Clin NeurPharmacol*, 1994, vol. 17, 73-82 **[0285]**
- FILIP et al. *Pharmacol. Reports.*, 2009, vol. 61, 761-777 **[0285]**
- FOX et al. *Movement Disorders*, 2009, vol. 24 (9) **[0285]**
- KIRIK et al. *J. Neurosci*, 2001, vol. 21, 2889-96 **[0285]**
- MOSS et al. *J Clin Psychopharmacol.*, June 1993, vol. 13 (3), 204-9 **[0285]**
- NEWMAN-TANCREDI. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2010, vol. 11 (7), 802-812 **[0285]**
- SCHALLERT et al. *J. Neural Transpl Plast*, 1992, vol. 3, 332-3 **[0285]**

změkčovadlo, konzervant, ochucovadlo a pigment. Farmaceutické kompozice mohou mít podobu sterilní vodné nebo olejovité suspenze pro injekční podání. Tato suspenze může mít složení podle známých způsobů vytvořené pomocí vhodných dispergačních látek nebo smáčekdel a suspenzních látek popsanych výše. Sterilním injekčním přípravkem může být také sterilní injekční roztok nebo suspenze v netoxickém, pro parenterální podání přijatelném rozpouštědle nebo ředícím roztoku například roztok v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelné vehikuly a rozpouštědla, které lze použít, patří voda, Ringerův roztok a isotonický roztok chloridu sodného. Dále lze využít sterilní netuhnoucí oleje jako rozpouštědlo nebo suspenzní médium. Za tímto účelem lze použít jakýkoliv chuťově nevýrazný netuhnoucí olej na bázi syntetických mono- nebo diglyceridů. Při přípravě injekčních roztoků se dále uplatní mastné kyseliny jako například kyselina olejová.

[0195] Tyto kompozice mohou mít také formu čípků pro rektální podávání sloučenin podle tohoto vynálezu. Tyto kompozice lze připravit smícháním léčiva s vhodným nedráždivým excipientem, který je za normální teploty v pevném skupenství, ale kapalná při teplotě rektu, a která se tedy v rektu rozpustí a uvolní léčivo. Mezi tyto materiály patří například kakaové máslo a polyethylenglykoly.

[0196] Pro bukalní a sublingvální použití lze využít krémy, masti, želé, roztoky suspenzí atd. obsahující sloučeniny podle tohoto vynálezu. V kontextu tohoto vynálezu složení pro bukalní a sublingvální aplikaci zahrnuje ústní vody a kloktadla.

[0197] Sloučeniny pro použití podle tohoto vynálezu mohou být podávány také ve formě lipozomálních dávkovacích systémů jako například pomocí malých unilamelárních vezikul, velkých unilamelárních vezikul a multilamelárních vezikul. Lipozomy mohou být vytvořeny z různých fosfolipidů jako je například cholesterol, stearylamin nebo fosfatidylcholin.

[0198] Některé sloučeniny pro použití podle tohoto vynálezu dále mohou tvořit solváty s vodou nebo běžnými organickými rozpouštědly. I tyto solváty se považují za patřící do rozsahu tohoto vynálezu.

[0199] Další provedení tedy poskytuje farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu pro použití podle tohoto vynálezu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo jejich prekurzor a jeden nebo více farmaceuticky přijatelných nosičů, excipientů nebo ředících roztoků.

[0200] Používá-li se pevný nosič pro perorální podávání, přípravek může být ve formě tablet, umístěn do tvrdé želatinové kapsle v práškové nebo granulované formě,

nebo může mít podobu pastilky nebo ochucené tablety. Množství pevného nosiče se bude v širokém rozsahu měnit, ale bude obvykle přibližně od 25 mg do přibližně 1 g. Použije-li se tekutý nosič, přípravek může mít formu sirupu, emulze, měkké želatinové kapsle nebo sterilní injekční kapaliny jako je například vodná nebo bezvodá kapalná suspenze nebo roztok.

[0201] Standardní tableta, kterou lze připravit běžnou technologií pro výrobu tablet, může obsahovat: Jádro:

Účinná sloučenina (jako volná sloučenina nebo její sůl)	
	5,0 mg
Lactosum Ph. Eur.	67,8 mg
Celulóza, mikrokryst. (Avicel)	31,4 mg
Amberlite® IRP88*	1,0 mg
Magnesii stearas Ph. Eur.	q.s.

* Polakrilin draselný NF, rozvolňovadlo tablet, Rohm and Haas.

Potah:

Hydroxypropyl methylcelulóza	přibl. 9 mg
Mywacett 9-40 T**	přibl. 0,9 mg
** Acylovaný monoglycerid použitý jako změkčovadlo pro potahování.	

[0202] Je-li to žádoucí, farmaceutická kompozice obsahující sloučeninu podle tohoto vynálezu může obsahovat sloučeninu podle tohoto vynálezu v kombinaci s dalšími účinnými složkami, jako jsou například účinné složky popsané výše.

[0203] Tento zpřístupněný vynález také poskytuje způsoby pro přípravu sloučenin pro použití podle tohoto vynálezu.

Příklady

[0204] Působivost a účinnost tohoto vynálezu může být stanovena pomocí různých farmakologických postupů. Tento vynález je dále přiblížen odkazem na následující příklady, které nejsou míněny jako jakýmkoli způsobem omezující vzhledem k rozsahu vynálezu, o jehož registraci je žádáno.

Příklad I

Stanovení aktivace serotoninových receptorů 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F

[0205] Pro stanovení účinků sloučenin podle tohoto vynálezu na serotoninové receptory 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 D a 5-HT1 F se používá test [35 S]-GTP γ S.

Příprava membrány

[0206] Testy se provádějí s buňkami, které exprimují naklonované lidské receptory 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E nebo 5-HT1 F. V den provádění testu se poměrná část buněk (uchovávaných při teplotě -70 °C) rozmrazí a resuspenduje v 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, a centrifuguje při 39 800 g po dobu 10 minut při teplotě 4 °C. Výsledná usazenina se resuspenduje v 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, inkubuje po dobu 10 min při teplotě 37 °C a centrifuguje při 39 800 g po dobu 10 min při teplotě 4 °C. Usazenina se resuspenduje a znovu centrifuguje a výsledná usazenina se resuspenduje v 4 mM MgCl₂, 160 mM NaCl, 0,267 mM EGTA, 67 mM Tris-HCl, pH 7,4 pro testy vazeb [35 S]-GTP γ S.

Test vazby

[0207] Způsoby testů vazeb receptorů 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E nebo 5-HT1 F [35 S]-GTP γ S jsou přizpůsobeny pro formát testu blízkosti stanovené scintilační metodou SPA (*scintillation proximity assay*). Inkubace se provádí v celkovém objemu 200 ml na 96jamkových testových destičkách. [35 S]-GTP γ S a guanosin-50-difosfát (GDP) v testovacím pufru (MgCl₂, NaCl, EGTA v Tris- HCl, pH 7,4; 50 ml) se přidá k 50 ml zkušebních sloučenin zředěných vodou. Následně se přidají kuličky WGA (aglutinin z pšeničných klíčků) (Amersham Pharmacia Biotech Inc., Piscataway, NJ, USA) pro SPA do testovacího pufru (50 ml). Do testovacího pufru se přidá homogenát membrány (50 ml) z buněk exprimujících naklonované lidské receptory 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 D, 5-HT1 E nebo 5-HT1 F a destičky se zakryjí lepicí páskou (PerkinElmer Wallac, Inc., Gaithersburg, MD, USA) a inkubují se při pokojové teplotě po dobu 2 h.

[0208] Výsledné koncentrace MgCl₂, NaCl, EGTA, GDP, [35 S]-GTP γ S a Tris jsou 3 mM, 120 mM, 0,2 mM, 10 mM, přibližně 0,3 nM a 50 mM. Destičky se pak

centrifugují při přibližně 200 g po dobu 10 min při pokojové teplotě. Následně je stanoveno množství [35 S]-GTP γ S vázaného na membrány, tj. v těsné blízkosti kuliček WGA SPA, pomocí scintilačního detektoru Wallac MicroBeta® Trilux Scintillation Counter (PerkinElmer Wallac, Inc.).

Analýza dat

[0209] Pomocí softwarové aplikace GraphPad Prism se provede nelineární regresní analýza pro křivky odpověď–koncentrace (generující hodnoty EC₅₀ a Emax pro stimulaci vazby [35 S]-GTP γ S) pomocí čtyřparametrické logaritmické funkce. Hodnoty účinnosti (Emax) stanovené nelineární regresní analýzou pro zvolené sloučeniny se vyjádří jako procento vazeb [35 S]-GTP γ S vzhledem k odpovědi produkované 10 mM agonistů pro receptory 5-HT1 A, 5-HT1 B, 5-HT1 E nebo 5-HT1 F nebo 1 mM agonisty receptorů 5-HT pro receptor 5-HT1 D, které slouží jako standard pro každou křivku odpověď–koncentrace.

Příklad II

Vyhodnocení agonistů receptorů 5-HT1 pro léčbu poruch pohybového ústrojí souvisejících s Parkinsonovou chorobou a LID.

6-OHDA na modelu potkana

[0210] 6-OHDA (6-hydroxydopamin) je neurotoxin, který selektivně zabíjí dopaminergní a noradrenergní neurony a vyvolává snížení hladin dopaminu v mozku. Podávání L-DOPA potkanům s unilaterální lézí vytvořenou 6-OHDA vyvolává abnormální bezděčné pohyby (AIMs). Jedná se o axiální pohyby, pohyby končetin a úst, které se objevují pouze na té straně těla, která je ipsilaterální vzhledem k poškození. AIM na modelu potkana se prokázaly jako příhodné, protože reagují na velký počet léčiv, o kterých bylo prokázáno, že potlačují dyskinezi u lidí (včetně PD).

[0211] 6-OHDA na modelu potkana je také užitečný pro studium dalších poruch pohybového ústrojí spojených s Parkinsonovou chorobou jako je akineze a zhoršená funkce motoriky a koordinace.

