

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

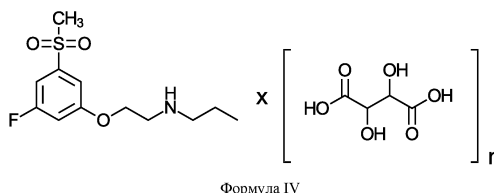
(11) **047399**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.16</p> <p>(21) Номер заявки
202193243</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.05.20</p> | <p>(51) Int. Cl. C07C 317/22 (2006.01)
C07C 55/10 (2006.01)
C07C 57/145 (2006.01)
C07C 57/15 (2006.01)
C07C 59/255 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ [2-(3-ФТОР-5-МЕТАНСУЛЬФОНИЛФЕНОКСИ)ЭТИЛ](ПРОПИЛ)АМИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(31) 19176514.8; 20166361.4</p> <p>(32) 2019.05.24; 2020.03.27</p> <p>(33) EP</p> <p>(43) 2022.03.14</p> <p>(86) PCT/EP2020/064046</p> <p>(87) WO 2020/239568 2020.12.03</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНТЕГРЕЙТИВ РИСЕРЧ
ЛАБОРАТОРИС СВИДЕН АБ (SE)</p> <p>(72) Изобретатель:
Рейне Инес (LV), Сонессон Клас,
Уотерс Росс Николас, Тедрофф
Йоаким Микель (SE)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2012143337
S.M. BERGE, ET AL.: "Pharmaceutical salts",
JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES,
vol. 66, no. 1, January 1977 (1977-01), pages 1-19,
XP002675560, Elsevier, New York, NY, US, ISSN:
0022-3549, DOI: 10.1002/jps.2600660104, page 3,
right-hand column, last paragraph; table 1</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- (57) Изобретение относится к соли формулы IV, фармацевтической композиции, содержащей соль формулы IV, а также к ее применению при лечении и/или профилактике заболевания, расстройства и/или состояния, выбранного из группы, состоящей из болезни Паркинсона и L-DOPA-индуцированных дискинезий.

**B1****047399****047399****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям соединения [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соли винной кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амином и соли фумаровой кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амином соответственно. Настоящее изобретение также относится к способу получения вышеупомянутых солей и их применению.

Уровень техники

В WO 2012/143337 описаны производные феноксиэтиламина, используемые в качестве модуляторов дофаминергической нейротрансмиссии и опосредованной рецептором N-метил-D-аспартата (NMDA) глутаматергической нейротрансмиссии кортикальных и базальных ганглиев и, более конкретно, для лечения заболеваний, чувствительных к модуляции дофаминергической и глутаматергической функции в центральной нервной системе. Соединение [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин описано в Примере 1 в несольевой форме, а также в форме соли хлористоводородной кислоты. Утверждается, что указанная соль хлористоводородной кислоты имеет температуру плавления 191°C.

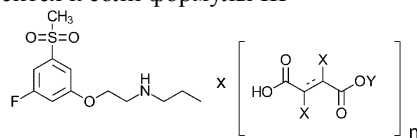
В настоящее время соединение 2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил(пропил)амин находится на стадии клинической разработки для лечения дискинезии при болезни Паркинсона, т.е. непроизвольных движений, которые часто возникают после нескольких лет лечения L-DOPA, а также для лечения психозов при болезни Паркинсона.

Дальнейшее изучение и разработка 2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил(пропил)амин выявили потребность в форме [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин, демонстрирующей удовлетворительные фармацевтические свойства, а также удовлетворительные эксплуатационные свойства и свойства самого лекарственного вещества, в частности, в промышленном масштабе.

Сущность изобретения

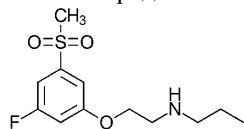
Целью настоящего изобретения является предоставление формы [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин, которая проявляет удовлетворительные фармацевтические свойства, а также эксплуатационные свойства и свойства самого лекарственного вещества.

Настоящее изобретение относится к соли формулы III

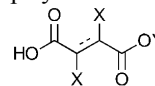


Формула III

где указанная соль представляет собой комбинацию соединения формулы I и кислоты формулы II:



Формула I



Формула II

в соотношении 1:n,

где X представляет собой H или OH,

Y представляет собой H или катион, выбранный из группы, состоящей из Li, Na и K,

--- представляет собой одинарную или двойную связь и

n равно 0,5 или 1.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соль формулы III, представленной в настоящем описании, в смеси с фармацевтически приемлемым наполнителем, носителем и/или разбавителем.

Настоящее изобретение также относится к соли формулы III, представленной в настоящем описании, для применения в качестве лекарственного средства в терапии.

Настоящее изобретение также относится к соли формулы III, представленной в настоящем описании, для применения для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, которое является по меньшей мере одним из следующего: психоза, шизофрении, шизоформного расстройства, биполярного расстройства, психотического расстройства, психотического расстройства, индуцированного лекарственным средством, расстройства настроения, тревожного расстройства, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, деменции, возрастного когнитивного нарушения, расстройства аутистического спектра, СДВГ, церебрального паралича, синдрома Жилиа де ля Туретта, травмы головного мозга, нарушения сна, сексуального расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, головной боли, боли при состояниях, характеризующихся повышенным мышечным тонусом, болезни Паркинсона, паркинсонического синдрома, дискинезии, дискинезий, вызванных L-DOPA, поздних (поздних) дискинезий, дистонии, деменции, сопровождающейся тиками и тремором, болезни Хантингтона, двигательного расстройства, вызванного лекарственным средством, беспокойных ног, нарко-

лепсии, болезни Альцгеймера и расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера.

Настоящее изобретение также относится к применению соли формулы III, представленной в настоящем описании, для производства лекарственного средства для применения для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, которое является по меньшей мере одним из следующего: психоза, шизофрении, шизофреноформного расстройства, биполярного расстройства, психотического расстройства, психотического расстройства, индуцированного лекарственным средством, расстройства настроения, тревожного расстройства, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, деменции, возрастного когнитивного нарушения, расстройства аутистического спектра, СДВГ, церебрального паралича, синдрома Жилия де ля Туретта, травмы головного мозга, нарушения сна, сексуального расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, головной боли, боли при состояниях, характеризующихся повышенным мышечным тонусом, болезни Паркинсона, паркинсонического синдрома, дискинезии, дискинезий, вызванных L-DOPA, тардивных (поздних) дискинезий, дистонии, деменции, сопровождающейся тиками и тремором, болезни Хантингтона, двигательного расстройства, вызванного лекарственным средством, беспокойных ног, нарколепсии, болезни Альцгеймера и расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, которое является по меньшей мере одним из следующего: психоза, шизофрении, шизофреноформного расстройства, биполярного расстройства, психотического расстройства, психотического расстройства, индуцированного лекарственным средством, расстройства настроения, тревожного расстройства, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, деменции, возрастного когнитивного нарушения, расстройства аутистического спектра, СДВГ, церебрального паралича, синдрома Жилия де ля Туретта, травмы головного мозга, нарушения сна, сексуального расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, головной боли, боли при состояниях, характеризующихся повышенным мышечным тонусом, болезни Паркинсона, паркинсонического синдрома, дискинезии, дискинезий, вызванных L-DOPA, тардивных (поздних) дискинезий, дистонии, деменции, сопровождающейся тиками и тремором, болезни Хантингтона, двигательного расстройства, вызванного лекарственным средством, беспокойных ног, нарколепсии, болезни Альцгеймера и расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, где способ включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему, такому как человек или животное, эффективного количества соли формулы III, представленной в настоящем описании.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соли формулы III, представленной в настоящем описании, включающему этапы:

предоставление соединения формулы I, раскрытого в настоящем описании, и кислоты формулы II, раскрытой в настоящем описании, в соотношении 1:0,5 или 1:1,

объединение указанного соединения формулы I с указанной кислотой формулы II в растворителе с образованием раствора, и

выдерживание указанного раствора до образования осадка, и

выделение указанного осадка путем фильтрации с получением соли формулы III.

