

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046455**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.03.15**
- (21) Номер заявки  
**202193155**
- (22) Дата подачи заявки  
**2020.05.29**
- (51) Int. Cl. *A61K 31/4545* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

---

(54) **СЕЛЕКТИВНЫЕ АНТАГОНИСТЫ H3-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

---

- (31) **P1900190** (56) **WO-A1-2014136075**
- (32) **2019.05.31**
- (33) **HU**
- (43) **2022.03.22**
- (86) **PCT/IB2020/055104**
- (87) **WO 2020/240489 2020.12.03**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)**
- (72) Изобретатель:  
**Роман Виктор, Леваи Дьёрдь Иштван (HU)**
- (74) Представитель:  
**Хмара М.В. (RU)**

- 
- (57) Настоящее изобретение относится к селективным антагонистам/обратным агонистам H3-гистаминовых рецепторов, 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}феноксипиперидин-1-ил)этан-1-ону, его фармакологически приемлемым солям, производным, фармацевтическим композициям, активным метаболитам и комбинациям для применения при лечении симптомов расстройства аутистического спектра (РАС (англ. ASD)).

**B1**

**046455**

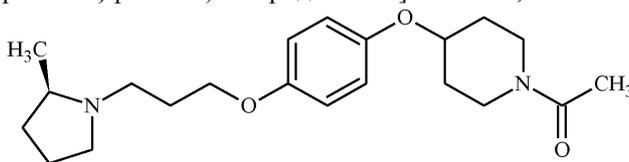
**046455**  
**B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к селективным антагонистам/обратным агонистам H<sub>3</sub>-гистаминовых рецепторов, 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-ону, его фармацевтически приемлемым солям, производным, фармацевтическим композициям, активным метаболитам и комбинациям для применения при лечении симптомов расстройства аутистического спектра (РАС (англ. ASD, от autism spectrum disorder)).

### Предшествующий уровень техники

В Заявке на патент WO 2014/136075A1 раскрыты производные феноксипиперазина, способ их получения и терапевтические применения для лечения состояний, требующих модуляции H<sub>3</sub>-гистаминовых рецепторов. Согласно патентному документу WO 2014/136075A1, 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-он, соответствующий формуле 1



Формула 1

является высокоаффинным и высокоселективным лигандом H<sub>3</sub>-гистаминового рецептора. Это соединение может быть получено выпариванием дихлорметанового раствора конечного продукта, синтезированного в Примере 11 патентного документа WO 2014/136075, или путем высвобождения основания после выделения в виде хлористоводородной соли - что, очевидно, известно специалистам в данной области техники.

In vitro соединение функционально ведет себя как антагонист/обратный агонист рецепторов, а также проявляет антагонизм в отношении H<sub>3</sub>-гистаминовых рецепторов in vivo у крыс.

РАС представляет собой сложное, требующее особого подхода и широко распространенное заболевание нервной системы, которым страдают приблизительно 1% детей и взрослых (Brugha et al., Arch. Gen. Psychiatry. 2011, 68:459-465; Murphy et al., Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2016, 12:1669-1686). Заболевание характеризуется двумя основными симптомами:

1) социально-коммуникативными дисфункциями (хроническими дефицитами социальной коммуникации и социального взаимодействия в различных контекстах), а также

2) ограниченным (повторяющимся, стереотипным) поведением и мышлением (ограниченными, повторяющимися моделями поведения, интересов и деятельности) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, pp. 50-59 (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание, с. 50-59).

Социальные нарушения включают аномальный социальный подход, отказ от нормального двустороннего общения, неспособность к иницированию и поддержанию межличностного взаимодействия. Коммуникативные дефициты могут включать плохо интегрированное вербальное и невербальное общение, нарушение зрительного контакта и использования невербального языка, нарушение понимания жестов, отсутствие мимики. В целом, могут присутствовать дефицит развития, поддержания и понимания взаимоотношений, проблемы с адаптацией к ситуациям взаимодействия с другими людьми, проблемы с совместным участием в творческих играх и отсутствие интереса к сверстникам. Что касается другой области основных симптомов, можно идентифицировать стереотипные или повторяющиеся движения, настойчивую потребность в единообразии и следовании установленному порядку, сильно фиксированные интересы, аномальные по интенсивности или направленности, и аномальную сенсорную реактивность.

Помимо основных симптомов РАС часто также сопровождается сопутствующими или коморбидными симптомами, включающими умственную отсталость, дефицит внимания, гиперактивность, расстройство настроения, судорожные приступы, проблемы со сном и т.д. (Lai et al., Lancet 2013, 383(9920):896-910). Другой частой областью сопутствующих симптомов является раздражительность, включающая вспышки гнева или раздражения, агрессию по отношению к другим, самотравмирующее поведение и перепады настроения. Кроме того, РАС связано со значительными нарушениями адаптивного поведения. Симптомы РАС проявляются с раннего детства и существенно ухудшают повседневную, социальную, профессиональную и другие важные сферы жизнедеятельности.