Postup při testu:

[0212] Zvířata: 90 potkaních samců kmene Sprague-Dawley, kteří dosud nebyli podrobeni žádnému experimentu, s tělesnou hmotností mezi 200 a 250 g od firmy Shanghai SLAC Co. Ltd. bylo dopraveno do laboratoře nejméně 1 týden před behaviorálním testováním. Potkani byli ubytováni v klecích ve skupinách po dvou ($n=2$). Zvířata měla *neomezený přístup* ke standardnímu krmivu pro hlodavce a vodě. V obytných a zkušebních prostorách zvířat se udržují řízené podmínky prostředí a tyto prostory se nacházejí v těsné blízkosti. V obytných prostorách pro zvířata se udržují 12hodinové cykly světlo/tma se světlem od 6 hodin ráno a teplota je udržována na hodnotě 70 °F/21 °C (v rozmezí: 68-72 °F/20-22 °C) a relativní vlhkost v rozmezí 20-40 %. Ve zkušebních prostorách se teplota udržuje v rozmezí 68-72 °F (20-22 °C) a vlhkost v rozmezí 20-40 %.

Zárok spočívající ve vytvoření léze pomocí 6-OHDA:

[0213] Léze způsobující denervaci DA se provádějí unilaterální injekcí 6-OHDA do vzestupné nigrostriatální dráhy. Potkanům bylo podáno anestetikum pentobarbital sodný 40 mg/kg (i.p.) a byli umístěni do stereotaktického rámu. 6-OHDA se injikuje do pravého vzestupného DA uzlu v následujících souřadnicích (v mm) vzhledem k průsečíku šípovitého a věnčitého švu a durálnímu povrchu:

(1) poloha „toothbar“ -2,3, A = -4,4, L = 1,2, V = 7,8, (7,5 ug 6-OHDA), (2) poloha „toothbar“ +3,4, A = -4,0, L = 0,8, V = 8,0 mm (6 ug 6-OHDA). Injekce neurotoxinu se provádějí rychlostí 1 ul/min a injekční kanyla je ponechána na místě po dobu dalších 2 až 3 minut. Dva týdny po zákroku jsou vybráni potkani s téměř kompletními (>90 %) lézemi pomocí rotačního testu vyvolaného amfetaminem. Zvířata jsou umístěna do plastových nádob Perspex (s průměrem 30 cm) a automatický rotometr zaznamenává rotační chování (při otáčkách o 360°) po dobu 90 min po i.p. injekci 2,5 mg/kg d-amfetamin sulfátu. Zvířata, která vykazují 56 úplných otáček těla/min vzhledem ke straně s nedostatkem DA jsou zařazena do studie. Zvířata jsou následně rozdělena do dvou vzájemně si odpovídajících podskupin (podle amfetaminové rotace) a je jim podávána denní léčba, jak je uvedeno níže.

Léčiva a léčebné režimy

Léčba léčivem:

[0214] L-DOPA methylester (Sigma-Aldrich, Německo) je podáván v dávce 6 mg/kg/den, v kombinaci s 15 mg/kg/den benserazidu HCl (Sigma-Aldrich, Německo). Dlouhodobá léčba touto dávkou L-DOPA a benserazidu po dobu 3 týdnů se podává všem potkanům s dobrými lézemi za účelem vyvolání postupného vývoje dyskinetických pohybů. Následně jsou ze studie vyřazeni potkani, u kterých nedošlo ke vzniku dyskineze, a potkani s celkovým počtem bodů AIM ≥ 28 v průběhu pěti testování (závažnost dyskineze $\geq$ stupeň 2 u každé z axiální, končetinové a oroligální stupnice) jsou udržováni v léčebném režimu nejméně dvou injekcí L-DOPA/benserazid za týden pro udržení stabilního počtu bodů AIM. Vybraní potkani jsou pak rozděleni do skupin po 9-12 zvířatech, které jsou vyrovnány, pokud se jedná o závažnost AIM. Tato zvířata jsou následně léčena pomocí léčiva a kombinací léčiv, jak je popsáno níže.

Prevence:

[0215] Ve studii prevence jsou potkani léčeni L-DOPA methyl ester (6 mg/kg i.p. plus benserazidem 15 mg/kg) v kombinaci s buspironem (0,5–10 mg/kg/den) a zolmitriptanem (0,5 mg/kg/den–20mg/kg/den i.p.), přičemž současně dostávají L-DOPA, a to po dobu 3 týdnů. Na konci léčby (léčebné období 1), zvířata dostala malou dávku apomorfínu (0,02 mg/kg, s.c.) a byla testována na AIM vyvolané apomorfinem za účelem vyšetření senzibilizace stavu DA receptorů. Léčba dále pokračovala, takže zvířata byla léčena pouze L-DOPA po dobu dalších dvou týdnů (léčebné období 2). Zvířata dostávala injekci každý den a každý druhý den byla testována na dyskinezi vyvolanou L-DOPA během experimentálních období 1 a 2 a poté byla obětována pro potřeby HPLC analýzy DA, serotoninu a metabolitů.

AIM vyvolané L-DOPA a screeningové testy léčiva

[0216] Hodnocení AIM provádí zkoušející, který není informován o farmakologické

léčbě podávané jednotlivým potkanům (studie je experimentálně zaslepena). Za účelem kvantifikace závažnosti AIM byli potkani pozorováni jednotlivě ve standardních klecích každých 20 minut po dobu 20 až 180 minut po injekčním podání L-DOPA. AIM se rozdělují do čtyř podtypů:

(A) axiální AIM, tj. dystonická nebo choreatická torze trupu a krku směrem ke straně protilehlé vzhledem k lézi. V mírných případech laterální flexe krku nebo torzní pohyby horní části trupu směrem ke straně protilehlé vzhledem k lézi. U opakovaných injekcí L-DOPA se tento pohyb může vyvinout do zřetelné a trvalé dystonické axiální torze.

(B) AIM končetin, tj. trhavé, a/nebo dystonické pohyby horní končetiny protilehlé vzhledem k lézi. V mírných případech: hyperkinetické, trhavé nášlapné pohyby přední končetiny protilehlé vzhledem k lézi nebo malé krouživé pohyby přední končetiny směrem k čenichu a od čenichu. S rostoucí závažností dyskineze (která se obvykle objeví při opakovaném podávání L-DOPA) se zvětšuje amplituda abnormálních pohybů a tyto pohyby nabývají smíšený charakter dystonických a hyperkinetických pohybů. Dystonické pohyby jsou způsobeny trvalou kontrakcí svalů agonista/antagonista; jsou pomalé a nutí postiženou část těla zaujímat nepřírozené polohy. Hyperkinetické pohyby jsou rychlé a nepravidelné, pokud se jedná o rychlost a směr. Někdy se stává, že horní končetina nevykazuje trhavé pohyby, ale ustrne v trvalé dystonické pozici, což se také bude podle doby, během které k této expresi dochází.

(C) oroliguální AIM, tj. záškuby orofaciálních svalů a záchvaty žvýkacích pohybů naprázdno s plazením jazyka směrem ke straně protilehlé vzhledem k lézi. Tato forma dyskineze postihuje obličejové svaly, jazyk a žvýkací svaly. Projevuje se záchvaty žvýkacích pohybů naprázdno doprovázenými různě intenzivním otvíráním čelisti, laterální translokací čelisti, záškuby lícních svalů a plazením jazyka směrem ke straně protilehlé vzhledem k lézi. V extrémně závažném případě tento podtyp dyskineze zasahuje všechny výše uvedené skupiny svalů s výraznou intenzitou a může být dokonce komplikován sebepoškozujícím kousáním kůže horní končetiny protilehlé směrem k lézi (snadno rozeznatelné, protože se jedná o kulaté skvrny bez srsti).

(D) lokomoční AIM, tj. zvýšená lokomoce na protilehlé straně. Druhý podtyp AIM byl zaznamenán v souladu s originálním popisem stupnice AIM pro

potkany, ačkoliv bylo později zjištěno, že lokomoční AIM nestanoví specifickou míru dyskineze ale spíše korelaci protistranného otáčení u hlodavců s jednostrannými lézemi způsobenými 6-OHDA. Každý z těchto čtyř podtypů je bodově ohodnocen na stupnici závažnosti od 0 do 4, kde 0 = absence, 1 = přítomnost po dobu kratší, než je polovina doby pozorování, 2 = přítomnost po dobu delší, než je polovina doby pozorování, 3 = přítomnost po celou dobu, ale potlačitelnost externími stimuly, a 4 = přítomnost po celou dobu a nepotlačitelnost externími stimuly. Bylo zjištěno, že axiální, končetinové a oroliguální AIM lze modulovat podobným způsobem u všech testovaných látek. Z tohoto důvodu byla bodová hodnocení ze všech těchto tří AIM podtypů shrnuta do jednoho. Souhrn buď lokomočních axiálních, končetinových a oroliguálních, nebo axiálních, končetinových a oroliguálních AIM bodových hodnocení na jedno testování se používá pro statistické analýzy.

[0217] Výsledky screeningových testů léčiva prokázaly, že buspiron (1 mg/kg/den i.p.) v kombinaci se zolmitriptanem (1 mg/kg/den i.p. nebo 5 mg/kg/den) významně snižuje dyskinezi vyvolanou L-DOPA.

[0218] Níže jsou uvedena čísla testů, jejichž účelem je testování sloučenin na vedlejší účinky jako například zhoršené motorické funkce:

Jak již bylo uvedeno výše, potkani, kterým byla způsobena léze 6-OHDA, byli rovněž použiti jako model pro další poruchy pohybového ústrojí související s Parkinsonovou chorobou jako například bradykineze, akineze a zhoršení motorické funkce a koordinace u těchto potkanů. Léčba L-DOPA má pozitivní účinky na tyto poruchy pohybového ústrojí vyvolané u potkanů s lézí 6-OHDA například v podobě prevence nebo zmírnění akineze. Bylo by zajímavé vyzkoušet, zda kombinace sloučenin podle tohoto vynálezu mají negativní účinky nebo zda narušují schopnost L-DOPA zlepšit akinezi, zhoršené motorické funkce a koordinaci.