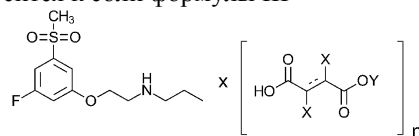
Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана XRP дифрактограмма соли формулы IVa.

На фиг. 2 показана XRP дифрактограмма соли формулы Va.

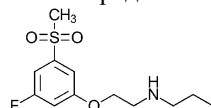
Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соли формулы III

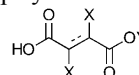


Формула III

где указанная соль представляет собой комбинацию соединения формулы I и кислоты формулы II:



Формула I



Формула II

в соотношении 1:n,

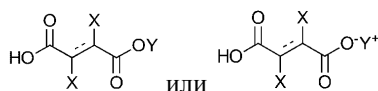
где X представляет собой H или OH,

Y представляет собой H или катион, выбранный из группы, состоящей из Li, Na и K,

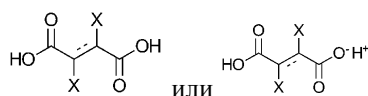
--- представляет собой одинарную или двойную связь,

n равно 0,5 или 1.

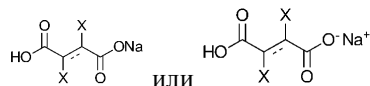
Следует иметь в виду, что представленная в настоящем описании кислота формулы II может быть представлена как



Например, когда Y представляет собой H, т.е. водород, кислота формулы II может быть представлена как:



В другом примере, когда Y представляет собой Na, т.е. натрий, кислота формулы II может быть представлена как:



Ниже описаны другие значения X, Y, $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ и n.

Следует иметь в виду, что такие значения могут быть использованы с любыми определениями, примерами и/или в формуле изобретения, представленными в настоящем описании.

Например, когда

X представляет собой OH,

Y представляет собой H и

$\overset{\text{---}}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь,

кислота формулы II представляет собой винную кислоту, такую как L-(+)-винная кислота и/или D-(-)-винная кислота. Винная кислота может быть объединена с соединением формулы I, раскрытым в настоящем описании.

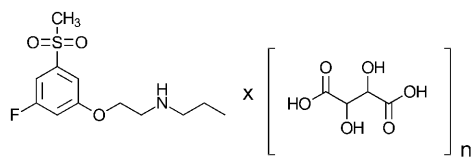
Таким образом, соль формулы III, когда

X представляет собой OH,

Y представляет собой H и

$\overset{\text{---}}{\text{---}}$ представляет собой одинарную связь,

представляет собой соль формулы IV, которая является комбинацией соединения формулы I и винной кислоты:

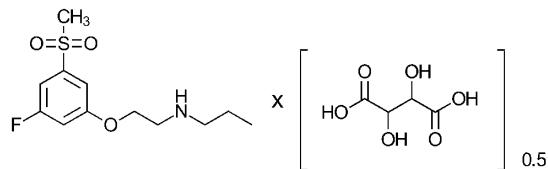


Формула IV

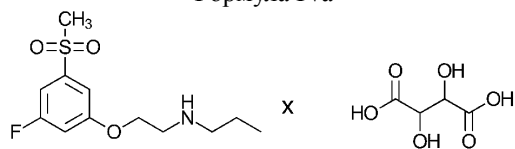
Представленная в настоящем описании винная кислота может быть L-(+)-винной кислотой и/или D-(-)-винной кислотой. Например, винная кислота может быть L-(+)-винной кислотой. В другом примере винная кислота может быть D-(-)-винной кислотой. Еще в одном дополнительном примере винная кислота может быть смесью, такой как рацемическая смесь L-(+)-винной кислоты и D-(-)-винной кислоты.

Соотношение соединения формулы I и винной кислоты может составлять 1:n, т.е. соотношение соединения формулы I к винной кислоте, при котором n представляет собой такое число, как 0,5 или 1.

Например, соотношение соединения формулы I к винной кислоте, равное 1:0,5, дает соль формулы IVa. В другом примере соотношение соединения формулы I к винной кислоте, равное 1:1, дает соль формулы IVb



Формула IVa



Формула IVb

В приведенном ниже примере, когда

X представляет собой H,

Y представляет собой H и

$\overset{\text{---}}{\text{---}}$ представляет собой двойную связь,

кислота формулы II представляет собой фумаровую кислоту. Фумаровая кислота может быть объе-

динена с соединением формулы I, раскрытым в настоящем описании.

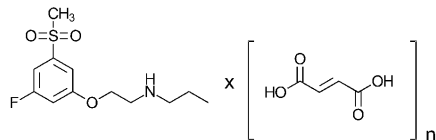
Таким образом, соль формулы III, когда

X представляет собой H,

Y представляет собой H и

--- представляет собой двойную связь,

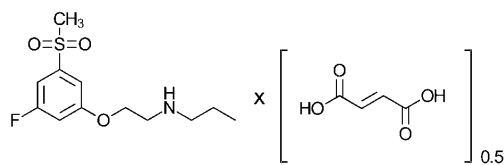
представляет собой соль формулы V, которая является комбинацией соединения формулы I и фумаровой кислоты:



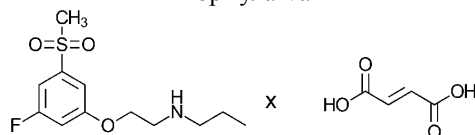
Формула V

Соотношение соединения формулы I и фумаровой кислоты может составлять 1:n, где n представляет собой такое число, как 0,5 или 1. Например, n может быть равно 0,5. В другом примере n может быть равно 1.

Например, соотношение соединения формулы I к фумаровой кислоте, равное 1:0,5, дает соль формулы Va. В другом примере соотношение соединения формулы I к фумаровой кислоте, равное 1:1, дает соль формулы Vb



Формула Va



Формула Vb

Также представлена соль формулы III, раскрытая в настоящем описании, такая как соль формулы IV или соль формулы V, в которой один или более атомов водорода соединения формулы I заменены дейтерием. Дополнительно или альтернативно соль формулы III может быть меченой изотопами, отличными от дейтерия, как раскрыто в настоящем описании.

Соль формулы III, представленная в настоящем описании, является фармацевтически приемлемой, и неожиданно было обнаружено, что она проявляет свойства высокой кристалличности (т.е. является по существу кристаллической), не гигроскопична, имеет высокую температуру плавления и/или удовлетворительную растворимость в воде. Кроме того, соль формулы III может быть выделена с хорошим химическим выходом и высокой степенью чистоты.

Предложена соль формулы III, раскрытая в настоящем описании, характеризующаяся тем, что она является кристаллической. Кристалличность может быть определена с помощью XRPD или любого другого подходящего метода, известного в данной области. Высокая кристалличность соли формулы III позволяет четко определить, например, ее точку плавления и XRPD. Это является преимуществом при изготовлении таблеток и, соответственно, повышает стабильность при хранении. В контексте настоящего описания высокая кристалличность означает степень кристалличности, равную примерно 80% или более, например, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 99% или примерно 100%, измеренную с помощью XRPD или любого другого подходящего метода измерения, известного в настоящей области.