Антагонисты H<sub>3</sub>-гистаминовых рецепторов широко исследовались с целью разработки лекарственных средств для лечения различных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, ожирение, шизофрения, миокардиальная ишемия, мигрень, заложенность носа и т.д. (Leurs et al., Nat. Rev. Drug Disc. 2005, 4:107-120; Berlin et al., J. Med. Chem. 2011, 54:26-53). Ряд соединений продемонстрировали многообещающие доклинические результаты и вступили в клиническую фазу по таким показателям, как повышенная сонливость в дневное время (англ. EDS, от excessive daytime sleepiness), связанная с болезнью Паркинсона, EDS, вторичная по отношению к синдрому обструктивного апноэ во сне, эпилепсия, шизофрения, деменция и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (Kuhne et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 2011, 20:1629-1648). Антагонисты/обратные агонисты H<sub>3</sub>-гистаминового рецептора рассматривались в

качестве потенциальных фармакотерапевтических агентов для лечения нарушений сна (Barbier and Bradbury, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2007, 6:31-43). Однако до настоящего времени лишь один антагонист H3-гистаминового рецептора, первый представитель нового класса питолизант (под торговой маркой Wakix), получил регистрационное удостоверение от Европейского агентства по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency) для лечения нарколепсии с катаплексией или без нее у взрослых (Kollb-Sielecka et al. *Sleep Med.* 2017, 33:125-129). Примечательно, что в клинической разработке или на рынке отсутствует лекарственное средство с селективным антагонистическим механизмом действия в отношении H3-гистаминового рецептора для лечения симптомов РАС.

Baronio и сотрудники сообщали, что антагонист H3-гистаминового рецептора ципроксифан, вводимый внутривентрикулярно в дозе 3 мг/кг, улучшал социальные дефициты и чрезмерное повторяющееся поведение на модели РАС, вызванного пренатальным воздействием вальпроата, у мышей (Baronio et al., *PLOS One* 2015, 10:1). На той же модели ципроксифан не влиял на предпочтение социальной новизны, когнитивную функцию, нарушенную у мышей, подвергшихся пренатальному воздействию VPA. Ципроксифан является неселективным антагонистом H3-гистаминового рецептора. Помимо антагонизма в отношении H3-гистаминового рецептора ципроксифан также ингибирует моноаминоксидазу А и В человека и крысы в диапазоне микромолярных концентраций с небольшим предпочтением моноаминоксидазы В (Hagenow et al., *Sci. Rep.* 2017 7:40541). Ципроксифан, введенный внутривентрикулярно в дозе 3 мг/кг, создает в плазме концентрацию в микромолярном диапазоне (Ligneau et al., *J. Pharm. Exp. Ther.* 1998, 287:658-666). Таким образом, влияние на поведение, о котором сообщает Baronio et al. (2015), обусловлено либо ингибированием моноаминоксидазы, либо комбинацией моноаминоксидазы и антагонизма в отношении H3-гистаминовых рецепторов.

Пренатальное воздействие вальпроата (вальпроевой кислоты, англ. valproic acid, VPA) на грызунов является признанной доклинической моделью расстройства аутистического спектра. Известно, что пренатальное воздействие вальпроата повышает риск развития РАС у людей (Christensen et al, *JAMA* 2013, 309,), также известно, что присутствие VPA во время внутриутробной жизни у грызунов приводит к аутоподобному фенотипу потомства (Rouillet et al, *Neurotox. Teratol.* 2013, 36, 45-56). Обычно VPA вводят грызунам приблизительно на 12-й день эмбрионального развития, когда происходит закрытие нервной трубки и формирование ядер черепных нервов и мозжечка. Ингибирующее действие VPA на гистондеацетилазу препятствует упомянутым выше этапам развития и, как следствие, является причиной появления у потомства фенотипа, подобного аутистическому (Kataoka et al., *Int. J. Neuropsychopharm.* 2011 16:91-103). Фенотип, подобный аутистическому, включает - наряду с прочим - нарушение коммуникации у детенышей крыс, нарушение социального игрового поведения у молодых крыс и неполноценную коммуникабельность в 3-камерном анализе у взрослых крыс. Поскольку физиологическое происхождение и симптомы модели пренатального воздействия VPA хорошо согласуются с состоянием человека, эта модель является общепринятой моделью РАС на грызунах с высокой трансляционной ценностью.

Неудовлетворенная медицинская потребность при РАС является достаточной высокой, поскольку в настоящее время не существует доступного фармакологического способа лечения основных симптомов РАС. Принимая во внимание отсутствие разрешенного к применению в медицинской практике лекарственного средства для лечения основных симптомов (социально-коммуникативных дисфункций и ограниченного и повторяющегося поведения), лишь два антипсихотических препарата из множества доступных лекарственных средств этого класса - рисперидон и арипипразол - были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food & Drug Administration) США для лечения раздражительности, связанной с РАС, у детей в возрасте от 5 до 16 лет (рисперидон) или от 6 до 17 лет (арипипразол). Применение арипипразола для этой цели также было разрешено в Японии. И хотя в клинические исследования были вложены значительные усилия, до сих пор не найдено эффективного фармакологического лечения для облегчения основных симптомов РАС.

#### **Краткое описание сущности изобретения**

Настоящее изобретение относится к соединению формулы 1, его фармакологически приемлемым солям, производным, фармацевтическим композициям, метаболитам и комбинациям для применения при лечении симптомов расстройства аутистического спектра.

#### **Краткое описание графических материалов**

Фиг. 1. Многократное (раз в сутки в течение 8 дней) пероральное введение дидитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропоксифенокси}пиперидин-1-ил)этан-1-она (CMPD) реверсировало дефицит социальных игр, вызванный пренатальным воздействием вальпроата, на 30 день постнатального периода.

Фиг. 2. Многократное (раз в сутки в течение 8 дней) пероральное введение дидитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропоксифенокси}пиперидин-1-ил)этан-1-она реверсировало дефицит социальных предпочтений, вызванный пренатальным воздействием вальпроата, на 59 день постнатального периода.

Фиг. 3. Многократное (раз в сутки в течение 9 дней) пероральное введение дидитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропоксифенокси}пиперидин-1-ил)этан-1-она реверсировало дефицит социального распознавания, вызванный пренатальным воздействием вальпроата, на 60 день постнаталь-

ного периода.