Test na rotujícím válci „rotarod“

[0219] Test na rotujícím válci (rotarod) se provádí po podání L-DOPA plus dávky buspironu a zolmitriptanu při vyšetřování jejich účinku, nebo L-DOPA plus vehikulum

při použití stejného křížového návrhu, který byl aplikován při bodování AIM. Test na rotujícím válci se provádí za účelem zjištění případných škodlivých účinků zkoumaných sloučenin na motorické funkce a koordinaci potkanů. Test na rotujícím válci se provádí pomocí již popsaného protokolu (např. Dekundy a kol.: Behavioural Brain Research 179 (2007) 76-89). Krátce řečeno, zvířata se umístí na zrychlující tyč přístroje při počáteční rychlosti 4 otáčky za minutu (ot/min), rychlost otáčení se automaticky postupně zvyšuje během 300 s až na 40 ot/min. Zvířata jsou trénována předem tak, aby dosahovala stabilních výkonů při tomto testu předtím, než jsou zahájeny screeningové studie léčiva. Trénink se skládal ze tří tréninkových fází ve 3 po sobě jdoucích dnech a v každé fázi byly provedeny dvě samostatné zkušební studie. Mezi jednotlivými zkušebními fázemi byla zvířatům poskytnuta kratší „motivační fáze“, kdy se rychlost rotujícího válce zvýšila ze 4 na 14 ot/min pouze po dobu 25 sekund. Zvířata mohla zůstat na válci po celou dobu 25 s při této snížené rychlosti, což se ukázalo jako velmi pozitivní z hlediska ochoty zvířat provádět tento test. Pro udržení zvířat ve stavu bdělosti během všech zkušebních fází, osoba provádějící experiment poklepávala na ocásky zvířat. Při experimentech týkajících se screeningových testů léčiva byla zvířata umístěna na válec v intervalu 45-60 minut po podání L-DOPA (tj. v době, kdy centrální hladiny L-DOPA dosahují svého maxima). Výkon na rotujícím válci se vyjadřuje jako celkový počet sekund strávených na zrychlujícím se válci. Buspiron (1 mg/kg/den i.p.) v kombinaci se zolmitriptanem (1 mg/kg/den i.p. nebo 5 mg/kg/den i.p.) měl pouze omezené účinky na výkony modelu na rotujícím válci v porovnání s potkany léčenými pouze L-DOPA (tj. výkony byly podobné), což vede k závěru, že motorické výkony a koordinace nejsou výrazně sníženy u potkanů po podání těchto sloučenin a že při testu na rotujícím válci kombinace buspironu (1 mg/kg/den i.p.) v kombinaci se zolmitriptanem (1 mg/kg/den i.p. nebo 5 mg/kg/den i.p.) nenarušuje schopnost L-DOPA zlepšovat motorické funkce.

Test aktivity

[0220] Lokomoční aktivita se posuzuje (3. dne léčebného období 1) v komorách s otevřeným polem, které jsou vybaveny systémem s infračervenými paprsky 16 × 16 (s rozměry 40,6 cm × 40,6 cm × 38,1 cm) využívající systém Flex-Field Software (San Diego Instruments, San Diego, Kalifornie). Zvířatům je umožněno zvyknout si 1

h předtím, než je injekčně podán buspiron a zolmitriptan v dávkách zkoumaných léčiv a než začne měření.

Účinky na Parkinsonovu chorobu

Test našlapování (*stepping test*):

[0221] Test našlapování (Schallert a kol., 1992) se provádí, jak je popsáno v Kirik a kol., 2001 s drobnými úpravami. Stručně řečeno, osoba provádějící experiment drží potkana za zadní tlapy jednou rukou a za přední tlapy, která není předmětem sledování, druhou rukou. Přední tlapa, která není nijak omezena, se dotýká stolu. Počítá se počet vyrovnávacích kroků při pohybu potkanem ze strany na stranu podél délky stolu (90 cm za 5 s), ve směru dopředu i dozadu, pro obě přední tlapy a zohledňuje se průměrný počet kroků ve dvou směrech. Výkony zvířete v testu našlapování se posuzují během léčebného období 1 (po zkušebních fázích a dosažení stabilních výkonů) ve skupině léčené L-DOPA, buspiron a zolmitriptan a ve skupině potkanů, kteří neprodělali žádnou léčbu, po podání L-DOPA, buspiron a zolmitriptan + nebo pouze L-DOPA. V den testu (5. den léčebného období 1) potkani léčení L-DOPA, buspironem a zolmitriptanem a potkani, kteří nebyli podrobeni žádné léčbě, prodělají dvě zkoušky za výchozích podmínek a dvakrát po uplynutí 60 minut od podání léčiv. Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ze dvou fází s léčivem a bez léčiva. Výsledky prokazují, že buspiron (1 mg/kg/den i.p.) v kombinaci se zolmitriptanem (1 mg/kg/den i.p. nebo 5 mg/kg/den) (které významně snižují dyskinezi vyvolanou L-DOPA) nemá významně negativní účinky na léčbu L-DOPA u tohoto modelu při srovnání potkanů léčených samotným L-DOPA s potkany léčenými jak L-DOPA, tak kombinací buspironu a zolmitriptanu. Tedy kombinace buspironu (1 mg/kg/den i.p.) a zolmitriptanu (1 mg/kg/den i.p. nebo 5 mg/kg/den i.p.) nesnižuje schopnost L-DOPA zlepšovat motorické funkce.

Třesavé pohyby čelisti vyvolané takrinem u potkanů mohou být využity jako experimentální model parkinsonského třesu

[0222] Pozorování třesavých pohybů čelisti u potkanů bylo provedeno v komoře z čirého plexiskla o rozměrech 27 × 17,5 × 17 cm s drátěnou podlahou. Třesavé

pohyby čelisti jsou definovány jako rychlé vertikální odchylky dolní čelisti připomínající žvýkání, ale nejsou zaměřeny na žádný konkrétní stimul. Každá jednotlivá odchylka čelisti je zaznamenána pomocí mechanického ručního počítadla. Pohyby čelisti zaznamenává pozorovatel, který není obeznámen s experimentálními léčebnými podmínkami, a tento pozorovatel je vyškolen tak, aby vykazoval spolehlivost v počítání (*inter-rater reliability*) s druhým pozorovatelem po dobu několika pilotních zkušebních fází ($r=0,92$; $P<0,05$). Pro vyvolání třesavého pohybu čelisti dostane každý potkan i.p. injekci 5,0 mg/kg anticholinesterázy takrinu 10 minut před testováním. Potkani jsou umístěni do pozorovací komory neprodleně po injekci na zvykací dobu 10 minut. Potkani se následně pozorují se zaměřením na třesavé pohyby čelisti po dobu 5 minut. Jsou hodnoceny účinky buspironu v kombinaci se zolmitriptanem, 20 min před takrinem; ($n = 11$) na třesavé pohyby čelisti vyvolané takrinem. Potkani jsou testováni jednou za týden po dobu 5 týdnů během světelné fáze v rámci cyklu světlo/tma. V průběhu experimentu se každý potkan podrobí všem druhům léčby v náhodném pořadí. Vehikulární hladiny aktivity třesavého pohybu čelisti jsou konzistentní napříč všemi opakovanými týdny studie. Studie prokazují, že buspiron (1 mg/kg/den i.p.) v kombinaci se zolmitriptanem (1 mg/kg/den i.p. nebo 5 mg/kg/den) (které významně snižují dyskinezi vyvolanou L-DOPA) nemá negativní účinky na léčbu L-DOPA u tohoto modelu při srovnání potkanů léčených samotným L-DOPA s potkany léčenými jak L-DOPA, tak kombinací buspironu a zolmitriptanu.

[0223] Závěr tedy je, že buspiron (1 mg/kg/den i.p.) se zolmitriptanem (1 mg/kg/den i.p. nebo 5 mg/kg/den) nezpůsobují žádné významné zhoršení motorických výkonů a koordinace u potkanů při testu na rotujícím válci, při testu našlapování ani při testu třesavého pohybu čelisti uvedeném výše. Dále bylo zjištěno, že kombinace buspironu (1 mg/kg/den i.p.) a zolmitriptanu (1 mg/kg/den i.p. nebo 5 mg/kg/den i.p.) neruší pozitivní účinky L-DOPA na motorické výkony u modelů Parkinsonovy choroby. Společně to dokazuje, že kombinace buspironu a zolmitriptanu v dávkách, které snižují LID (dyskineze vyvolaná L-DOPA) u subjektu, nepoškozuje schopnost L-DOPA zmírňovat příznaky Parkinsonovy choroby jako je akineze.

Mikrodialýza a chování in vivo

[0224] Podávání L-DOPA potkanům s jednostranně způsobenou lézí 6-OHDA vyvolává abnormální bezděčné pohyby (AIM) a mění koncentrace neurotransmiterů v

mozku. Pomocí speciálních metodik je možné měřit hladiny těchto neurotransmiterů (např. dopaminu, kyseliny gama-aminomáselné (GABA), noradrenalinu a serotoninu) v různých částech mozku u volně se pohybujících potkanů, kterým byl předem podán 6-OHDA. Tento postup umožňuje přímé srovnání mezi centrálními neurotransmitery a chováním a je způsobem, který se používá pro stanovení mechanismu účinku a účinnosti sloučenin podle tohoto vynálezu.

[0225] Bylo prokázáno, že buspiron (1 mg/kg/den i.p.) v kombinaci se zolmitriptanem (1 mg/kg/den i.p. nebo 5 mg/kg/den) významně snižují centrální dopaminové hladiny, jak bylo stanoveno tímto způsobem.

Skenování PET.

[0226] Hladiny neurotransmiterů a receptorů pro tyto neurotransmitery v různých částech mozku zvířat a lidí lze stanovit pomocí skenování PET. Tyto postupy jsou užitečné pro studium hladin dopaminu a dopaminových receptorů u zdravých a nemocných zvířat a lidí a tedy ke studiu účinků léčby Parkinsonovy choroby léčivy. Tento postup lze dále použít pro predikci účinků u lidí na základě studií provedených na zvířatech a jsou užitečné pro predikci účinnosti kombinací léčiv podle tohoto vynálezu. Izotopovým indikátorem běžně používaným při PET pro studium hladin dopaminu u lidských dobrovolníků, u pacientů s Parkinsonovou chorobou a u zvířecích modelů Parkinsonovy choroby je [^{11}C]racloprid. Racloprid je liganda pro dopaminové receptory D2 a D3. Při skenování PET tento izotopový indikátor umožňuje stanovení změn extracelulárních hladin způsobených léčbou pomocí léčiva a kombinací léčiv.

[0227] Experimentální uspořádání testů pro různé dávky buspironu (0,5–20 mg/den i.p.) v kombinaci s různými dávkami zolmitriptanu (0,5–20 mg/den i. p.) prokázala, že buspiron (1 mg/kg/den i.p.) v kombinaci se zolmitriptanem (1 mg/kg/den i.p. nebo 5 mg/kg/den) významně snižuje centrální dopaminové hladiny, jak bylo stanoveno tímto způsobem.