Соль формулы III, представленная в настоящем описании, может быть охарактеризована XRP дифрактограммой, показанной на фиг. 1 или 2. Соль формулы III, такая как соль формулы IVa, может быть охарактеризована XRP дифрактограммой, содержащей пик примерно при 13,02 2θ, например 13,0 2θ, и необязательно по меньшей мере один дополнительный пик, выбранный из следующих: примерно 12,43, например примерно 12,4, примерно 14,40, например примерно 14,4, примерно 21,10, например примерно 21,1, примерно 24,36, например примерно 24,4 2θ. Соль формулы IVa также может быть охарактеризована XRP дифрактограммой, содержащей пик примерно при 12,43, примерно 13,02, примерно 14,40, примерно 21,10, примерно 24,36 2θ, и необязательно по меньшей мере один дополнительный пик, выбранный из следующих: примерно 18,07, примерно 19,92 2θ. Например, XRP дифрактограмма может содержать пики примерно при 12,4, примерно 13,0, примерно 14,4, примерно 21,1 и примерно 24,4 2θ. Соль формулы IVa также может быть охарактеризована XRP дифрактограммой, содержащей пик примерно при 12,43, примерно 13,02, примерно 14,40, примерно 18,07, примерно 19,92, примерно 21,10, примерно 24,36 2θ, и необязательно по меньшей мере один дополнительный пик, выбранный из следующих: при-

мерно 19,62, примерно 21,44 2 θ . Кроме того, соль формулы III, такая как соль формулы Va, может быть охарактеризована XRP дифрактограммой, содержащей пик примерно при 15,27 2 θ и, необязательно по меньшей мере один дополнительный пик, выбранный из следующих: примерно 7,62, например примерно 7,6, примерно 12,98, например примерно 13,0, примерно 21,84, например примерно 21,8, примерно 22,98, например примерно 23,0 2 θ . Соль формулы Va также может быть охарактеризована XRP дифрактограммой, содержащей пик примерно при 7,62, примерно 12,98, примерно 15,27, примерно 21,84, примерно 22,98 2 θ и, необязательно по меньшей мере один дополнительный пик, выбранный из следующих: примерно 18,55, примерно 24,08 2 θ . Например, XRP дифрактограмма может содержать пики примерно при 7,6, примерно 13,0, примерно 15,3, примерно 21,8 и примерно 23,0 2 θ . Соль формулы Va также может быть охарактеризована XRP дифрактограммой, содержащей пик примерно при 7,62, примерно 12,98, примерно 15,27, примерно 18,55, примерно 21,84, примерно 22,98, примерно 24,08 2 θ , и необязательно по меньшей мере один дополнительный пик, выбранный из следующих: примерно 22,65, примерно 30,79 2 θ .

Было обнаружено, что соль формулы III, такая как соль формулы IV и соль формулы V, имеет высокую температуру плавления и удовлетворительную растворимость в воде. Высокая температура плавления соли формулы III является преимуществом, например, при изготовлении таблеток. Удовлетворительная растворимость в воде соли формулы III делает ее пригодной для любого введения человеку, такого как пероральное введение. Было обнаружено, что соль формулы IVa имеет температуру плавления примерно 187,6°C. Кроме того, было обнаружено, что растворимость соли формулы IVa в воде составляет примерно 185 мг/мл. Было обнаружено, что соль формулы Va имеет температуру плавления примерно 184,9°C. Кроме того, было обнаружено, что растворимость в воде соли формулы Va составляет примерно 92 мг/мл. Температуру плавления и/или растворимость в воде можно определить, как раскрыто в разделе "Примеры" настоящего описания.

Кроме того, было обнаружено, что соль формулы IV не гигроскопична при любой протестированной относительной влажности, и это является преимуществом, поскольку ее можно хранить без изменения влажности окружающей среды. Было обнаружено, что соль формулы IV изменяет свой вес на $\pm 0,3$ масс.% или менее при любой влажности, такой как любая относительная влажность, как раскрыто в настоящем описании, т.е. она не гигроскопична или по существу не гигроскопична. В одном из примеров вес соли формулы IV не изменяется при любой влажности, например при любой протестированной относительной влажности.

Также представлена фармацевтическая композиция, содержащая соль формулы III, раскрытую в настоящем описании, такую как соль формулы IV или соль формулы V, в смеси с фармацевтически приемлемым наполнителем, носителем и/или разбавителем. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде единичной лекарственной формы, такой как таблетка, пилюля, капсула или т.п. Количество соединения формулы I и соли формулы III в единичной лекарственной форме может варьировать. Например, количество соединения формулы I указанной соли может составлять от примерно 2,0 до примерно 10,0 мг, например от примерно 2,5 до примерно 7,5 мг. Кроме того, количество соединения формулы I указанной соли может составлять примерно 5,0 мг, примерно 7,5 мг или примерно 2,5 мг.

Неожиданно было обнаружено, что введение вышеупомянутых количеств пациенту, такому как человек, облегчает симптомы, связанные с заболеванием, расстройством или состоянием, раскрытым в настоящем описании, в частности дискинезий, вызванных L-DOPA, в большей степени по сравнению с введением соединения формулы I в виде соли формулы III в более высоком количестве, таком как количество, равное или превышающее 10 мг. Таким образом, введение меньшего количества является более выгодным, чем введение большего количества.

Кроме того, представлена соль формулы III, раскрытая в настоящем описании, такая как соль формулы IV или соль формулы V, для применения в качестве лекарственного средства.

Также представлена соль формулы III, раскрытая в настоящем описании, такая как соль формулы IV или соль формулы V, или фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем описании, для применения при лечении и/или профилактике заболевания, расстройства и/или состояния, которое является по меньшей мере одним из следующего: психоза, шизофрении, шизофреноформного расстройства, биполярного расстройства, психотического расстройства, психотического расстройства, индуцированного лекарственным средством, расстройства настроения, тревожного расстройства, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, деменции, возрастного когнитивного нарушения, расстройства аутистического спектра, СДВГ, церебрального паралича, синдрома Жиля де ля Туретта, травмы головного мозга, нарушения сна, сексуального расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, головной боли, боли при состояниях, характеризующихся повышенным мышечным тонусом, болезни Паркинсона, паркинсонического синдрома, дискинезии, дискинезий, вызванных L-DOPA, тардивных (поздних) дискинезий, дистонии, деменции, сопровождающейся тиками и тремором, болезни Хантингтона, двигательного расстройства, вызванного лекарственным средством, беспокойных ног, нарколепсии, болезни Альцгеймера и расстройства, связанных с болезнью Альцгеймера.

Кроме того, предоставлена соль формулы III, раскрытая в настоящем описании, такая как соль формулы IV или соль формулы V, или фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем описании,

для применения при лечении и/или профилактике заболевания, расстройства и/или состояния, которое представляет собой шизофрению, дискинезии, вызванные L-DOPA, и/или болезнь Хантингтона. Также предоставлена соль формулы III, раскрытая в настоящем описании, или фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем описании, такая как соль формулы IV или соль формулы V, для применения при лечении и/или профилактике заболевания, расстройства и/или состояния, которое представляет собой дискинезии, вызванные L-DOPA.

Также предоставлена соль формулы III для применения, как раскрыто в настоящем описании, или фармацевтическая композиция для применения, как раскрыто в настоящем описании, где соль или фармацевтическую композицию вводят пациенту, такому как человек, в дозе от примерно 2,0 до примерно 10,0 мг, например, примерно 2,5 мг, примерно 5,0 мг или примерно 7,5 мг. В результате заболевание, расстройство и/или состояние, или симптомы, связанные с указанным заболеванием, расстройством и/или состоянием, облегчаются или уменьшаются в большей степени, чем в случае введения соли или фармацевтической композиции пациенту в дозе, равной или превышающей 10 мг. Количество введений в дозе, равной или превышающей примерно 10 мг, и количество введений с обеспечением дозы от примерно 2,0 до примерно 10,0 мг является одинаковым, например, одинаковым количеством введений в сутки, например, два раза в сутки.

Используемое в настоящем описании выражение "от ... до ..." означает "от ... до, но не включая ...". Например, выражение "от 2,0 до 10,0 мг" означает "от 2,0 до 10,0 мг, но не включая 10,0 мг". В последнем случае включенным является количество 9,99 мг, при этом количество 10,0 мг не включено.