### **Подробное описание изобретения**

Для того, чтобы оценить потенциальные возможности соединения формулы 1, его исследовали на модели РАС, вызванного пренатальным воздействием вальпроата. Неожиданно было обнаружено, что соединение формулы 1 имеет значительные преимущества на указанной животной модели, воспроизводящей симптому РАС. Как описано в примерах, соединение способно реверсировать поведенческие дефициты у крыс, подвергавшихся воздействию вальпроата во время их внутриутробной жизни. Полученные результаты указывают на то, что соединение формулы 1 и его производные могут применяться в терапевтических целях для лечения симптомов РАС у пациентов-людей.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению формулы 1 и/или его производным и/или его метаболитам и/или их фармацевтически приемлемым солям для применения при лечении симптомов РАС.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение направлено на соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли для применения при лечении симптомов РАС.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение направлено на соединение формулы 1 и/или его производные и/или его метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли для применения при лечении социально-коммуникативных дисфункций в качестве основного симптома РАС.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение направлено на соединение формулы 1 и/или его производные и/или его метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли для применения при лечении ограниченного и повторяющегося поведения в качестве основного симптома РАС.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение направлено на соединение формулы 1 и/или его производные и/или его метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли для применения при лечении раздражительности, связанной с РАС.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы 1 и/или его производные и/или его метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, для применения при лечении симптомов РАС.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы 1 и/или его производные и/или его метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, для применения при лечении основных симптомов РАС.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции для применения, как определено выше, где основным симптомом РАС являются социально-коммуникативные дисфункции.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции для применения, как определено выше, где основным симптомом РАС является ограниченное и повторяющееся поведение.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, изобретение относится к фармацевтической композиции для применения, как определено выше, где состояние, подлежащее лечению, представляет собой раздражительность, связанную с РАС.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения РАС, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 и/или его производных и/или его метаболитов и/или их фармацевтически приемлемых солей.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения симптомов РАС, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 и/или его производных и/или его метаболитов и/или их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, изобретение относится к способу лечения социально-коммуникативных дисфункций в качестве основного симптома РАС, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 и/или его производных и/или его метаболитов и/или их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, изобретение относится к способу лечения ограниченного и повторяющегося поведения в качестве основного симптома РАС, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 и/или его производных и/или его метаболитов и/или их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, изобретение относится к способу лечения раздражительности, связанной с РАС, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 и/или его производных и/или его метаболитов и/или их фармацевтически приемлемых солей.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения симптомов РАС, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эф-

фективное количество соединения формулы 1 и/или его производных и/или его метаболитов и/или их фармацевтически приемлемых солей.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением можно вводить пероральным, трансдермальным, парентеральным, интраназальным и ректальным способами. В частности, композиции можно вводить пероральным способом в соответствующей рецептуре. Дозировки соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемых солей, производных или метаболитов в композициях по изобретению могут быть скорректированы с учетом получения количества активного вещества, приводящего к требуемому терапевтическому ответу. Таким образом, уровень дозировки зависит от требуемого терапевтического ответа, способа введения, предполагаемой продолжительности курса лечения и других факторов, таких как возраст, пол или масса тела пациента. Дозировки составляют от 0,01 до 40 мг/сутки и могут быть оттитрованы для достижения эффекта. Дозировки предпочтительно составляют от 0,01 до 20 мг/сутки, более предпочтительно, от 0,01 до 10 мг/сутки.

Соединение формулы 1 можно также использовать в комбинации с по меньшей мере одним другим активным ингредиентом для лечения коморбидных симптомов РАС (например, в комбинации с психостимулирующими средствами, антипсихотическими препаратами, соединениями, воздействующими на систему рецепторов окситоцина/вазопрессина, антидепрессантами, анксиолитическими средствами, гипотензивными средствами, противосудорожными средствами, наркотическими средствами, спазмолитическими средствами или другими агентами).

В настоящем изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие комбинацию соединения формулы 1, как определено выше, с одним или более другими активными ингредиентами. Фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере одно соединение по изобретению вместе с одним или более другими активными ингредиентами в одной дозированной лекарственной форме или по отдельности. Комбинационную композицию можно вводить одновременно, отдельно или последовательно.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям для применения в педиатрии, таким как, не ограничиваясь перечнем, растворы, сиропы, эликсиры, суспензии, порошки для приготовления суспензий, диспергируемые или шипучие таблетки, жевательные таблетки, таблетки для рассасывания, таблетки или покрытые оболочкой таблетки, пенящиеся порошки или гранулы для перорального применения, капсулы.

Психостимулирующие средства включают, не ограничиваясь перечнем, симпатомиметические средства центрального действия (амфетамин, метилфенидат, модафинил, атомоксетин), ноотропные средства (винпоцетин, донепезил, мемантин) или другие психостимулирующие средства.

Антипсихотические препараты включают, не ограничиваясь перечнем, типичные и атипичные антипсихотические препараты, такие как галоперидол, пимозид, клозапин, оланзапин, кветиапин, сертиндол, zipрасидон, луразидон, рисперидон, арипипразол, карипразин, брекспипразол, илоперидон, палиперидон, литий.

Соединения, воздействующие на систему рецепторов окситоцина/вазопрессина, включают, не ограничиваясь перечнем, окситоцин, карбетоцин, аргинин-вазопрессин, баловаптан, релковаптан, кониваптан, селепрессин, неливаптан, толваптан, атосибан.