Příklad III

Léčba osob trpících poruchami pohybového ústrojí

[0228] Dále je uveden příklad použití sloučenin podle tohoto vynálezu k léčbě pacienta trpícího LID:

Starší ženě ve věku 69 let byla před 6 lety diagnostikována PD a od té doby byla léčena L-DOPA/carbidopa (300/75 mg podávaným ve 3 rozdělených dávkách). Začaly se u ní vyskytovat bezděčné pohyby a byla u ní diagnostikována dyskineze vyvolaná L-DOPA. Pacientka byla léčena kombinací buspironu (20 mg) a zolmitriptanu (2,5 mg), které byly podávány perorálně dvakrát denně. Po 8 dnech léčby byly hodnoceny příznaky dyskineze pomocí následujících stupnic: Lang-Fahnova stupnice každodenních činností při dyskinezi (*Lang-Fan Activities of Daily Living Dyskinesia scale*), Clinical Global Impression, sjednocené stupnice pro hodnocení Parkinsonovy choroby (*Unified Parkinson's Disease Rating Scales*) a rovněž stupnice pro abnormální bezděčné pohyby (*Abnormal Involuntary Movement Scale*, AIMS). Pacientce byl nepřetržitě podáván buspiron a zolmitriptan v dávkách uvedených výše.

[0229] Dále je uveden příklad použití sloučenin podle tohoto vynálezu k léčbě pacienta trpícího akatizií vyvolanou neuroleptiky:

U muže ve věku 28 let se schizofreniformní poruchou se vyvinula akatizie po 4 dnech léčby haloperidolem 10 mg/den. Akatizie je hodnocena jako stupeň 4 (označený) určený pomocí Barnesovy stupnice pro akatizii (*Barnes Akathisia Scale*, BAS). BAS je validovanou, na klinické úrovni používanou stupnicí pro hodnocení závažnosti akatizie vyvolané léčivem. Pacient byl léčen kombinací buspironu (20 mg) a zolmitriptanu (2,5 mg), které byly podávány perorálně dvakrát denně. Po 14 dnech léčby bylo odečteno bodové hodnocení podle BAS za účelem zjištění změn příznaků souvisejících s akatizií.

[0230] Dále je uveden příklad použití sloučenin podle tohoto vynálezu k léčbě pacienta trpícího tardivní dyskinezi vyvolanou neuroleptiky.

[0231] U 19leté ženy s 12měsíční anamnézou schizofrenie se vyvinula bukolingvální mastikační tardivní dyskineze (vyhodnocená pomocí stupnice pro abnormální bezděčné pohyby (*Abnormal Involuntary Movement Scale*, AIMS)) po léčbě

přípravkem risperidon 6 mg. Pacientka byla léčena kombinací buspironu (20 mg) a frovatriptanu (1 mg) podávanými perorálně dvakrát denně. Po 3 týdnech léčby bylo konstatováno zlepšení tardivní dyskineze.

Příklad IV

Vyhodnocení agonistů receptorů 5-HT1 buspiron a zolmitriptan pro léčbu poruch pohybového ústrojí souvisejících s Parkinsonovou chorobou a LID.

[0232] Tato studie popisuje vyhodnocení zolmitriptanu a buspironu u modelu potkana 6-OHDA, jak je popsáno v příkladu II.

Postup při testu:

[0233] Zvířata: 98 potkaních samců kmene Sprague-Dawley (z interního chovu, původně z firmy SLAC Laboratory Animal Co. Ltd) v 9. týdnu věku s tělesnou hmotností mezi 200 a 250 g od firmy Shanghai SLAC Co. Ltd. bylo dopraveno do laboratoře nejméně 1 týden před behaviorálním testováním.

[0234] Potkani byli ubytováni v klecích ve skupinách po dvou (n=2). Zvířata měla *neomezený přístup* ke standardnímu krmivu pro hlodavce a vodě. V obytných a zkušebních prostorách pro zvířata byly udržovány řízené podmínky prostředí a tyto prostory byly ve vzájemné těsné blízkosti. V obytných prostorách pro zvířata se udržují 12hodinové cykly světlo/tma se světlem od 6 hodin ráno a teplota je udržována na hodnotě 70 °F/21 °C (v rozmezí: 68-72 °F/20-22°C) a relativní vlhkost v rozmezí 20-40 %. Ve zkušebních prostorách byla teplota udržována v rozmezí 68–72° F (20–22 °C) a relativní vlhkost v rozmezí 20–40 %. Zárok spočívající ve vytvoření léze 6-OHDA:

[0235] Léze způsobující denervaci dopaminu (DA) byly provedeny unilaterální injekcí 6-OHDA do vzestupné nigrostriální dráhy. Potkanům bylo podáno anestetikum pentobarbital sodný 40 mg/kg (i.p.) a byli umístěni do stereotaktického rámu. 6-OHDA byl injikován do pravého vzestupného DA uzlu v následujících souřadnicích (v mm) vzhledem k průsečíku šipovitého a věnčitého švu a durálnímu povrchu: (1) poloha „toothbar“ -2,3, A = -4,4, L = 1,2, V = 7,8, (7,5 ug 6-OHDA), (2) poloha „toothbar“ +3,4, A = -4,0, L = 0,8, V = 8,0 mm (6 ug 6-OHDA). Alternativně byla podána pouze jedna injekce s následujícími souřadnicemi: „Toothbar“: - 3,3 mm, AP:

-1,8 mm, ML: -2,0 mm, DV: -8,6 mm (18 μ g/6 μ l 6-OHDA). Injekce neurotoxinu byly provedeny rychlostí 1 μ l/min a injekční kanyla byla ponechána na místě po dobu dalších 2 až 3 minut.

[0236] Po zotavení ze zákroku byli vybráni potkani s téměř kompletními (>90 %) lézemi pomocí rotačního testu vyvolaného apomorfínem. I.p. injekce 0,5 mg/kg apomorfínu – HCl (Sigma) ve fyziologickém roztoku navodila protistranné otáčení, které se považuje za důsledek denervované hypersenzitivity receptorů DA v místě léze. Rotační chování v odpovědi na agonisty DA zhruba koreluje se závažností léze. Kvantifikace rotační odpovědi byla u potkanů stanovena počítáním otáček za dobu 30 minut. Potkani s počtem bodů za rotaci ≥ 6 otáček/min byli vybráni pro další testy. Zvířata byla následně rozdělena do dvou vzájemně si odpovídajících podskupin (podle amfetaminové rotace) a byla jim podávána denní léčba, jak je uvedeno níže.

Léčiva a léčebné režimy

[0237] L-DOPA methyl ester (Sigma, kat. číslo D9628 šarže č. 030M1604V)) byl podáván v dávce 6 mg/kg/den v kombinaci s 15 mg/kg/den benserazidu HCl. Dlouhodobá léčba touto dávkou L-DOPA a benserazidu po dobu 3 týdnů byla podávána všem potkanům s dobrými lézemi za účelem vyvolání postupného vývoje dyskinetických pohybů. Následně byli ze studie vyřazeni potkani, u kterých nedošlo ke vzniku dyskineze, a potkani s celkovým počtem bodů AIM ≥ 28 v průběhu pěti testování (závažnost dyskineze $\geq$ stupeň 2 u každé z axiální, končetinové a orolinguální stupnice) byli udržováni v léčebném režimu nejméně dvou injekcí L-DOPA/benserazid za týden pro udržení stabilního počtu bodů AIM. Vybraní potkani pak byli rozděleni do skupin po 9 až 12 zvířatech, které byly vyrovnány, pokud se jedná o závažnost AIM. Tato zvířata byla následně léčena pomocí léčiva a kombinací léčiv, jak je popsáno níže.

AIM vyvolané L-DOPA a screeningové testy léčiva

[0238] Potkani byli testováni na AIM, jak je popsáno výše v příkladu II s tou výjimkou, že součet lokomočních (LO) nebo axiálních (AX), končetinových (LI) a

oroligválních (OL) bodových hodnocení AIM na každou zkušební fázi byl použit pro účely statistické analýzy.

[0239] Pro stanovení účinků konkrétních dávek kombinace buspironu a zolmitriptanu bylo použito následující uspořádání do skupin:

Vehikulum: (fyziologický roztok, i.p., 30 min před L-DOPA, n=6)

Buspiron (1 mg/kg, i.p., n=6)

Zolmitriptan (od Damas-beta, kat. č. TSP76106 šarže č. T4903TSP76106, 10 mg/kg, i.p., n=6)

Zolmitriptan (3 mg/kg, i.p.) + Buspiron (1 mg/kg, i.p., n=6)

Zolmitriptan (10 mg/kg, i.p.) + Buspiron (1 mg/kg, i.p., n=6)

Zolmitriptan je podáván 35 minut před L-DOPA, zatímco buspiron je podáván 30 minut před L-DOPA.

[0240] Výsledky screeningových testů léčiva jsou uvedeny na Obrázku 1 a prokázaly, že buspiron (1 mg/kg/den i.p.) v kombinaci se zolmitriptanem (3 mg/kg/den i.p. nebo 10 mg/kg/den) významně snížil dyskinezi vyvolanou L-DOPA. Při podávání samotného zolmitriptanu (10 mg/kg/den) ke zmírnění AIM nedochází, zatímco u buspironu (1 mg/kg/den i.p.) jsou AIM zmírněny pouze částečně.

Příklad V

[0241] Tato studie popisuje vyhodnocení zolmitriptanu a buspironu u modelu potkana 6-OHDA pomocí testu na rotujícím válci (rotarod). Pomocí této studie lze vyhodnotit léčbu kombinací sloučenin podle tohoto vynálezu z hlediska jejich sedativních účinků, a/nebo jejich účinků na motorické funkce srovnáním sedovaných potkanů a potkanů, kteří dostali pouze injekce fyziologického roztoku.

Test na rotujícím válci „rotarod“

[0242] Test na rotujícím válci se provádí za účelem zjištění případných škodlivých účinků zkoumaných sloučenin motorické funkce a koordinaci potkanů. Krátce řečeno, zvířata (30 SD potkaních samic (180-220 g, chovaných interně, původem z SLAC Laboratory Animal Co. Ltd) ve věku 9 týdnů) byla trénována dvakrát denně po dobu 3

dnů. Potkani byli umístěni do přístroje se zrychlujícím rotujícím válcem (Shanghai Jiliang, Čína) při počáteční rychlosti 4 otáčky za minutu (ot/min), přičemž rychlost se postupně automaticky zvyšovala až na 40 ot/min během 300 s. Každý trénink skončil, když zvíře spadlo nebo se zachytilo na zařízení a otáčelo se spolu s ním po dvě po sobě jdoucí otáčky. Zaznamenávala se doba, po kterou se potkan udržel na rotujícím válci. Doba udržení se na válci zaznamenaná při posledním tréninku byla použita jako výchozí hodnota. Potkani byli rozděleni do skupin podle náhodného rozdělení výchozí hodnoty.