Также представлено применение соли формулы III, раскрытой в настоящем описании, такой как соль формулы IV или соль формулы V, или фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем описании, для производства лекарственного средства для применения при лечении и/или профилактике заболевания, расстройства и/или состояния, которое является по меньшей мере одним из следующего: психоза, шизофрении, шизофреноформного расстройства, биполярного расстройства, психотического расстройства, психотического расстройства, индуцированного лекарственным средством, расстройства настроения, тревожного расстройства, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, деменции, возрастного когнитивного нарушения, расстройства аутистического спектра, СДВГ, церебрального паралича, синдрома Жили де ля Туретта, травмы головного мозга, нарушения сна, сексуального расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, головной боли, боли при состояниях, характеризующихся повышенным мышечным тонусом, болезни Паркинсона, паркинсонического синдрома, дискинезии, дискинезий, вызванных L-DOPA, поздних (поздних) дискинезий, дистонии, деменции, сопровождающейся тиками и тремором, болезни Хантингтона, двигательного расстройства, вызванного лекарственным средством, беспокойных ног, нарколепсии, болезни Альцгеймера и расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера.

Кроме того, представлено применение соли формулы III, раскрытой в настоящем описании, такой как соль формулы IV или соль формулы V, или фармацевтическая композиция, раскрытая в настоящем описании, для производства лекарственного средства для применения при лечении и/или профилактике заболевания, расстройства и/или состояния, которое представляет собой шизофрению, дискинезии, вызванные L-DOPA, и/или болезнь Хантингтона. Кроме того, представлено применение соли формулы III, раскрытой в настоящем описании, такой как соль формулы IV или соль формулы V, или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании, для производства лекарственного средства для применения при лечении и/или профилактике заболевания, расстройства и/или состояния, которое представляет собой дискинезии, вызванные L-DOPA.

Также представлено применение соли формулы III, раскрытой в настоящем описании, или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании, где соль или фармацевтическую композицию вводят пациенту, такому как человек, в дозе от примерно 2,0 до примерно 10,0 мг, например, примерно 2,5 мг, примерно 5,0 мг или примерно 7,5 мг. В результате заболевание, расстройство и/или состояние, или симптомы, связанные с указанным заболеванием, расстройством и/или состоянием, облегчаются или уменьшаются в большей степени чем в случае введения соли или фармацевтической композиции пациенту в дозе, равной или превышающей 10 мг. Количество введений в дозе, равной или превышающей примерно 10 мг, и количество введений с обеспечением дозы от примерно 2,0 до примерно 10,0 мг является одинаковым, например, одинаковым количеством введений в сутки, например, два раза в сутки.

Также представлен способ лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, которое является по меньшей мере одним из следующего: психоза, шизофрении, шизофреноформного расстройства, биполярного расстройства, психотического расстройства, психотического расстройства, индуцированного лекарственным средством, расстройства настроения, тревожного расстройства, депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства, деменции, возрастного когнитивного нарушения, расстройства аутистического спектра, СДВГ, церебрального паралича, синдрома Жили де ля Туретта, травмы головного мозга, нарушения сна, сексуального расстройства, расстройства пищевого поведения, ожирения, головной боли, боли при состояниях, характеризующихся повышенным мышечным тонусом, болезни Паркинсона, паркинсонического синдрома, дискинезии, дискинезий, вызванных L-DOPA, тар-

дивных (поздних) дискинезий, дистонии, деменции, сопровождающейся тиками и тремором, болезни Хантингтона, двигательного расстройства, вызванного лекарственным средством, беспокойных ног, нарколепсии, болезни Альцгеймера и расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, где способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту, такому как млекопитающее, человек или животное, эффективного количества соли формулы III, раскрытой в настоящем описании, такой как соль формулы IV или соль формулы V, или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании.

Также представлен способ лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, которое представляет собой шизофрению, дискинезии, вызванные L-DOPA, и/или болезнь Хантингтона, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту, такому как млекопитающее, человек или животное, эффективного количества соли формулы III, раскрытой в настоящем описании, такой как соль формулы IV или соль формулы V, или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании. Кроме того, предоставлен способ лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, которое представляет собой дискинезии, вызванные L-DOPA, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту, такому как млекопитающее, человек или животное, эффективного количества соли формулы III, раскрытой в настоящем описании, например соли формулы IV или соли формулы V, или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании.

В способе лечения и/или профилактики, раскрытом в настоящем описании, эффективное количество соли формулы III или фармацевтической композиции может включать введение дозы от примерно 2,0 до примерно 10,0 мг, например примерно 2,5 мг, примерно 5,0 мг или примерно 7,5 мг. В результате заболевание, расстройство и/или состояние, или симптомы, связанные с указанным заболеванием, расстройством и/или состоянием, облегчаются или уменьшаются в большей степени, чем в случае введения соли или фармацевтической композиции пациенту с обеспечением соединения формулы I в дозе, равной или превышающей 10 мг. Количество введений в дозе, равной или превышающей примерно 10 мг, и количество введений с обеспечением дозы от примерно 2,0 до примерно 10,0 мг является одинаковым, например, одинаковым количеством введений в сутки, например, два раза в сутки.

Следует иметь в виду, что раскрытая в настоящем описании доза, такая как доза от примерно 2,0 до примерно 10,0 мг соли формулы III или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании, подразумевает расчет дозы на основе соединения формулы I, т.е. соединения формулы I в несольевой форме. Например, когда доза составляет 7,5 мг, это означает предоставление соединения формулы I в количестве 7,5 мг.

Соль формулы III может быть получена путем объединения соединения формулы I, раскрытого в настоящем описании, с кислотой формулы II, раскрытой в настоящем описании. Раскрытое в настоящем описании соединение формулы I может быть получено, как описано в WO 2012/143337 и/или с помощью способов, известных в данной области.

Соответственно, настоящее изобретение также относится к способу получения соли формулы III, раскрытому в настоящем описании, такой как соль формулы IV или соль формулы V, где указанный способ включает этапы:

предоставление соединения формулы I, раскрытого в настоящем описании, и кислоты формулы II, раскрытой в настоящем описании, в соотношении 1:n, таком как соотношение 1:0,5 или 1:1;

объединение указанного соединения формулы I с указанной кислотой формулы II в растворителе с образованием раствора; и

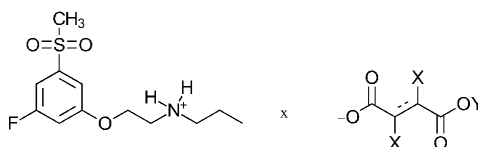
выдерживание указанного раствора до образования осадка; и

выделение указанного осадка путем фильтрации с получением соли формулы III.

В способе получения соли формулы III, раскрытой в настоящем описании, соотношение соединения формулы I к кислоте формулы II может составлять 1:0,5 или 1:1. Кроме того, растворитель может представлять собой один растворитель или смесь растворителей. Растворитель или смесь растворителей может содержать или состоять из органического растворителя(ей), такого как этанол. Кроме того, этап образования осадка можно выполнять при комнатной температуре. В контексте настоящего описания комнатная температура означает температуру в диапазоне от примерно 20 до примерно 25°C, например от примерно 20 до примерно 22°C. Кислота формулы II может быть винной кислотой или фумаровой кислотой.

Соли.

В настоящем описании химическая структура соли формулы III, содержащей комбинацию соединения формулы I и кислоты формулы II, изображена в виде комплекса, в котором кислотный протон(ы) кислоты присоединен(ы) к указанной кислоте. Однако специалист в данной области понимает, что кислотный протон(ы) кислоты формулы II может быть присоединен к атому азота соединения формулы I и/или может быть общим для атома азота соединения формулы I и кислоты формулы II, и это охвачено раскрытыми в настоящем описании комплексами/солями. Например, соль формулы III, представляющая собой 1:1 комбинацию соединения формулы I и кислоты формулы II, также может быть представлена как:



Формула III

Следует понимать, что соли формулы III, раскрытые в настоящем описании, могут быть преобразованы в другую соль формулы III с помощью стандартных процедур, известных в данной области.

Изотопы.