Антидепрессанты включают, не ограничиваясь перечнем, неселективные ингибиторы обратного захвата моноамина (дезипрамин, имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, нортриптилин), модуляторы и стимуляторы серотонина (вилазодон, вортиоксетин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам), негидразидный ингибитор моноаминоксидазы (моклобемид) или другие агенты (миансерин, тразодон, нефазодон, мirtазапин, тианептин, венлафаксин, милнаципран, ребоксетин, дулоксетин, агомелатин, бупропион, гепирон).

Анксиолитические средства включают, не ограничиваясь перечнем, бензодиазепины (диазепам, хлордиазепоксид, оксазепам, лоразепам, алпразолам), азаспиродекандионы (буспирон).

Гипотензивные средства включают, не ограничиваясь перечнем, агонисты имидазолиновых рецепторов (клонидин, гуанфацин) и комбинацию этих соединений с мочегонным средством.

Противосудорожные средства включают, не ограничиваясь перечнем, барбитураты и их производные (фенобарбитал), производные гидантоина (фенитоин), производные сукцинимиды (этосуксимид), производное бензодиазепина (клоназепам), производные карбоксамида (карбамазепин, окскарбазепин), производные жирных кислот (вальпроевая кислота, вальпромид, вигабатрин, тиагабин) и другие противосудорожные средства (ламотриджин, топирамат, габапентин, леветирацетам, зонисамид, прегабалин).

Наркотические средства включают, не ограничиваясь перечнем, барбитураты (пентобарбитал), бензодиазепины (мидазолам), производные циклопирролона и бензодиазепина (зопиклон, золпидем), агонисты рецепторов мелатонина (мелатонин, рамелтеон).

Спазмолитические средства или противоспазматические средства включают, не ограничиваясь перечнем, агенты центрального действия (баклофен, арбаклофен, толперизон) и папаверин.

Другие агенты включают, не ограничиваясь перечнем, лекарственные препараты (пробиотики, средства, способствующие пищеварению/средства, стимулирующие пищеварение, экстракты трав), витамины (водорастворимые и жирорастворимые, такие как, не ограничиваясь перечнем, витамины А, D3, Е, К,

B1, B5, B6, B12, C или их производные) и пищевые добавки (коэнзимы, например, Q10, флавоноиды, например, ресвератрол, лецитин, ненасыщенные жирные кислоты, в том числе жирные кислоты ω3 и ω6).

Соответственно, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для применения при лечении РАС, содержащей:

1) соединение формулы 1, и/или его производные, и/или его метаболиты, и/или их фармацевтически приемлемые соли, и

2) по меньшей мере один другой активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из психостимулирующих средств/ноотропных средств, антипсихотических препаратов, антидепрессантов, анксиолитических средств, гипотензивных средств, противоэпилептических средств, наркотических средств и спазмолитических средств, и

3) один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы 1 и/или его производные и/или его метаболиты и/или их фармацевтически приемлемые соли и по меньшей мере один другой активный ингредиент, для применения при лечении симптомов РАС.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинационной композиции для применения, как определено выше, где по меньшей мере один другой активный ингредиент выбран из группы, состоящей из психостимулирующих средств/ноотропных средств, антипсихотических препаратов, антидепрессантов, анксиолитических средств, гипотензивных средств, противоэпилептических средств, наркотических средств и спазмолитических средств.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинационной композиции для применения, как определено выше, где психостимулирующее средство/ноотропное средство выбрано из группы, включающей амфетамин, метилфенидат, модафинил, атомоксетин, винпоцетин, донепезил и мемантин.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинационной композиции для применения, как определено выше, где антипсихотическое средство выбрано из группы, включающей галоперидол, пимозид, клозапин, оланзапин, кветиапин, сертиндол, zipрасидон, луразидон, рисперидон, арипипразол, карипразин, брекспипразол, илоперидон, палиперидон и литий.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинационной композиции для применения, как определено выше, где соединение, воздействующее на систему рецепторов окситоцина/вазопрессина, выбрано из группы, включающей окситоцин, карбетоцин, аргинин-вазопрессин, баловаптан, релковаптан, кониваптан, селепрессин, неливаптан, толваптан и атосибан.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинационной композиции для применения, как определено выше, где антидепрессант выбран из группы, включающей дезипрамин, имипрамин, кломипрамин, амитриптилин, нортриптилин, вилазодон, вортиоксетин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам, моклобемид, миансерин, тразодон, нефазодон, миртазапин, тианептин, венлафаксин, милнаципран, ребоксетин, дулоксетин, агомелатин, бупропион и гепирон.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинационной композиции для применения, как определено выше, где анксиолитическое средство выбрано из группы, включающей диазепам, хлордиазепоксид, оксазепам, лоразепам, алпразолам и буспирон.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинационной композиции для применения, как определено выше, где гипотензивное средство выбрано из клонидина и гуанфацина.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинационной композиции для применения, как определено выше, где противоэпилептическое средство выбрано из группы, включающей фенобарбитал, фенитоин, этосуксимид, клоназепам, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроевую кислоту, вальпроамид, вигабатрин, тиагабин, ламотриджин, топирамат, габапентин, леветирацетам, зонисамид и прегабалин.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинационной композиции для применения, как определено выше, где наркотическое средство выбрано из группы, включающей пентобарбитал, мидазолам, зопиклон, золпидем, мелатонин и рамелтеон.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинационной композиции для применения, как определено выше, где спазмолитическое средство выбрано из группы, включающей баклофен, арбаклофен, толперизон и папаверин.

Изготовление фармацевтических композиций

Представленные ниже примеры рецептов иллюстрируют типичные фармацевтические композиции

по данному изобретению. Однако настоящее изобретение не ограничивается нижеследующими фармацевтическими композициями.