[0243] Při zkušební fázi čtvrtého dne byli potkani hodnoceni na rotujícím válci se stejným uspořádáním, jak je uvedeno výše, 30 minut po podání dávky. Potkanům byly podávány dávky léčiva, jak je uvedeno níže. Dávkování a měření na rotujícím válci prováděli dva výzkumní pracovníci samostatně. Pentobarbital (15 mg/kg, i.p.) byl použit jako pozitivní kontrola.

[0244] Uspořádání do skupin pro zkoušky sloučeniny:

Vehikulum: Fyziologický roztok, i.p., 30 min před testem, n=10

Pozitivní kontrola: Pentobarbital 15 mg/kg, i.p. 30 min před testem, n=10

[0245] Kombinace:

Zolmitriptan 3 mg/kg, i.p. 5 min před buspironem

Buspiron 1 mg/kg, i.p. 30 min před testem, n=10

[0246] Statistická analýza: Výkon na rotujícím válci se vyjadřuje jako celkový počet sekund strávených na zrychlujícím se válci. Data byla analyzována pomocí jednosměrného testu ANOVA a Tukeyho post-hoc testu.

Výsledek:

[0247] Viz Obrázek 2.

[0248] Buspiron (1 mg/kg/den i.p.) v kombinaci se zolmitriptanem (3 mg/kg/den i.p.) neměl žádné statisticky významné účinky na výkonnost u modelu na rotujícím válci v porovnání s potkany, jimž bylo injekčně podáno pouze vehikulum, což prokazuje, že motorické funkce a koordinace nejsou u potkanů významně sníženy po podání

sloučenin. Ve srovnání s pentobarbitalem se významně snížila doba strávená na rotujícím válci.

Příklad VI

[0249] Tato studie popisuje vyhodnocení zolmitriptanu a buspironu u modelu potkana 6-OHDA. Pomocí této studie lze vyhodnotit léčbu založenou na kombinaci sloučenin podle tohoto vynálezu z hlediska jejich sedativních účinků, a/nebo jejich účinků na motorické funkce porovnáním sedovaných potkanů s potkany, kteří dostali pouze injekce fyziologického roztoku.

Test otevřeného pole (*open field test*)

[0250] Test otevřeného pole byl použit pro stanovení účinků léčiva na lokomoční aktivitu. Potkani byli umístěni do komor s otevřeným polem (o rozměrech 40cm × 40cm × 40 cm) 30 minut po podání dávky. Po 15 minutách zvykání byla zaznamenávána lokomoce a analyzována pomocí aplikace pro sledování Enthovision Video Tracking Software (Noldus Information Technology, Holandsko) po dobu 60 minut. Všechny lokomoční aktivity byly provedeny během fáze tmy a pro eliminaci všech čichových stop byl prostor před každým testem důkladně vyčištěn 70% etanolem (hmot.).

[0251] Uspořádání do skupin pro zkoušky sloučeniny:

Vehikulum: Fyziologický roztok, i.p., 30 min před testem, n=10

Pozitivní kontrola: Pentobarbital 15 mg/kg, i.p. 30 min před testem, n=10

[0252] Kombinace:

Zolmitriptan 3 mg/kg, i.p. 5 min před buspironem

Buspiron 1 mg/kg, i.p. 30 min před testem, n=10

[0253] Statistická analýza: Celková lokomoční aktivita je vyjádřena jako celková vzdálenost pohybu (cm) a průměrná rychlost (cm/s) po dobu 60 minut. Data byla

analyzována pomocí jednosměrného testu ANOVA a Tukeyho post-hoc testu. Lokomoční aktivita v šesti časových bodech je vyjádřena jako vzdálenost pohybu (cm) a průměrná rychlost (cm/s) každých 10 minut. Data byla analyzována pomocí jednosměrného testu ANOVA a Tukeyho post-hoc testu v každém časovém bodu.

Výsledek:

[0254] Viz Obrázek 3.

[0255] Léčba buspironem (1 mg/kg/den i.p.) v kombinaci s zolmitriptanem (3 mg/kg/den i.p.) neměla žádné statisticky významné účinky na výkony v testu otevřeného pole při porovnání s potkany, kterým bylo injekčně podáno pouze vehikulum, během 30 minut pozorovacího období. Pentobarbital významně snížil motorické funkce během celkového pozorovacího období.

Příklad VII

AIM vyvolané L-DOPA a screeningové testy léčiva

[0256] Potkani byli testováni z hlediska AIM, jak je popsáno výše v příkladu II s tou výjimkou, že součet lokomočních (LO) nebo axiálních (AX), končetinových (LI) a oroligválních (OL) bodových hodnocení AIM na každou zkušební fázi byl použit pro účely statistické analýzy. Pro stanovení účinků konkrétních dávek kombinace buspironu a zolmitriptanu bylo použito následující uspořádání do skupin:

Vehikulum: (fyziologický roztok, i.p., 30 min před L-DOPA, n=6)

Buspiron (0,5 mg/kg, intraperitoneálně (i.p.), n=6)

Buspiron (0,5 mg/kg, i.p.) + Zolmitriptan (od Damas-beta, kat. č. TSP76106 šarže

č. T4903TSP76106, 3 mg/kg i.p.)

Buspiron (0,5 mg/kg, i.p.) + Zolmitriptan (10 mg/kg, i.p.)

Buspiron (1 mg/kg, i.p.) + Zolmitriptan (10 mg/kg, i.p.)

Zolmitriptan byl podáván 35 minut před L-DOPA, zatímco buspiron byl podáván 30 minut před L-DOPA.

[0257] Výsledky screeningových testů léčiva jsou uvedeny na Obrázku 4 a prokázaly, že buspiron (0,5 mg/kg/den i.p.) v kombinaci s zolmitriptanem (3 mg/kg/den i.p. nebo 10 mg/kg/den) nebo buspiron (1,0 mg/kg i.p.) v kombinaci se zolmitriptanem (10 mg/kg i.p.) významně snížil dyskinezi vyvolanou L-DOPA. Při podávání buspironu samotného (0,5 mg/kg i.p.) byly AIM zmírněny pouze částečně.

Příklad VIII

Vyrovňovací kroky přední tlapky (*forepaw adjusting steps*, FAS)

[0258] Test FAS (Schallert a kol., 1992, Olsson a kol., J Neurosci; 15:3863-75, 1995) je ve velké míře používán pro měření akineze přední tlapky prokazující citlivost na ztrátu DA a odstranění nedostatku DA léčbou spočívající v jeho náhradě.

Postup při testu:

[0259] Zvířata: 60 potkaních samců kmene Sprague-Dawley (o hmotnosti 290 až 340 g, pořízených od firmy SLAC Laboratory Animal Co. Ltd ve věku 8 ž 10 týdnů). Potkani byli ubytováni v klecích ve skupinách po dvou (n=2). Zvířata měla *neomezený přístup* ke standardnímu krmivu pro hlodavce a vodě. V obytných a zkušebních prostorách pro zvířata byly udržovány řízené podmínky prostředí a tyto prostory byly ve vzájemné těsné blízkosti. V obytných prostorách pro zvířata se udržovaly 12hodinové cykly světlo/tma se světlem od 6 hodin ráno a teplota je udržována na hodnotě 70 °F/21 °C (v rozmezí: 68-72 °F/20-22°C) a relativní vlhkost v rozmezí 20-40 %. Ve zkušebních prostorách byla teplota udržována v rozmezí 68–72 °F (20–22 °C) a relativní vlhkost v rozmezí 20–40 %.

Zárok spočívající ve vytvoření léze 6-OHDA:

[0260] Léze způsobující denervaci dopaminu (DA) byly provedeny unilaterální injekcí 6-OHDA do středního uzlu předního mozku, který obsahuje vzestupnou nigrostriální dráhu. Potkanům bylo podáno anestetikum pentobarbital sodný 40 mg/kg (i.p.) a byli umístěni do stereotaktického rámu. 6-OHDA byl podán injekčně do následujících souřadnic (v mm) vzhledem k průsečíku šipovitého a věnitěho švu a durálnímu povrchu: „Toothbar“: -3,3 mm, AP: -1,8 mm, ML: -2,0 mm, DV: - 8,6 mm (18µg/6µl 6-OHDA). Injekce neurotoxinu byly provedeny rychlostí 0,5µl/min a injekční

kanyla byla ponechána na místě po dobu dalších 2 až 3 minut.

[0261] Po zotavení ze zákroku byli vybráni potkani s téměř kompletními (>90 %) lézemi pomocí rotačního testu vyvolaného apomorfínem. I.p. injekce 0,5 mg/kg apomorfínu HCl (Sigma) ve fyziologickém roztoku navodila protistranné otáčení, které se považuje za důsledek hypersenzitivity receptorů DA v místě léze. Rotační chování v odpovědi na agonisty DA zhruba koreluje se závažností léze. Kvantifikace rotační odpovědi byla u potkanů stanovena počítáním otáček za dobu 30 minut. Potkani, kteří vykonali ≥ 180 otoček během 30 minut byli vybráni pro další testy. Zvířata byla následně rozdělena do dvou vzájemně si odpovídajících podskupin (podle apomorfínové rotace) a byla jim podávána denní léčba L-DOPA.

Léčiva a léčebné režimy

[0262] Studie byla prováděna na modelových potkanech s unilaterální lézí vyvolanou 6-OHDA (600 g až 630 g, ve věku 25 týdnů, z rodičů z interního chovu).

[0263] Počáteční výchozí hodnota byla stanovena následujícím postupem. Všechna zvířata byla před zkouškou trénována osobou provádějící experiment. Potkani byli trénováni, aby běhali spontánně po rampě do své klece po volné tlapce. Vyrovnávací kroky každého potkana sestávaly z pohybu ve dvou směrech (dopředu a dozadu).

[0264] Každá výchozí hodnota u testu vyrovnávacích kroků sestávala ze dvou dílčích testů za den a výchozí hodnota byla vypočtena jako průměr z těchto dvou dílčích testů.

[0265] Kombinovaná studie byla provedena na čtyřiceti zvířatech s testem ve výchozím stavu v rámci modelu s zolmitriptanem (Damas-beta, kat. č. TSP76106, šarže č. T4903TSP76106), bupiron (Sigma, kat. č. B7148, šarže č. 042K1763Z) a L-DOPA (Sigma, kat. č. D9628, šarže č. 030M1604V. L-DOPA a benserazid byl rozpuštěn ve fyziologickém roztoku (vehikulum 1), zatímco bupiron a zolmitriptan byly rozpuštěny v 10% tween-80 (vehikulum 2).