Соединение формулы I соли формулы III по настоящему изобретению может содержать атомный изотоп одного или более атомов, входящих в состав указанного соединения, т.е. указанное соединение может быть изотопно меченым. Например, соединение формулы I может быть меченым одним или более изотопами, такими как, например, тритий (³H), дейтерий (²H), йод-125 (¹²⁵I) или углерод-14 (¹⁴C). В одном из примеров соединение является меченым одним или более атомами дейтерия. В объем настоящего изобретения входят все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, радиоактивные или нерадиоактивные.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению, раскрытому в настоящем описании, такому как соединение формулы I, которое является меченым одним или более изотопами, такими как дейтерий. Соединения, меченные изотопом, раскрытые в настоящем описании, могут быть объединены с кислотой, раскрытой в настоящем описании, тем самым обеспечивая соль, раскрытую в настоящем описании.

Изобретение дополнительно проиллюстрировано приведенными ниже неограничивающими примерами.

Примеры

В настоящем описании, если не указано иное, схемы химических соединений выполнены с помощью программного пакета Chem Doodle, версии 9.0.3. Наименование соединений выполнено с помощью программы MarvinSketch 16.10.17.0. Если схема и химическое название не соответствуют друг другу, верной следует считать химическую структуру.

Общие сведения.

Реагенты и растворители использовали без очистки.

Анализы ВЭЖХ выполняли на модуле ВЭЖХ Dionex с детектором Dionex UVD 170U и MS Thermo Finnigan. Колонка: Waters XBridge™ C18, 4,6×50 мм; подвижная фаза A: 0,1% муравьиная кислота (водн.); подвижная фаза B: ацетонитрил; скорость потока: 1 мл/мин; объем впрыска: 3-20 мкл; детектирование: 220-320 нм; градиент: от 0 до 100% B в течение 5 мин; используемые буферы: A или C.

ЯМР-анализы выполняли на приборе Varian Mercury 400, работающем на частоте 400 МГц. В качестве внутреннего стандарта использовали пик остаточного растворителя.

Анализ и определение чистоты соединений выполняли с помощью градиентной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием при 260 нм. Это означает, что определенный объем раствора выпаривали, и остаток анализировали с помощью хроматографии и сравнивали с хроматограммой известного количества указанного промежуточного соединения.

Колонка: Hypersil Gold C18, 4,6×150 мм, 3 мкм (Thermo); температура колонки: 40°C; термостат колонки: Dionex TCC-3000 SD; насос: Dionex LPG-3400 SD; скорость потока: 1 мл/мин; инжектор: Dionex WPS-3000 SL; объем впрыска: 10 мкл; детектор: Dionex DAD-3000; длина волны: 260 нм; система сбора данных: Chromeleon.

Данные XRPD собирали с помощью прибора Bruker D8 Advance (2005). Ка излучение меди, λ=1,54180 Å, 0,020 мм фильтр Kβ из никелевой фольги, анодное напряжение: 40 кВ, анодный ток 40 мА, детектор: LynxEye (1D-позиционная чувствительность), щели 0,6 и 8 мм, размер шага 0,02°, скорость сканирования 0,2 с/шаг, интервал (2θ) (3-35)° по 2θ шкале.

Рутинный тест на растворимость в воде

Если не указано иное, тесты на растворимость в воде солей, раскрытых в настоящем описании, выполняли следующим образом. 0,05 г каждой соли взвешивали в колбе и записывали массу колбы+соль (m-vs). В колбу с солью медленно по каплям добавляли воду до полного растворения, наблюдаемого невооруженным глазом. Регистрировали массу колбы+соль+растворитель (m-svs). Растворимость, выраженную в "граммах растворенного вещества/кг растворителя", т.е. "граммах соли/кг растворителя", рассчитывали по уравнению:

$$\text{растворимость} = \frac{s \times 1000}{m - svs} \quad (\text{уравнение 1})$$

В уравнении 1:

(s) обозначает вес соли, измеренный в кг,

(m-svs) обозначает массу колбы+соль+растворитель, измеренную в кг, и

(m-vs) обозначает массу колбы+соль, измеренную в кг.

Величина (s) составляла 0,05/1000 кг.

Поскольку растворимость измеряли в воде, а вода имеет плотность 1 г/мл, единицей растворимости может быть г/л или мг/мл.

Тест на растворимость в воде методом встряхивания в колбе.

В некоторых случаях выполняли дополнительный тест на растворимость в воде (тест на растворимость в воде методом встряхивания в колбе) следующим образом. В воду добавляли избыток соли. Смесь уравнивали (встряхивая) в течение по меньшей мере 24 ч сполучением насыщенного раствора соли. Затем насыщенный раствор фильтровали с получением прозрачного раствора и переносили в чистую предварительно взвешенную колбу (mv). Регистрировали массу колбы+насыщенный раствор (mvs). Растворитель упаривали при пониженном давлении до постоянной массы. Колбу, содержащую высушенный остаток, взвешивали (mvdr). Растворимость, выраженную в "граммах растворенного вещества/кг растворителя", т.е. "граммах соли/кг растворителя", вычисляли с помощью уравнения:

$$\text{растворимость} = \frac{mvdr - mv \times 1000}{mvs - mvdr} \quad (\text{уравнение 2})$$

В уравнении 2:

(mvdr-mv) обозначает разницу в весе в кг между (i) массой колбы, содержащей высушенный остаток после выпаривания растворителя, и (ii) массой колбы, и

(mvs-mvdr) обозначает разницу в весе в кг между (i) массой колбы, включая насыщенный раствор соли, и (ii) массой колбы, содержащей высушенный остаток. Поскольку растворимость измеряли в воде, и вода имеет плотность 1 г/мл, единицей растворимости может быть г/л или мг/мл.

Тест на гигроскопичность.

Тест на гигроскопичность соли L-винной кислоты с соединением [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амина выполняли путем выдерживания точно измеренных весовых образцов соли при различной влажности при 30°C. Через одну неделю образцы снова взвешивали, и на основе исходной массы вычисляли выраженную в процентах разницу в весе.

Тест на гигроскопичность хлористоводородной соли [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амина регистрировали на приборе TA Q550000SA. Использовали температуру, равную 25°C, и шаговый интервал 10% между 0 и 95% относительной влажностью в двух последовательных циклах.

Сокращения:

г - грамм(ы);

мг - миллиграмм(ы);

HCl - хлористоводородная кислота;

EtOH - этанол;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

M - молярный, т.е. моль(и)/л;

MTBE - метил-трет-бутиловый эфир;

мин - минута(ы);

мг - миллиграмм(ы);

мл - миллилитр;

моль - моль;

ммоль - миллимоль;

МС - масс-спектрометрия;

нМ - наномоль;

ЯМР - ядерный магнитный резонанс;

i-PrOAc - изопропилацетат;

ТГФ - тетрагидрофуран;

XRP - рентгеновский порошок;

XRPD - рентгеновская порошковая дифракция;

УФ - ультрафиолет;

Å - ангстрем;

DVS - динамическая сорбция паров;

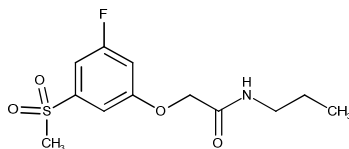
RH - относительная влажность;

b.i.d. - дважды (два раза) в сутки;

ТА - термический анализ.

Пример 1.

Синтез 2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)-N-пропилацетамида:



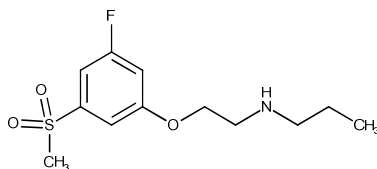
К раствору 3-фтор-5-метансульфонилфенола (см. WO 2006/137790; 20,6 г, 152 ммоль) в i-PrOAc

(290 мл) добавляли 2-хлор-N-пропилацетамид (29,0 г, 152 ммоль) с последующим добавлением карбоната калия (42,0 г, 304 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации и перемешивали при этой температуре в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли воду (320 мл). Образовавшуюся суспензию перемешивали в течение 2 ч и осадок отделяли фильтрованием. Осадок на фильтре промывали водой (2×115 мл), а затем этанолом (3×90 мл). Продукт сушили, пропуская через него воздух в течение 4 ч. Получали 40,0 г (91%) 2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)-N-пропилацетамида в виде твердого вещества с чистотой >99% площади (ВЭЖХ).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,83 (т, 3H), 1,45 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 4,63 (с, 2H), 7,23 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 8,20 (м, 1H).