А) Твердые дозированные лекарственные формы для перорального применения "Таблетки".

Активное вещество (активные вещества)	0,005 – 90%
Наполнитель	1 – 99,9%
Связующее	0 – 20%
Разрыхлитель	0 – 20%
Смазывающее вещество	0 – 10%
Другое специфическое вспомогательное вещество (вспомогательные вещества)	0 – 50%

В) Дозированные формы для парентерального применения "Внутривенные инъекции".

Активное вещество (активные вещества)	0,001 – 50%
Растворитель	10 – 99,9%
Сорастворитель	0 – 99,9%
Осмотический агент	0 – 50%
Буферный агент	q.s. (в достаточном количестве)

С) Другие дозированные лекарственные формы "Суппозитории".

Активное вещество (активные вещества)	0,0003 – 50%
Суппозиторная основа	1 – 99,9%
Поверхностно-активные агенты	0 – 20%
Смазывающее вещество	0 – 20%
Консерванты	q.s. (в достаточном количестве)

#### Определения

Термин "активный ингредиент" означает соединение формулы 1, его фармакологически приемлемые соли, активные метаболиты и производные.

Термин "активный метаболит" означает метаболиты, получаемые различными способами биотрансформации, чья биологическая активность аналогична таковой исходного соединения.

Термин "аффинность" означает сродство лекарственного средства с биологической мишенью; это химический термин, используемый для количественной оценки силы взаимодействия лекарственное средство-мишень.

Термин "антагонист" означает соединение, связывающееся с рецептором и не вызывающее ответа или предотвращающее ответ, вызываемый агонистом этого же рецептора.

Термин "производное" означает соединения, образующиеся путем химического преобразования соединения по изобретению, приводящего к получению не только пролекарств, дейтерированных соединений и т.д.

Термин "вспомогательное вещество" определяет химическое соединение, облегчающее введение соединения в клетки или ткани. Вспомогательные вещества, применяемые в препарате, могут быть выбраны из следующих категорий, таких как, не ограничиваясь перечнем, наполнители таблеток и капсул, связующие вещества таблеток и капсул, агенты для модифицированного высвобождения лекарственного средства, разрыхлители, вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, подсластители, вещества, корригирующие вкус и запах лекарственного средства, вкусоароматические добавки, покрывающие материалы, поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, консерванты или противокислители, буферные агенты, комплексообразователи, увлажняющие или эмульгирующие агенты, соли для регулирования осмотического давления, вспомогательные вещества для лиофилизации, микрокапсулирующие агенты, мазевые материалы, усилители проникновения, улучшители растворения, растворители, суппозиторные материалы, суспендирующие агенты. Приемлемыми фармацевтическими вспомогательными веществами могут быть, например: крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, тальк, глюкоза, лактоза, желатин, диоксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат натрия, глицеринмоностеарат, производные целлюлозы, хлорид натрия, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол и тому подобное.

Термин "обратный агонист" означает агент, связывающийся с конститутивно активными рецепторами и снижающий их активность, вызывая посредством этого фармакологический ответ, противоположный агонисту.

Термин "пациент" относится к пациенту, которому поставлен диагноз РАС.

Термин "фармацевтически приемлемый" описывает ингредиент, полезный при изготовлении фармацевтической композиции и обычно являющийся безопасным, нетоксичным и не являющийся биологически или иным образом нежелательным, и включает ингредиенты, подходящие для фармацевтического применения человеком.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси соединения по изобретению с другими химическими компонентами, такими как фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, например, разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения субъекту.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к обычной соли присоединения кислоты, сохраняющей биологическую эффективность и свойства соединений Формулы (I) и образованной с подходящими нетоксичными органическими или неорганическими кислотами. Примеры солей присоединения кислоты включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как, не ограничиваясь перечнем, (моно- или ди-) соляная кислота, (моно- или ди-) бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и перхлорная кислота, и соли, полученные из различных органических кислот, таких как, не ограничиваясь перечнем, уксусная кислота, пропионовая кислота, бензойная кислота, гликолевая кислота, фенилуксусная кислота, салициловая кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, олеиновая кислота, палмовая кислота, пальмитиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, (моно- или ди-) лимонная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, глутаминовая кислота, фумаровая кислота и т.п. Такие соли часто имеют более благоприятную растворимость, чем соединения, использованные для их получения, и поэтому лучше подходят для использования при изготовлении различных фармацевтических композиций.

Термин "селективный" означает, что лиганд более предпочтительно связывается в должной степени с одной молекулярной мишенью, чем с другими мишенями, что в конечном итоге может привести к разной фармакологической активности.

При использовании в данном контексте термин "лечение" относится к облегчению конкретного патологического состояния, устранению или уменьшению одного или более симптомов состояния, замедлению или устранению прогрессирования болезненного состояния и предотвращению или задержке рецидива патологического состояния у пациента или субъекта, который уже страдает заболеванием или у которого диагностировано заболевание.

#### Модель пренатального воздействия вальпроата

Как было описано ранее, модель пренатального воздействия вальпроата (VPA) обладает хорошей конструктивной и внешней валидностью, поэтому является общепринятой моделью заболевания РАС. Поскольку на рынке отсутствует разрешенное для медицинской практики лекарственное средство для лечения основных симптомов РАС, прогностическая валидность модели может быть оценена только на основании соединений, показавших сигналы эффективности у людей. Соединения, продуцирующие сигналы эффективности у субъектов с РАС, включают, например, окситоцин (Andari et al., PNAS 2010, 107:4389-4394). Было обнаружено, что окситоцин улучшает нарушения поведения на модели пренатального воздействия VPA (Naga et al., Horm. Behav. 2017, 96:130-137), поэтому можно предположить, что данная модель позволит спрогнозировать возможность использования при лечении основных симптомов РАС у пациентов.