[0266] Uspořádání do skupin pro zkoušky sloučeniny:

- 1) Vehikulum 1 (fyziologický roztok) s 15 mg/kg benserazidu HCl (s.c. 60 min před prováděním testu) + Vehikulum 2 (10% tween-80, i.p., 30 min před prováděním testu) + Vehikulum 2 (10% tween-80, i.p., 30 min před prováděním testu, n=14).

2) L-DOPA 3 mg/kg s 15 mg/kg benserazidu HCl (s.c. 60 min před prováděním testu) + Vehikulum 2 (10% tween-80, i.p., 30 min před prováděním testu) + Vehikulum 2 (10% tween-80, i.p., 30 min před prováděním testu, n=14).

3) L-DOPA 3 mg/kg s 15 mg/kg benserazidu (s.c. 60 min před prováděním testu) + 0,5 mg/kg bupironu (i.p., 30 min před prováděním testu) + 10 mg/kg zolmitriptanu (i.p., 30 min před prováděním testu, n=14)

[0267] Zkušební potkani byli rozděleni náhodně do 3 skupin, které byly rovnocenné z hlediska testu ve výchozím stavu.

[0268] Všechna zvířata byla před zkouškou trénována osobou provádějící experiment. Potkani byli trénováni, aby běhali spontánně po rampě do své klece po volné tlapce.

[0269] Vyrovnávací kroky každého potkana sestávaly z pohybu ve dvou směrech (dopředu a dozadu).

[0270] Každá výchozí hodnota u testu vyrovnávacích kroků sestávala ze dvou dílčích testů za den a výchozí hodnota byla vypočtena jako průměr z těchto dvou dílčích testů.

[0271] Data byla prezentována jako procento vyrovnávacích kroků postižené tlapky vůči neporušené tlapce. Tento výpočet naznačuje stupeň invalidity přední tlapky.

[0272] Bylo zjištěno, že akutní léčba L-DOPA 3 mg/kg (s 15 mg/kg benserazidu) zmírnila akinezi vyvolanou 6-OHDA zvýšeným používáním přední tlapky. Akutní spolu-podávání bupironu (0,5 mg/kg) + zolmitriptanu (10 mg/kg) nemělo vliv na účinek L-DOPA (3 mg/kg s 15 mg/kg benserazidu) na akinezi vyvolanou 6-OHDA.

Průměrné procento vyrovnávacích kroků v každé skupině bylo vypočteno následovně: Vehikulum: 64,4%

L-DOPA (3 mg/kg s 15 mg/kg benserazidu): 77,8 %

L-DOPA (3 mg/kg s 15 mg/kg benserazidu) plus bupiron (0,5 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg): 77,9 %

[0273] Pro studium účinků kombinace bupironu (0,5 mg/kg) + zolmitriptanu (10 mg/kg) bez spolupodávání L-DOPA byly zkoumány následující skupiny:

1) Vehikulum 1 s 15 mg/kg benserazidu HCl (s.c., 60 min před prováděním testu) + Vehikulum 2, (i.p., 30 min před prováděním testu) + Vehikulum 2 (i.p., 30 min před prováděním testu, n=10).

2) 3 mg/kg L-DOPA s 15 mg/kg benserazidu HCl (s.c., 60 min před prováděním testu) + Vehikulum 2 (i.p., 30 min před prováděním testu) + Vehikulum 2 (30 min před prováděním testu, n=10).

3) Vehikulum 1 s 15 mg/kg benserazidu (s.c. 60 min před prováděním testu) + 0,5 mg/kg bupironu (i.p., 30 min před prováděním testu) + 10 mg/kg zolmitriptanu (i.p., 30 min před prováděním testu, n=10).

[0274] Bylo zjištěno, že 3 mg/kg L-DOPA s 15 mg/kg benserazidu HCl výrazně zvyšují využití přední končetiny. Účinky bupironu (0,5 mg/kg) + zolmitriptanu (10 mg/kg) na přední končetinu nebyly výrazně odlišné od účinků L-DOPA.

Průměrné procento vyrovnávacích kroků v každé skupině bylo vypočteno následovně: Vehikulum: 69,5%

L-DOPA (3 mg/kg s 15 mg/kg benserazidu): 77,7 %

Bupiron (0,5 mg/kg) + zolmitriptan (10 mg/kg): 82,0 %

[0275] Výsledky ukazují, že kombinace bupironu a zolmitriptanu v dávkách, které jsou schopné zmírňovat abnormální bezděčné pohyby u modelu potkana při dyskinezi vyvolané L-DOPA neruší účinky L-DOPA na akinezi.

[0276] To dále prokazuje, že kombinace bupironu a zolmitriptanu by mohla zmírnit dyskinezi vyvolanou L-DOPA u pacientů s Parkinsonovou chorobou, aniž by došlo k narušení pozitivních účinků L-DOPA. Tato data dále prokazují, že samotná kombinace bupironu a zolmitriptanu má pozitivní účinky na příznaky Parkinsonovy choroby.

Příklad IX

Účinky sloučenin u modelu potkana při tardivní dyskinezi

[0277] Zolmitriptan v kombinaci s bupironem byl hodnocen z hlediska možné

aktivitu proti dyskinezi vyvolané reserpinem u myši. Reserpin v dávce 1 mg/kg byl podán injekčně subkutánně (s.c.) pro vyvolání tardivní dyskineze 1. a 3. dne. Kombinace zolmitriptanu a bupironu byly podávány intraperitoneálně (i.p.) 24 hodin po 2. injekci reserpinu. Byly měřeny žvýkací pohyby naprázdno (*vacuous chewing movements*, VCM) po dobu 10 minut 1 hodinu po 2. injekci v rámci testu sloučenin 4. dne. Bupiron a zolmitriptan rozpuštěné/suspendované v 20% Tween 20/ 0,9% NaCl byly podávány intraperitoneálně v dávkovacím objemu 10 ml/kg. Všechny zkušební látky byly připraveny těsně před použitím.

[0278] Myši samci kmene ICR s hmotností 36 ± 2 g byli pořízeni od firmy BioLasco Taiwan, držitele licence Charles River Laboratories Technology. Zvířata byla ubytována ve zvířecích klecích o velikosti $29 \times 18 \times 13$ cm pro 5 myší. Všechna zvířata byla udržována v hygienickém prostředí při řízené teplotě ($20^\circ\text{C} - 24^\circ\text{C}$), o relativní vlhkosti (50 % – 80 %) s 12hodinovými cykly světlo/tma po dobu nejméně tří dnů před prováděním studie v laboratoři Ricerca Taiwan, Ltd. Zvířata měla volný přístup k laboratorní potravě pro hlodavce [MF-18 (Oriental Yeast Co., Ltd., Japonsko)] a k pitku s vodou. Všechny aspekty této studie, včetně ubytování, provádění experimentu a utracení zvířat, byly prováděny v obecném souladu s návodem pro péči a použití laboratorních zvířat (*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, National Academy Press, Washington, D. C., 1996).

[0279] Studie byla provedena na skupinách 10 myších samců kmene ICR o hmotnosti 36 ± 2 g (při příjezdu). Všem zvířatům byla podána 1. dávka reserpinu (1 mg/kg s.c.) 1. den, druhá dávka reserpinu byla podána po 48 hodinách 3. dne pro vyvolání tardivní dyskineze. Vehikulum a zkušební látky byly podávány injekcí intraperitoneálně 24 hodin po 2. dávce reserpinu 4. dne. Jednu hodinu po dávce druhé zkušební látky byla provedena behaviorální pozorování žvýkacích pohybů naprázdno.

[0280] Pro behaviorální hodnocení byla zvířata umístěna do samostatných klecí z plexiskla ($13 \text{ cm} \times 23 \text{ cm} \times 13 \text{ cm}$). Na podlahu klece byla umístěna zrcadla, aby bylo možné provádět pozorování pohybů úst, když jsou zvířata obrácena zády k pozorovateli. Po období 5 minut zvykání byly počítány výskyty žvýkacích pohybů naprázdno (VCM) po dobu dalších 10 minut. VCM označují jediné otevření úst ve vertikální rovině, které není směřováno k žádnému fyzickému materiálu. Došlo-li k VCM při péči o srst, nebyly tyto pohyby započteny.

[0281] Celkový počet VCM v každé skupině byl zaznamenán a byl stanoven průměr

± SEM (standardní chyba průměru) pro každou skupinu. Pro srovnání mezi kontrolou vehikula a léčené skupiny byl proveden jednosměrný test ANOVA následovaný Dunnettovým testem. Rozdíly se považují za významné při $P < 0,05$ (*).

[0282] Počet VCM pro různé zkušební skupiny byl (průměr ± SEM (standardní chyba průměru)):

Vehikulum ($36,7 \pm 6,7$);

Buspiron (3 mg/kg i.p.) plus zolmitriptan (30 mg/kg i.p.): ($7,3 \pm 4,6$)*.

[0283] Na závěr bylo zjištěno, že buspiron v kombinaci s zolmitriptanem významně snižuje tardivní dyskinezi vyvolanou reserpinem u myši.

Položky

[0284] Následující položky slouží k dalšímu popisu tohoto vynálezu:

1. Farmaceutická kompozice zahrnující přinejmenším jednu sloučeninu, přičemž tato sloučenina je buď agonistou dvou nebo více serotoninových receptorů vybraných ze skupiny receptorů
 - 5-HT1 B
 - 5-HT1 D
 - 5-HT1 F,
 nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F nebo jejich farmaceuticky přijatelným derivátem, a přičemž tato kompozice dále obsahuje agonistu receptoru 5-HT1 A nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, pro léčbu, prevenci nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí.
2. Farmaceutická kompozice podle položky 1, přičemž sloučenina je agonistou receptoru 5-HT1 B a receptoru 5-HT1 D nebo jeho farmaceuticky přijatelným derivátem.
3. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž sloučenina je selektivním agonistou receptoru 5-HT1 D nebo selektivním agonistou receptoru 5-HT1 F, nebo jejich farmaceuticky přijatelným derivátem.
4. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž

sloučenina je agonistou receptoru 5-HT1 B, receptoru 5-HT1 D a receptoru 5-HT1 F nebo jejich farmaceuticky přijatelným derivátem.

5. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž sloučenina má vyšší afinitu, a/nebo účinnost aktivace receptoru pro receptor 5-HT1 D v porovnání s receptorem 5-HT1 B.

6. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž sloučenina má vyšší afinitu, a/nebo účinnost aktivace receptoru pro receptor 5-HT1 D v porovnání s receptory 5-HT1 B a 5-HT1 F.

7. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž sloučenina je zvolena ze skupiny obsahující sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan a eletriptan nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů.

8. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž sloučeninou je COL-144, LY334370, LY344864 nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát.

9. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž sloučenina se podává v dávkách 0,05 až 200 mg/den.

10. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž sloučenina se podává v dávkách 0,5 až 60 mg/den například v dávkách 0,5 až 10 mg/den.

11. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž sloučenina se podává v jednorázových dávkách 0,05 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti.

12. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž agonista receptoru 5-HT1 A je zvolen ze skupiny obsahující alnespiron, binospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron, perospiron, tandospiron, befiradol, repinotan, piklozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserín a sarizotan nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů.

13. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž agonistou receptoru 5-HT1 A je tandospiron, gepiron nebo buspiron nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát.

14. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž sloučenina je zvolena ze skupiny obsahující zolmitriptan a frovatriptan nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát a agonista receptoru 5-HT1 A je

zvolen ze skupiny obsahující buspiron, tandospiron nebo gepiron nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát.

15. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž sloučeninou je zolmitriptan nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a agonistou receptoru 5-HT_{1A} je buspiron nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.

16. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž agonista receptoru 5-HT_{1A} se podává v dávkách 0,05 až 500 mg/den.

17. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž agonista receptoru 5-HT_{1A} se podává v dávkách 0,5 až 100 mg/den například v dávkách 0,5 až 30 mg/den.

18. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž agonista receptoru 5-HT_{1A} se podává v dávkách 0,5 až 100 mg/den a sloučenina se podává v dávkách 0,5 až 60 mg/den jako například, přičemž agonista receptoru 5-HT_{1A} se podává v dávkách 0,5 až 30 mg/den a sloučenina se podává v dávkách 0,5 až 10 mg/den.

19. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž agonista receptoru 5-HT_{1A} se podává v jednorázových dávkách 0,05 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti.

20. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek může dále obsahovat jednu nebo více druhých účinných složek.

21. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek dále obsahující jednu nebo více druhých účinných složek zvolených ze skupiny, která obsahuje látky zvyšující koncentraci dopaminu v synaptické šterbině, dopamin, L-DOPA nebo agonisty dopaminového receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty.

22. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek dále obsahující jednu nebo více druhých účinných složek zvolených ze skupiny látek, které zmírňují příznaky Parkinsonovy choroby nebo které se používají k léčbě Parkinsonovy choroby.

23. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž sloučeninou je zolmitriptan nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a agonistou receptoru 5-HT_{1A} je buspiron nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát dále obsahující L-DOPA nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.

24. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek dále obsahující dvě nebo více druhých účinných složek, přičemž jednou je L-DOPA a druhou je inhibitor dekarboxylázy jako například carbidopa nebo benserazid.

25. Farmaceutická kompozice podle položky 24, přičemž inhibitorem dekarboxylázy je carbidopa nebo benserazid.

26. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek dále obsahující dvě nebo více druhých účinných složek, přičemž jednou je L-DOPA a druhou je inhibitor COMT.

27. Farmaceutická kompozice podle položky 26, přičemž inhibitorem COMT je tolkapon nebo entakapon.

28. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž poruchou pohybového ústrojí je porucha pohybového ústrojí související se změnami hladinami synaptického dopaminu.

29. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž poruchou pohybového ústrojí je jedna nebo více poruch zvolených ze skupiny obsahující tardivní dyskinezi, akatizii, Parkinsonovu chorobu, poruchy pohybového ústrojí související s Parkinsonovou chorobou, jako je například bradykineze, akineze a dyskineze, jako například dyskineze vyvolaná L-DOPA.

30. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž poruchou pohybového ústrojí je jedna nebo více poruch zvolených ze skupiny obsahující Parkinsonovu chorobu, poruchy pohybového ústrojí související s Parkinsonovou chorobou jako je například akineze a bradykineze, a dyskineze, jako například dyskineze vyvolaná L-DOPA.

31. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž poruchou pohybového ústrojí je dyskineze související s Parkinsonovou chorobou jako je například dyskineze vyvolaná L-DOPA.

32. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek, přičemž poruchou pohybového ústrojí je tardivní dyskineze.

33. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek ve složení vhodném pro parenterální podávání.

34. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek ve složení vhodném pro enterální podávání jako například perorální podávání.

35. Farmaceutická kompozice podle předchozích položek ve složení vhodném pro překonání hematoencefalické bariéry.
36. Sloučenina pro léčbu, prevenci nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí, přičemž tato sloučenina je definována v kterékoli z položek 1 až 35.
37. Způsoby pro léčbu, prevenci nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí zahrnující jeden nebo více kroků spočívajících v podávání účinného množství farmaceutické kompozice nebo sloučeniny, jak je definováno v kterékoliv z položek 1 až 35, osobě, která ji potřebuje.
38. Způsob podle položky 37, přičemž sloučenina, jak je definována v kterékoliv z položek 1 až 35, se podává v dávkách 0,05 mg/den až 200 mg/den.
39. Způsob podle položek 37 až 38, přičemž sloučenina, jak je definováno v kterékoliv z položek 1 až 35, se podává v dávkách 0,5 mg/den až 60 mg/den jako například v dávkách 0,5 mg/den až 10 mg/den.
40. Způsob podle položek 37 až 39 dále obsahující krok současného, postupného nebo odděleného podání účinného množství jedné nebo více druhých účinných složek.
41. Způsob podle položek 37 až 39, přičemž sloučenina, jak je definována v položkách 1 až 35, se podává současně, postupně nebo odděleně v kombinaci s účinným množstvím agonisty receptoru 5-HT_{1A}.
42. Způsob podle položek 37 až 41, přičemž sloučenina, jak je definována v položkách 1 až 35, je podávána současně, postupně nebo odděleně v kombinaci s účinným množstvím agonisty receptoru 5-HT_{1A} zvoleným ze skupiny obsahující alnespiron, binospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron, perospiron, tandospiron, befiradol, repinotan, piklozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserín a sarizotan nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát.
43. Způsob podle položek 40 až 42, přičemž agonista receptoru 5-HT_{1A} je zvolen ze skupiny obsahující buspiron, gepiron nebo tandospiron nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát.
44. Způsob podle položek 40 až 43, přičemž agonista receptoru 5-HT_{1A} je podáván v dávkách 0,05 mg/den až 500 mg/den.
45. Způsob podle položek 40 až 44, přičemž agonista receptoru 5-HT_{1A} je podáván v dávkách 0,5 mg/den až 100 mg/den například v dávkách 0,5

- mg/den až 30 mg/den.
46. Způsob podle položek 35 až 45, přičemž farmaceutická kompozice nebo sloučenina, jak je definováno v položkách 1 až 35, je podávána současně, postupně nebo odděleně v kombinaci s jednou nebo více druhými účinnými složkami zvolenými ze skupiny obsahující látky zvyšující koncentraci dopaminu v synaptické štěrbině, dopamin, L-DOPA nebo agonisty dopaminového receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát.
47. Souprava dílů obsahující farmaceutickou kompozici nebo sloučeninu, jak je definována v položkách 1 až 35, pro léčbu, prevenci nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí.
48. Souprava dílů podle položky 47 dále obsahující jednu nebo více druhých účinných složek pro současné, postupné nebo oddělené podávání.
49. Souprava dílů podle položek 47 až 48 dále obsahující agonistu receptoru 5-HT_{1A}.
50. Souprava dílů podle položky 49 dále obsahující agonistu receptoru 5-HT_{1A}, který je zvolen ze skupiny obsahující alnespiron, binospiron, buspiron, gepiron, ipsapiron, perospiron, tandospiron, befiradol, repinotan, piklozotan, osemozotan, flesinoxan, flibanserín a sarizotan nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů.
51. Souprava dílů podle položek 49 až 50, přičemž agonistou receptoru 5-HT_{1A} je gepiron, tandospiron nebo buspiron nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.
52. Souprava dílů podle položek 48 až 51 dále obsahující látku zvyšující koncentraci dopaminu v synaptické štěrbině, dopamin, L-DOPA, agonisty dopaminového receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelný derivát.
53. Způsob přípravy farmaceutické kompozice podle položek 1 až 35

Literatura

[0285]

- Bonifati a kol., Clin NeurPharmacol, 1994,17, 73-82.
- Dekundy a kol.: Behavioural Brain Research 179 (2007) 76-89
- Del Sorbo and Albanese: J Neurol. 2008; 255 Suppl 4: 32-41.
- Elangbam a kol.: J Histochem Cytochem 53:671-677, 2005
- Filip a kol. Pharmacol. Reports. (2009) 61, 761-777; Ohno, Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 148-157.
- Fox a kol: Movement Disorders vyd. 24, č. 9, 2009.
- Grégoire a kol: Parkinsonism Relat Disord. 2009; 15(6): 445-52.
- Jenner: Nat Rev Neurosci. 2008; 9(9): 665-77.
- Kirik a kol. :J. Neurosci 2001; 21:2889-96
- Ludwig a kol: Clin Neuropharmacol. 1986; 9(4):373-8
- Moss a kol: J Clin Psychopharmacol. 1993 Jun;13(3):204-9.
- Muñoz a kol: Brain. 2008; 131(Pt 12): 3380-94
- Muñoz a kol: Experimental Neurology 219 (2009) 298-307.
- Newman-Tancredi: Current Opinion in Investigational Drugs 2010 11(7):802-812.
- Olsson a kol., J Neurosci; 15:3863-75, 1995
- Ohno, Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 148-157
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2000
- Roppongi a kol: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31(1):308-10.
- Schallert a kol. , J. Neural Transpl Plast 1992; 3:332-3