Пример 2.

Синтез [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин:



Смесь 2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)-N-пропилацетамида (39,0 г, 135 ммоль) и ТГФ (390 мл) нагревали до 35°C и 1 М раствор комплекса $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ в ТГФ (277 мл, 277 ммоль) добавляли в течение 1 ч. Смесь перемешивали при 35°C в течение 4 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи и затем охлаждали до 7°C. Медленно добавляли воду (195 мл) и затем 37% HCl (6,3 мл, 200 ммоль) и смесь нагревали до 56°C в течение 3,5 ч. Добавляли дополнительное количество воды (40 мл) затем 37% HCl (2,5 мл), и перемешивание продолжали в течение 28 ч при 56°C. После охлаждения смеси до комнатной температуры ее разбавляли водой (195 мл) и затем промывали МТВЕ (2×200 мл). Значение pH доводили до 11,1, добавляя водный раствор NaOH (50%), и затем смесь экстрагировали МТВЕ (2×215 мл). Органические растворы промывали водой (2×120 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока оставшийся объем не составил 60 мл. Добавляли EtOH (120 мл), и перегонку продолжали до тех пор, пока оставшийся объем не достиг приблизительно 60 мл. Совместное выпаривание с EtOH повторяли дважды и, наконец, выпаривание продолжали до тех пор, пока оставшийся объем не достиг приблизительно 60 мл. Желаемый [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин получали в виде раствора EtOH (1,5 М) с чистотой >99% площади (ВЭЖХ), и выход (66%) определяли методом выпаривания аликвот.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0,95 (т, 3H), 1,56 (м, 2H), 2,67 (т, 2H), 3,04 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 4,14 (т, 2H), 6,90 (м, 1H), 7,2-7,3 (м, 2H).

Пример 3.

Синтез геми-L-тартрата [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин.

EtOH-раствор [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин из примера 2 (расчетное количество: 24,5 г, 88,9 ммоль) разбавляли EtOH до тех пор, пока концентрация не составила 0,40 М. Добавляли раствор L-винной кислоты (6,81 г, 45,4 ммоль) в воде (20 мл). Образовавшуюся суспензию нагревали до температуры дефлегмации, и добавляли дополнительные количества EtOH (50 мл) и воды (5 мл). Нагревание продолжали до растворения всех твердых частиц. После охлаждения смеси до комнатной температуры образовавшуюся суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем при 5-10°C в течение 5 ч. Осадок отделяли фильтрованием, и осадок на фильтре промывали EtOH (3×35 мл). Продукт сушили, пропуская через него воздух в течение 20 мин. Получали 29,9 г (96%) геми-L-тартрата [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин в виде твердого вещества с чистотой по ЖХ 99,9%.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 0,89 (т, 3H), 1,55 (м, 2H), 2,74 (т, 2H), 3,13 (т, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,89 (с, 1H), 4,27 (т, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,3-7,4 (м, 2H).

Рентгеноструктурный анализ на порошке выполняли на образце кристаллов полученной выше геми-L-тартратной соли [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин стандартными методами с использованием прибора, оборудования и условий, представленными в Общие сведения. Результаты анализа представлены в разделе дифрактограммы, приведенной на фиг. 1. Из дифрактограммы, приведенной на фиг. 1, извлекали основные характеристические пики с положениями и относительными интенсивностями, которые приведены ниже в табл. 1.

Следует иметь в виду, что относительные интенсивности пиков могут меняться в зависимости от ориентации исследуемого образца, а также от типа и настроек используемого прибора, следовательно интенсивности на графиках XRD, включенных в настоящее описание, являются иллюстративными и не предназначены для использования для абсолютного сравнения.

Таблица 1: Положения и интенсивности основных пиков на XRP дифрактограмме соли формулы IVa, которая представляет собой комбинацию соединения формулы I и L-(+)-винной кислоты в соотношении 1:0,5.

Таблица 1

Угол 2 Θ /°	d-значение/Å	% относительной интенсивности
7,18	12,3	9
11,44	7,73	1
11,78	7,51	3
12,43	7,11	49
13,02	6,79	100
13,94	6,35	2
14,40	6,15	71
15,33	5,78	19
16,09	5,50	5
18,07	4,90	41
18,64	4,76	21
19,62	4,52	41
19,92	4,45	46
20,65	4,30	4
21,10	4,21	46
21,44	4,14	36
21,66	4,10	32
22,13	4,01	21
22,35	3,97	20
22,99	3,86	10
23,86	3,73	15
24,36	3,65	50
24,75	3,59	17
25,02	3,56	3
25,66	3,47	10
26,06	3,42	4
26,35	3,38	10
27,66	3,22	13
28,01	3,18	1
28,44	3,14	8
29,20	3,06	1
30,16	2,96	4
30,43	2,94	2
30,96	2,89	20
31,44	2,84	8
32,48	2,75	7
33,21	2,69	2
33,74	2,65	2
34,15	2,62	2
34,81	2,58	5

Примеры 4-7.

Общая процедура синтеза солей соединения [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)-этил](пропил)амин с различными кислотами.

К раствору [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин в EtOH добавляли соответствующую кислоту в этаноле, и смесь нагревали с обратным холодильником до полного растворения, затем охлаждали до комнатной температуры. Если происходило осаждение, образовавшееся твердое вещество собирали фильтрацией. Соотношение основание/кислота в полученных солях определяли с помощью ^1H ЯМР спектроскопии с временем релаксации по меньшей мере 10 с. Температуру плавления определяли с помощью DSC (дифференциальной сканирующей калориметрии), и характеристики вещества в твердом состоянии определяли с помощью XRPD, которую использовали для определения, является ли осажденная соль кристаллической.

Пример 4.

Соль фумаровой кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амином.

Указанную в заголовке соль получали в соответствии с общей процедурой, описанной выше. Согласно данным XRPD, соль была кристаллической.

Выход: 78%.

Соотношение основание/кислота: 2:1.

Температура плавления: 184,9°C.

Растворимость в воде: 92 мг/мл.

Анализ XRPD дал дифрактограмму, приведенную на фиг. 2. Из дифрактограммы, приведенной на фиг. 2, извлекали основные характеристические пики с положениями и относительными интенсивностями, которые представлены ниже в табл. 2.

Таблица 2: Положения и интенсивности основных пиков на XRPD дифрактограмме соли формулы Va, которая представляет собой комбинацию соединения формулы I и фумаровой кислоты в соотношении 1:0,5.

Таблица 2

Угол 2 θ /°	d-значение/Å	% относительной интенсивности
7,62	11,6	42
11,17	7,92	1
12,66	6,98	4
12,98	6,82	12
13,79	6,42	1
15,27	5,80	100
15,54	5,70	6
16,23	5,46	1
16,64	5,32	1
18,55	4,78	11
18,88	4,70	2
19,15	4,63	2
19,51	4,55	2
19,92	4,45	4
21,10	4,21	2
21,47	4,14	2
21,84	4,07	12
22,60	3,93	5
22,65	3,92	8
22,98	3,87	22
23,47	3,79	1
24,08	3,69	9
24,89	3,57	1
25,34	3,51	2
25,78	3,45	3
26,01	3,42	3
27,47	3,24	1
28,62	3,12	1
29,33	3,04	1
29,52	3,02	1
30,79	2,90	7
31,40	2,85	3
32,83	2,73	1
33,11	2,70	1
34,00	2,64	1

Пример 5.

Соль малеиновой кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокс)этил](пропил)амином.