В этом методе оплодотворенным одновременно самкам крыс линии Wistar вводят однократную дозу VPA (600 мг/кг, в/б (англ. i.p., intraperitoneally -внутрибрюшинно)) на 12,5 день гестации. Потомство размещают в стандартных лабораторных условиях до момента поведенческого тестирования. Животных размещают группами по 4 особи в обычных клетках и содержат при температуре от 22°C до 24°C со стандартным 12-часовым циклом света/темноты, с пищей и водой, доступными неограниченно (лат. ad libitum). После лечения исследуемыми препаратами изучают поведение потомства с помощью тестов, подходящих для оценки аутистического поведения. Такие тесты включают социальные игры, социальные предпочтения и память социального распознавания. Эти тесты подходят для оценки поведенческих элементов, представляющих собой основные симптомы РАС, у экспериментальных животных. Эффективность исследуемого соединения (т.е. улучшение поведенческого дефицита, вызванного пренатальным воздействием VPA) может указывать на возможность его использования в фармакотерапии основных симптомов РАС. Дозы исследуемого препарата были скорректированы для соли - дицитрата - с поправочным коэффициентом 2,07 и выражены в виде свободного основания. В данном документе сделана ссылка на параллельную заявку на патент, поданную заявителем под заголовком "Selective histamine H3 receptor antagonist acid addition salts and process for the preparation thereof" ("Соли присоединения кислоты селективного антагониста H3-гистаминового рецептора и способ их получения"), где подробно описаны соли, в том числе дицитрат.

Вызванная лишением матери ультразвуковая вокализация у детенышей крыс является индикатором социально-коммуникативной функции, которая нарушается у потомства после пренатального воздействия VPA (Gandal et al., Biol. Psychiatry 2010, 68, 1100-1106). Для того чтобы вызвать ультразвуковые сиг-

налы, детенышей крыс, получавших пренатально VPA, помещают в клетку по одному, где регистрируют звуковые сигналы с помощью акустических датчиков для летучих мышей. Звуковые сигналы оцифровывают с помощью аудиофильтра, а ультразвуковую вокализацию записывают и количественно оценивают при помощи программного обеспечения SonoTrack software (Metris bv. The Netherlands). Исходную вокализацию измеряют на 11-12 день постнатального периода в течение 10 мин. Животных делят на группы с однородным составом на основании исходной вокализации. На 13 день постнатального периода животным вводят перорально соответствующие дозы лекарственного средства или носителя за 60 мин до измерения и затем возвращают их в гнезда до регистрации. Количество ультразвуковых сигналов регистрируют в течение 10 мин. Статистический анализ выполняют на основании подсчета ультразвуковых сигналов с помощью непараметрического критерия Крускала-Уоллиса (англ. Kruskal-Wallis) и апостериорного критерия Даннетта (англ. Dunnett).

Социальные игры представляют собой тип социального взаимодействия, характерный для молодых млекопитающих, в том числе грызунов, а также людей (Vanderschuren and Trezza, *Curr. Topics Behav. Neurosci.* 2014, 16:189-212). Социальное игровое поведение является показателем здорового социального функционирования во взрослой жизни и нарушается в результате пренатального воздействия VPA у потомства (Schneider and Przewlocki *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:80-89). На 30 день постнатального периода после 8-дневного лечения исследуемым соединением крыс, получавших пренатально VPA, оценивают в отношении ювенильного игрового поведения. Тест проводят на испытательной арене, незнакомой крысам, для пар животных из одной экспериментальной группы в течение 15-минутного испытания. Животных оценивают по продолжительности социального игрового поведения. Статистический анализ выполняют с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и параметрического t-критерия Стьюдента.

Анализы социальных предпочтений и памяти распознавания в 3-камерном устройстве являются еще одним показателем сохранности социального поведения у крыс. Предпочтение, оказываемое животным, принадлежащим к тому же виду, по сравнению с неодушевленным объектом, а также способность различать знакомых и новых сородичей являются необходимыми для нормального социального функционирования и нарушены в модели пренатального воздействия VPA у крыс (Bambini-Junior et al., *Brain Res.* 2011, 1408:8-16). Социальные предпочтения и память социального распознавания исследуют в 3-камерном устройстве. На 59 день постнатального периода крыс, получавших пренатально VPA, оценивают в отношении их социального предпочтения после перорального введения испытываемого соединения в течение 8 дней. На 60 день постнатального периода тех же крыс оценивают в отношении их памяти социального распознавания после перорального введения испытываемого соединения в течение 9 дней. Статистический анализ выполняют с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA и параметрического t-критерия Стьюдента.

#### Подробное описание графических материалов

Фиг. 1. Многократное (раз в сутки в течение 8 дней) пероральное введение дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она (CMPD) реверсировало дефицит социальных игр, вызванный пренатальным воздействием вальпроата, на 30 день постнатального периода (\*P<0,05, t-критерий Стьюдента в сравнении с группой "пренатальная обработка VPA + обработка носителем" (VPA + VEN)). Влияние дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она было статистически значимым в дозах 0,1 и 1 мг/кг (+ p<0,05, апостериорный критерий Бонферрони (англ. Bonferroni) в сравнении с группой "VPA + VEN"). "VEN + VEN" означает пренатальную обработку носителем, скомбинированную с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Животные группы "VPA + VEN" получали пренатально VPA в комбинации с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Группы "VPA + CMPD/0,01, CMPD/0,1 и CMPD/1" получали пренатально VPA, а затем 0,01, 0,1 и 1 мг/кг дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она, соответственно.