Nároky

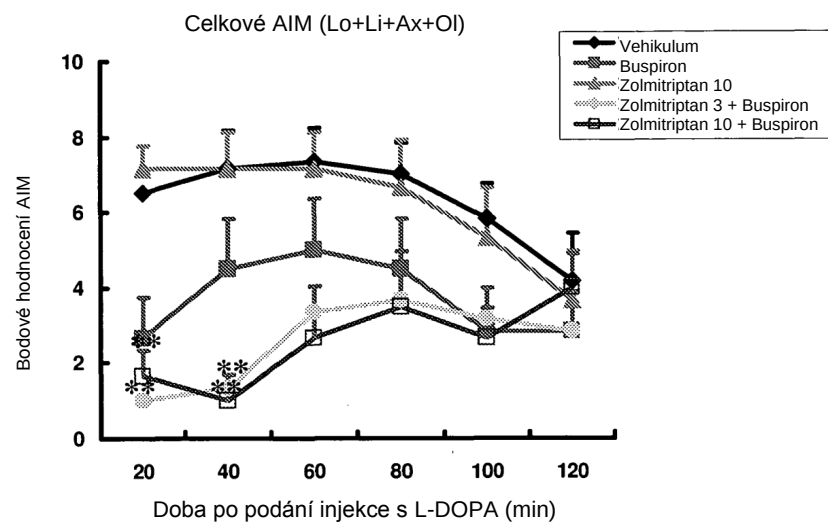
1. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů obsahující přinejmenším jednu sloučeninu, přičemž uvedená sloučenina je agonistou receptorů 5-HT1 D, 5-HT1 B a 5-HT1 F nebo jeho farmaceuticky přijatelným derivátem, přičemž uvedená sloučenina je triptan nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a přičemž uvedená kompozice nebo souprava dílů dále obsahuje agonistu receptoru 5-HT1 A nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát pro použití k léčbě, prevenci nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí.
2. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle nároku 1, přičemž uvedená sloučenina má vyšší afinitu a/nebo účinnost aktivace receptoru pro receptor 5-HT1 D v porovnání s receptory 5-HT1 B a 5-HT1 F.
3. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, přičemž sloučenina je zvolena ze skupiny obsahující zolmitriptan, sumatriptan, rizatriptan, naratriptan, almotriptan, frovatriptan a eletriptan nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty.
4. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, přičemž agonista receptoru 5-HT1 A je zvolen ze skupiny sestávající z buspironu, alnespironu, binospironu, gepironu, ipsapironu, perospironu, tandospironu, befiradolu, repinotan piklozotanu, osemozotanu, flesinoxanu, flibanserinu a sarizotanu nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů.
5. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, přičemž sloučeninou je zolmitriptan nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a agonistou receptoru 5-HT1A je buspiron nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.
6. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, přičemž sloučenina se podává v dávkách 0,05 – 200 mg/den například v dávkách 0,5 – 60 mg/den například v dávkách 0,5 – 10 mg/den a agonista receptoru 5-HT1 A se podává v dávkách 0,05 – 500 mg/den například 0,5 – 100 mg/den například v dávkách 0,5 – 30 mg/den.
7. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků dále obsahující jednu nebo více dalších účinných

složek.

8. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle nároku 7, přičemž uvedená jedna nebo více dalších účinných složek jsou zvoleny ze skupiny sestávající z: Látek zvyšujících koncentraci dopaminu v synaptické šterbině; látek, které se používají k léčbě Parkinsonovy choroby; dopaminu; L-DOPA; agonistů dopaminového receptoru nebo jejich farmaceuticky přijatelných derivátů; inhibitorů dekarboxylázy; inhibitorů COMT (catechol-O-methyltransferázy); antagonistů NMDA (N-methyl-D-aspartátu); inhibitorů MAO-B; modulátorů serotoninového receptoru; agonistů receptoru opiátu kappa, modulátorů GABA (kyseliny gamma-aminomáselné), modulátorů neuronových draslíkových kanálů a modulátorů receptoru glutamátu.
9. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle kteréhokoliv z nároků 7 a 8, přičemž sloučeninou je zolmitriptan nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, agonistou receptoru 5-HT_{1A} je buspiron nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a jedna nebo více dalších účinných složek zahrnuje L-DOPA nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a/nebo inhibitor dekarboxylázy, a/nebo inhibitor COMT.
10. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle nároku 9, přičemž inhibitorem dekarboxylázy je carbidopa nebo benserazid; a/nebo přičemž inhibitorem COMT je tolkapon nebo entakapon.
11. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, přičemž porucha pohybového ústrojí je zvolena ze skupiny sestávající z: poruchy pohybového ústrojí související se změnami nebo porušenými hladinami synaptického dopaminu; Parkinsonovy choroby; poruch pohybového ústrojí souvisejících s Parkinsonovou chorobou včetně bradykineze, akineze a dyskineze; dyskineze vyvolané L-DOPA; tardivní dyskineze a akatizie.
12. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, přičemž porucha pohybového ústrojí je zvolena ze skupiny sestávající z ataxie, dystonie, esenciálního třesu, Huntingtonovy choroby, myoklonie, Rettova syndromu, Tourettova syndromu, Wilsonovy choroby, chorei, Machado-Josephovy choroby, syndromu neklidných nohou, křečovitých ustrnutí, geniospasmu a poruch pohybového ústrojí způsobených idiopatickým onemocněním, genetickými

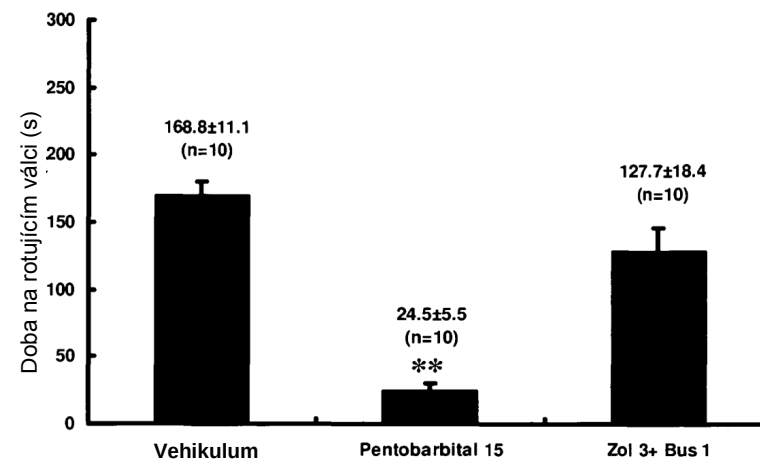
dysfunkcemi nebo infekcemi nebo dysfunkcí bazálních ganglií.

13. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle kteréhokoliv z předchozích nároků, přičemž porucha pohybového ústrojí je způsobena nebo spojena s léčbou léčivem včetně neuroleptických léčiv, antipsychotických, antispresivních a antiemetických léčiv; nebo je způsobena nebo souvisí s vysazením léčiv včetně opiátů, barbiturátů, kokainu, benzodiazepinů, alkoholu nebo amfetaminů.
14. Farmaceutická kompozice nebo souprava dílů pro použití podle kteréhokoliv z nároků 7 až 10, přičemž uvedená jedna nebo více dalších účinných složek mají být podávány současně, postupně nebo odděleně od uvedené farmaceutické kompozice nebo soupravy dílů.
15. Použití farmaceutické kompozice nebo soupravy dílů obsahující přinejmenším jednu sloučeninu, přičemž uvedená sloučenina je agonistou receptorů 5-HT_{1D}, 5-HT_{1B} a 5-HT_{1F} nebo jejich farmaceuticky přijatelným derivátem, přičemž uvedená sloučenina je triptan nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a přičemž uvedená kompozice nebo souprava dílů dále obsahuje agonistu receptoru 5-HT_{1A} nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát pro výrobu medikamentu k léčbě, prevenci nebo zmírnění poruch pohybového ústrojí.



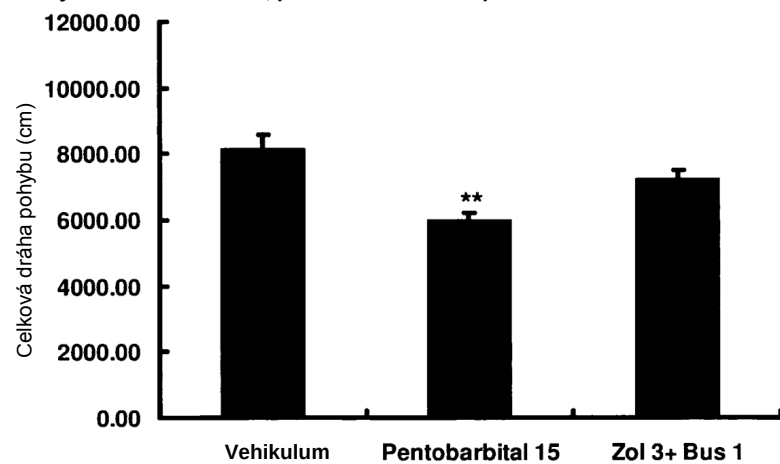
Obr. 1

Účinek zolmitriptanu (3 mg/kg) + buspiron (1 mg/kg) na potkany, kteří nebyli vystaveni žádné léčbě, při pokusu na rotujícím válci „rotarod“

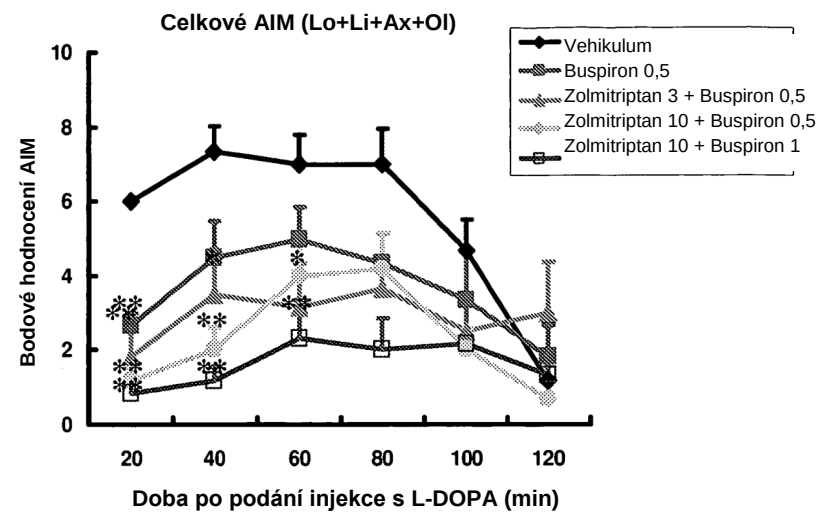


Obr. 2

Účinek zolmitriptanu (3 mg/kg) + buspiron (1 mg/kg) na potkany, kteří nebyli vystaveni žádné léčbě, při testu otevřeného pole



Obr. 3



Obr. 4