Указанную в заголовке соль получали в соответствии с общей процедурой, описанной выше. Согласно данным XRPD, соль является кристаллической.

Выход: 88%.

Соотношение основание/кислота: 1:1.

Температура плавления: 141,5°C.

Растворимость в воде: 35 мг/мл.

Пример 6.

Соль янтарной кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокс)этил](пропил)амином.

Указанную в заголовке соль получали в соответствии с общей процедурой, описанной выше, за исключением того, что раствор охлаждали до -18°C до выпадения осадка. Согласно данным XRPD, соль является кристаллической.

Выход: 75%.

Соотношение основание/кислота: 1:1.

Температура плавления: 109,2°C.

Растворимость в воде: 285 мг/мл.

Пример 7.

Соль L-винной кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амином.

Указанную в заголовке соль получали в соответствии с общей процедурой, описанной выше. Согласно данным XRPD, соль является кристаллической.

Выход: 73%.

Соотношение основание/кислота: 2:1.

Температура плавления: 187,6°C.

Растворимость в воде (обычный тест на растворимость в воде): 185 мг/мл.

Растворимость в воде (тест на растворимость в воде методом встряхивания колбы): 252,6 мг/мл.

Сравнительный пример (растворимость в воде)

В сравнительных испытаниях для определения растворимости в воде соли хлористоводородной кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амином был сделан вывод, что растворимость в воде указанной соли хлористоводородной кислоты (т.е. пример 1 из WO 2012/143337) составила 197 мг/мл (обычный тест на растворимость в воде) и 270 мг/мл (тест на растворимость в воде методом встряхивания колбы), соответственно.

Определение гигроскопичности соли L-винной кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амином согласно примеру 7.

Таблица 3

Относительная влажность (%)	Разница в весе (%) Пример 7
0	-0,26
6	0,00
11	-0,06
22	0,12
33	-0,18
45	-0,13
56	-0,15
73	-0,24
75	-0,07
83	0,06
97	-0,08

Как видно из табл. 3, соль L-винной кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амином согласно примеру 7 не адсорбирует и не десорбирует какое-либо значительное количество воды при любой влажности. Таким образом, соль имеет очень низкую гигроскопичность, т.е. изменение веса составляет $\pm 0,3\%$ или менее даже в условиях очень высокой относительной влажности, такой как 73, 75, 83 или 97%, в течение 7 дней при 30°C.

Сравнительный пример (гигроскопичность).

В другом испытании по определению гигроскопичности соли хлористоводородной кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амином методом DVS был сделан вывод, что масса указанной соли хлористоводородной кислоты (например, пример 1 из WO 2012/143337) увеличилась примерно на 3% при относительной влажности 95% и температуре 25°C. Циклы повторяли.

Замечания.

Как видно из приведенных выше примеров, соль малеиновой кислоты имеет низкую растворимость и относительно низкую температуру плавления, тогда как соль янтарной кислоты характеризуется очень хорошей растворимостью, но низкой температурой плавления. С другой стороны, соль фумаровой кислоты и, в частности, соль L-винной кислоты имеют высокие температуры плавления, а также высокую растворимость в воде. Кроме того, даже несмотря на то, что соль хлористоводородной кислоты согласно примеру 1 WO 2012/143337 имеет высокую температуру плавления и высокую растворимость в воде, она гигроскопична при высокой относительной влажности. Соль L-винной кислоты согласно настоящему изобретению не гигроскопична при любой относительной влажности. Вместе, указанные полезные физические свойства делают соль фумаровой кислоты и, в частности, соль L-винной кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амином очень хорошими кандидатами лекарственных средств с точки зрения фармацевтических свойств, т.е. свойств, обеспечивающих их пригодность для применения в качестве фармацевтического средства, такие как эксплуатационные свойства и/или свойства, относящиеся к хранению.

Клиническое исследование на людях с болезнью Паркинсона и дискинезией индуцированной L-DOPA (LID) с использованием соли L-винной кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амином из примера 7

Домашние дневники получили широкое признание в качестве конечных точек для клинической разработки терапевтических средств, направленных на уменьшение моторных осложнений, связанных с лечением [2]. Двигательные флуктуации ассоциированы с нарушением повседневной активности и качества жизни, связанного со здоровьем. В клинических испытаниях, проведенных Integrative Research Laboratories Sweden AB, пациенты записывали свою 24-часовую двигательную функцию с 30-минутными интервалами, начиная с полуночи. Для каждого 30-минутного интервала пациент оценивал состояние, в котором он находился последние 30 мин; ВЫКЛ (период "выключения"), ВКЛ (период "включения") без мучительной дискинезии или ВКЛ с мучительной дискинезией. Пациент также указывал время, когда он или она спал/спала. Было продемонстрировано, что время ВЫКЛ и время ВКЛ с мучительной дискинезией обычно пациенты считали "плохим временем" с точки зрения двигательной функции, тогда как время ВКЛ без дискинезии и время ВКЛ без мучительной дискинезии обычно считали "хорошим рабочим временем" [3, 4].

Как правило, сокращение времени "ВЫКЛ" или увеличение "хорошего времени ВКЛ" на 1 ч можно считать клинически значимым и было принято в качестве допущения при вычислении мощности в клинических испытаниях [2]. Таким образом, можно предположить, что сдвиг в сторону более "хорошего времени ВКЛ" минимум на 1 ч в сутки представляет собой клинически значимый эффект с учетом того, что общее время, проводимое каждый день в состоянии ВКЛ (включение с дискинезией и без нее), не оказывает отрицательного воздействия на лечение.

Для включения в клиническое испытание пациенты должны были продемонстрировать способность заполнения домашнего дневника в течение 24 ч. Правильно заполненным дневником считался дневник, не содержащий неверно внесенных записей более чем для 2 ч (4 неверно внесенных записей) за определенный 24-часовой период. Неверно внесенную запись в дневнике определяли как более чем одна запись, сделанная в каждом получасовом интервале, которая является нечитаемой, или отсутствие записи в каждом получасовом интервале. Для расчета эффективности конечных точек на основе дневника использовали среднюю внесенную в дневник информацию из трех правильно заполненных дневников (при их наличии) для каждого посещения. Если на момент посещения имелись только два правильно заполненных дневника, то использовали среднюю информацию из двух правильно заполненных дневников. Если имелся только один правильно заполненный дневник, то использовали информацию из одного правильно заполненного дневника. Если на момент посещения пациента не было правильно заполненных дневников, то считали, что такая информация отсутствует.

Метод.

Во время подготовительного периода и последующего лечения пациентов просили заполнять домашние дневники с описанием своего двигательного статуса с 30-минутными интервалами в течение 24 ч. Пациентов попросили описывать свой последний 30-минутный моторный статус в терминах одной из четырех категорий: сон, ВЫКЛ, ВКЛ или ВКЛ с мучительной дискинезией. Описание каждой категории в дневнике выглядело следующим образом:

ВКЛ: хорошая или практически нормальная подвижность.

ВКЛ с мучительной дискинезией: беспокоит непроизвольное скручивание, скручивающие движения. Эти движения отличаются от ритмического "тремора", который является симптомом самой болезни Паркинсона.

ВЫКЛ: скованность, заметное снижение подвижности или неподвижность.

Сон: время, проведенное во сне.

Результаты и заключение.

В исследованиях на людях было обнаружено, что за счет уменьшения мучительной дискинезии (LID) у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, получавших L-DOPA (леводопа), увеличилось количество ежедневных часов хорошей подвижности (хорошее время ВКЛ) при концентрациях препарата в плазме 50-200 нМ через 2 ч после утреннего введения. Этот диапазон концентрации в плазме получали путем введения пациентам от 2,5 до 10 мг два раза в сутки соли L-винной кислоты с [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амином. Дозы (2,5-10 мг) рассчитывали для несолевой формы [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин.

Таблица 4: Улучшение времени хорошего ВКЛ (т.е. времени, которое пациент указал как "ВКЛ", что означает хорошую или практически нормальную подвижность) у пациентов с болезнью Паркинсона с L-дopa-индуцированной дискинезией (LID) при введении L-винной соли [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокси)этил](пропил)амин согласно примеру 7 или плацебо.