Фиг. 2. Многократное (раз в сутки в течение 8 дней) пероральное введение дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она реверсировало дефицит социальных предпочтений, вызванный пренатальным воздействием вальпроата, на 59 день постнатального периода (\*P<0,05, t-критерий Стьюдента в сравнении с группой "пренатальная обработка VPA + обработка носителем" (VPA + VEN)). Влияние дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она было статистически значимым в дозах 0,1 и 1 мг/кг (+ p<0,05, апостериорный критерий Бонферрони в сравнении с группой "VPA + VEN"). "VEN + VEN" означает пренатальную обработку носителем, скомбинированную с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Животные группы "VPA + VEN" получали пренатально VPA в комбинации с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Группы "VPA + CMPD/0,01, CMPD/0,1 и CMPD/1" получали пренатально VPA, а затем 0,01, 0,1 и 1 мг/кг дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она, соответственно.

Фиг. 3. Многократное (раз в сутки в течение 9 дней) пероральное введение дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она реверсировало дефицит социального распознавания, вызванный пренатальным воздействием вальпроата, на 60 день постнаталь-

ного периода (\* $P < 0,05$ , t-критерий Стьюдента; "новый" в сравнении с "знакомый"). "Знакомый" означает время, затраченное на изучение сородича, уже известного подопытному животному, "новый" означает время, затраченное на изучение сородича, еще не известного подопытному животному. Влияние дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она было статистически значимым в дозе 1 мг/кг (+  $p < 0,05$ , апостериорный критерий Бонферрони в сравнении с группой "пренатальная обработка VPA + обработка носителем" (VPA + VEN), знакомый). "VEN + VEN" означает пренатальную обработку носителем, скомбинированную с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Животные группы "VPA + VEN" получали пренатально VPA в комбинации с обработкой носителем перед поведенческим тестированием. Группы "VPA + SMPD/0,01, SMPD/0,1 и SMPD/1" получали пренатально VPA, а затем 0,01, 0,1 и 1 мг/кг дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она, соответственно.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение без ограничения его объема.

#### Описание примеров осуществления изобретения

##### Пример 1.

Дицитрат 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она тестировали с помощью анализа социальных игр у крыс, получавших вальпроат в пренатальном периоде (фиг. 1). Влияние подострого (один раз в сутки в течение 8 дней) введения дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она на социальное игровое поведение крыс показано на фиг. 1. Приведенные данные представляют собой среднее значение  $\pm$  SEM (англ. standard error of the mean - стандартная ошибка среднего значения) для 4 пар молодых (на 30 день постнатального периода) крыс-самцов каждой группы. Дицитрат 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она, вводимый перорально, частично реверсировал дефицит социальных игр у потомства, получавшего вальпроат, достигая значимости в дозе 0,1 мг/кг. Таким образом, соединение по изобретению позволяло уменьшить социальный дефицит, вызванный пренатальным воздействием вальпроата.

##### Пример 2.

Дицитрат 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она тестировали на социальные предпочтения в 3-камерном устройстве у крыс, получавших вальпроат в пренатальном периоде (фиг. 2). Влияние подострого (один раз в сутки в течение 8 дней) перорального введения дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она на социальные предпочтения показано на фиг. 2. Приведенные данные представляют собой среднее значение  $\pm$  SEM для 8 крыс-самцов каждой группы (на 59 день постнатального периода). Дицитрат 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она, вводимый перорально, полностью реверсировал дефицит социальных предпочтений у потомства, получавшего вальпроат, в дозе 1 мг/кг. Таким образом, соединение по изобретению позволяло уменьшить социальный дефицит, вызванный пренатальным воздействием вальпроата.

##### Пример 3.

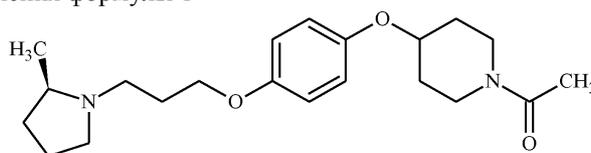
Дицитрат 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она тестировали в отношении памяти социального распознавания в 3-камерном устройстве у крыс, получавших вальпроат в пренатальном периоде (фиг. 3). Влияние подострого (один раз в сутки в течение 9 дней) перорального введения дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она на память социального распознавания показано на фиг. 3. Приведенные данные представляют собой среднее значение  $\pm$  SEM для 8 крыс-самцов каждой группы (на 60 день постнатального периода). Дицитрат 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она, вводимый перорально, полностью реверсировал нарушения памяти социального распознавания у потомства, получавшего вальпроат, в дозе 1 мг/кг. Таким образом, соединение по изобретению позволяло уменьшить социальный дефицит, вызванный пренатальным воздействием вальпроата.

##### Пример 4.

Влияние на поведение совместного введения дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она и рисперидона изучали у детенышей крыс, подвергнутых пренатальному воздействию вальпроата (300 мг/кг), анализируя испускание ультразвуковых сигналов, вызванных разлучением с матерью. Рисперидон был выбран из-за его разрешения для использования (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, англ. FDA - Food and Drug Administration, США) при лечении раздражительности, связанной с PAC, и его частого применения в повседневной медицинской практике при PAC (McClellan et al., Curr. Treat. Options Psych. 2016 3:161-181). Кроме того, сообщалось, что доза рисперидона, использованная в настоящем исследовании, продуцирует сигнал эффективности на модели пренатального воздействия вальпроата (Kuo and Liu, FASEB J 2017, 31(10):4458-4471). Введение пероральных доз дицитрата 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]пропокси}фенокси)пиперидин-1-ил]этан-1-она в диапазоне доз от 0,01 до 1 мг/кг одновременно с пероральным приемом рисперидона (0,003 мг/кг) дозопропорционально реверсировало социально-коммуникативное нарушение, вызванное пренатальным воздействием вальпроата, у детенышей крыс.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