Таблица 4

Введение дозы два раза в сутки (b.i.d.)	Улучшение времени хорошего ВКЛ (средние значения)	Количество пациентов
5 мг или менее (2,5 мг для некоторых пациентов)	2,1 ч	9
7,5 мг	5,6 ч	8
10 мг или более (12,5 мг для некоторых пациентов)	1,4 ч	20

некоторых пациентов)		
плацебо	1,0	34

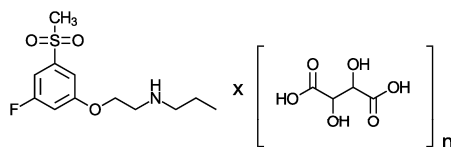
Был сделан вывод, что введение [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокс)этил](пропил)амин в количестве от 2,0 до 10 мг, например 2,5, 5,0 или 7,5 мг, пациенту, страдающему болезнью Паркинсона, за счет уменьшения мучительной дискинезии (LID) увеличивает ежедневное количество часов хорошей подвижности (время хорошего ВКЛ). Кроме того, был сделан вывод, что введение [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокс)этил](пропил)амин в количестве от 2,0 до 10 мг, например 2,5, 5,0 или 7,5 мг, приводит к более высокому увеличению хорошего времени ВКЛ, чем введение [2-(3-фтор-5-метансульфонилфенокс)этил](пропил)амин в количестве, равном или превышающем 10 мг.

Список литературы

1. WO 2012/143337.
2. Papapetropoulos S.S. Patient diaries as a clinical endpoint in Parkinson's disease clinical trials. *CNS Neurosci. Ther.* 2012; 18:380-7.
3. Hauser R.A., Friedlander J., Zesiewicz T.A., et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin. Neuropharmacol.* 2000; 23:75-81
4. Hauser R.A., Deckers F., Leher P.. Parkinson's disease home diary: Further validation and implications for clinical trials. *Movement Disorders*, 2004, 19(12), 1409-1413.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль формулы IV



Формула I

Формула IV

в соотношении 1:n, где n равно 0,5.

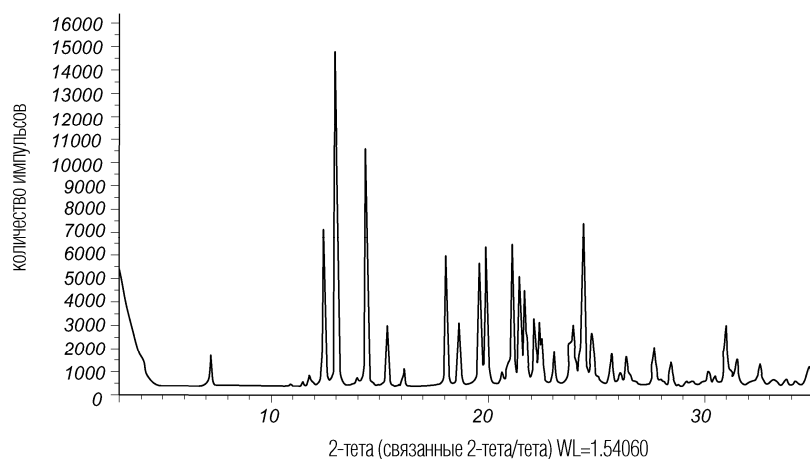
2. Соль формулы IV по п.1, где винная кислота представляет собой L-(+)-винную кислоту.
3. Соль формулы IV по п.1, где винная кислота представляет собой D-(-)-винную кислоту.
4. Соль формулы IV по п.1, где винная кислота представляет собой L-(+)-винную кислоту и D-(-)-винную кислоту.
5. Соль формулы IV по любому из предшествующих пунктов, где один или более атомов водорода соединения формулы I заменены дейтерием.
6. Соль формулы IV по любому из предшествующих пунктов, которая является кристаллической.
7. Соль формулы IV по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся XRP дифрактограммой, приведенной на фиг. 1.
8. Соль формулы IV по любому из предшествующих пунктов, характеризующаяся XRP дифрактограммой, содержащей пик при 13,0 2θ и один или более пиков, выбранных из следующих: 12,4, 14,4, 21,1, 24,4 2θ.
9. Фармацевтическая композиция, содержащая соль формулы IV по любому из предшествующих пунктов в смеси с фармацевтически приемлемым наполнителем, носителем и/или разбавителем.
10. Фармацевтическая композиция по п.9, содержащая соединение формулы I в количестве от 2,0 до 10,0 мг.
11. Фармацевтическая композиция по п.9 или 10, где количество соединения формулы I составляет 2,5, 5,0 или 7,5 мг.
12. Фармацевтическая композиция по п.10 или 11, представленная в виде единичной лекарственной формы.
13. Применение соли формулы IV по любому из пп.1-8 или фармацевтической композиции по любому из пп.9-12 для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, выбранного из группы, состоящей из болезни Паркинсона и дискинезий, вызванных L-DOPA.
14. Применение по п.13, где заболевание, расстройство и/или состояние представляют собой дискинезии, вызванные L-DOPA.
15. Применение по п.13 или 14, где соль или фармацевтическую композицию вводят пациенту в дозе от 2,0 до 10,0 мг, например 2,5, 5,0 или 7,5 мг.
16. Применение соли по любому из пп.1-8 или фармацевтической композиции по любому из пп.9-12 для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, выбранного из группы, состоящей из болезни Паркинсона, и дискинезий, вызванных L-DOPA.
17. Применение по п.16, где заболевание, расстройство и/или состояние представляет собой дискинезии, вызванные L-DOPA.

18. Применение по п.16 или 17, где соль или фармацевтическую композицию вводят пациенту в дозе от 2,0 до 10,0 мг, например 2,5, 5,0 или 7,5 мг.

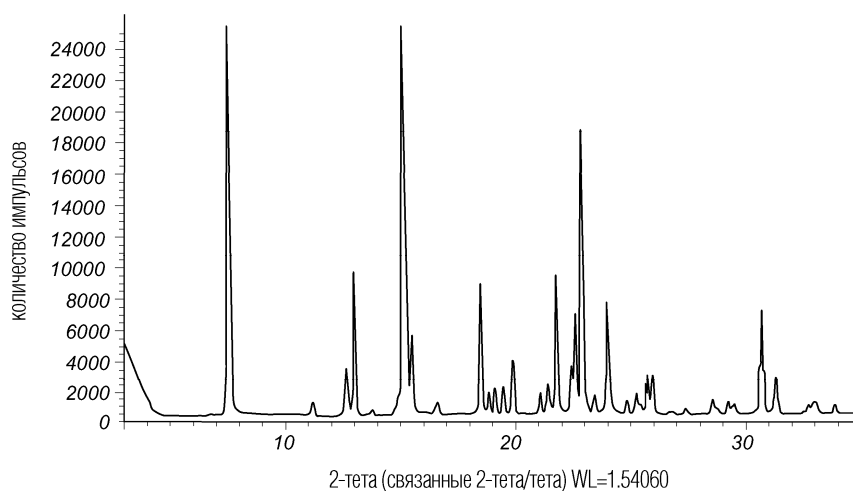
19. Способ лечения и/или профилактики заболевания, расстройства и/или состояния, которое является по меньшей мере одним из следующего: болезни Паркинсона и дискинезий, вызванных L-DOPA, где способ включает введение пациенту эффективного количества соли по любому из пп.1-8 или фармацевтической композиции по любому из пп.9-12.

20. Способ по п.19, где заболевание, расстройство и/или состояние представляют собой дискинезии, вызванные L-DOPA.

21. Способ по п.19 или 20, где соль или фармацевтическую композицию вводят пациенту в дозе от 2,0 до 10,0 мг, например 2,5, 5,0 или 7,5 мг.



Фиг. 1



Фиг. 2