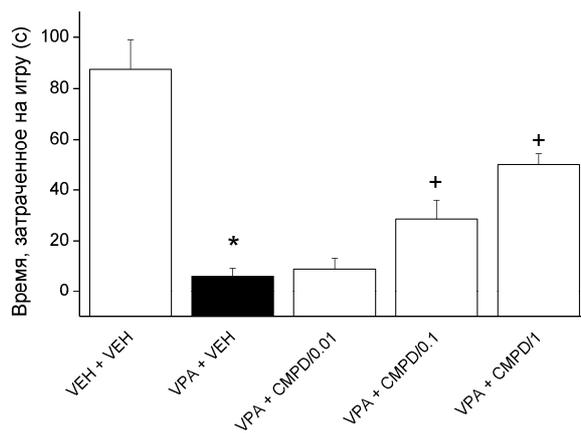
## 1. Применение соединения формулы 1



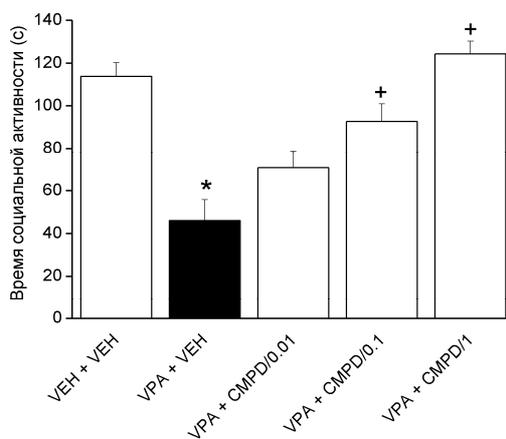
Формула 1

и его фармацевтически приемлемых солей для изготовления лекарственного препарата для лечения расстройства аутистического спектра (РАС).

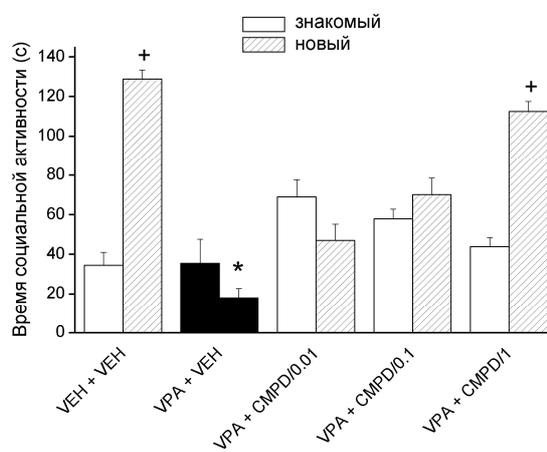
2. Применение по п.1, где лечение РАС представляет собой лечение симптомов РАС.
3. Применение по п.2, где симптомы РАС представляют собой основные симптомы РАС.
4. Применение по п.3, где основные симптомы РАС представляют собой социально-коммуникативные дисфункции.
5. Применение по п.3, где основные симптомы РАС представляют собой ограниченное и повторяющееся поведение.
6. Применение по п.2, где симптом РАС представляет собой раздражительность, связанную с РАС.
7. Применение по любому из пунктов с 1 по 6, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из дигидробромида, сульфата, оксалата, моноцитрата и дицитрата.
8. Применение по любому из пунктов с 1 по 7, где терапевтически эффективное количество указанного соединения составляет от 0,01 до 40 мг/сутки.
9. Способ лечения РАС, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 и/или его фармацевтически приемлемых солей.
10. Способ лечения симптомов РАС, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы 1 и/или его фармацевтически приемлемых солей.
11. Способ по п.10, где симптомы представляют собой основные симптомы РАС.
12. Способ по п.11, где основные симптомы представляют собой социально-коммуникативные дисфункции.
13. Способ по п.11, где основной симптом представляет собой ограниченное и повторяющееся поведение.
14. Способ по п.10, где симптом представляет собой раздражительность.
15. Способ по любому из пунктов с 9 по 14, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из дигидробромида, сульфата, оксалата, моноцитрата и дицитрата.
16. Способ по любому из пунктов с 9 по 15, где терапевтически эффективное количество указанного соединения составляет от 0,01 до 40 мг/сутки.
17. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемые соли и один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, таких как носители, разбавители и вспомогательные вещества, для лечения РАС.
18. Применение по п.17, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из дигидробромида, сульфата, оксалата, моноцитрата и дицитрата.
19. Применение по любому из пп.17, 18, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере один другой активный ингредиент.
20. Применение по любому из пунктов с 17 по 19, где терапевтически эффективное количество указанного соединения составляет от 0,01 до 40 мг/сутки.
21. Применение по любому из пунктов с 17 по 20, где лечение РАС представляет собой лечение симптомов РАС.
22. Фармацевтическая композиция для лечения РАС, содержащая фармацевтически приемлемую соль соединения формулы 1, представляющую собой дицитратную соль, и один или более фармацевтически приемлемых ингредиентов, таких как носители, разбавители и вспомогательные вещества.
23. Фармацевтическая композиция по п.22, где композиция дополнительно содержит по меньшей мере один другой активный ингредиент.
24. Фармацевтическая композиция по любому из пп.22, 23, где терапевтически эффективное количество указанной соли составляет от 0,01 до 40 мг/сутки.
25. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов с 22 по 24, где лечение РАС представляет собой лечение симптомов РАС.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

