



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101005** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

| | |
|---|--|
| <p>(21) Номер заявки: а 2010 08734</p> <p>(22) Дата подання заявки: 11.12.2008</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2013</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: РА 200701791, РА 200701798</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14.12.2007, 17.12.2007</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: DK, DK</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2010, Бюл.№ 15</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2013, Бюл.№ 4</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/DK2008/050302, 11.12.2008</p> | <p>(72) Винахідник(и): Міллер Зілке (US), Хефтінг Нанко (DK), Єнсен Ева Елstrup (DK), Батра Анейл (US), Чон Джин (US)</p> <p>(73) Власник(и): Х. ЛУННБЕК А/С, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK), ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ НОРТ АМЕРИКА, ІНК., One Takeda Parkway, Deerfield, IL 60015, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/113360 A, 25.09.2008 WO 2007/144006 A, 21.12.2007 WO 03/029323 A, 10.04.2003 WO 2004/087156 A, 14.10.2004 THOMSON ANDREW J; LUMMIS SARAH C R:"The 5-HT3 receptor as a therapeutic target" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS, vol. 11, no. 4, April 2007 (2007- 04), pages 527-540</p> |
|---|--|

(54) 4-[2-(4-МЕТИЛФЕНІЛСУЛЬФАНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ В ПОЄДНАННІ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ (IBS)

(57) Реферат:

Запропоновано терапевтичне застосування 4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]-піперидину і його терапевтично прийнятних солей для лікування депресії в поєднанні з синдромом подразненої кишки.

UA 101005 C2

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Цей винахід відноситься до терапевтичного застосування сполук, що мають інгібуючу активність щодо транспорту серотоніну і норадреналіну у поєднанні з афінністю до рецепторів серотоніну.

5 Попередній рівень техніки

Протягом довгих років лікарі віддавали перевагу селективним інгібіторам зворотного захоплення серотоніну (SSRI) при лікуванні захворювань ЦНС, таких як депресія і тривога, оскільки вони ефективні і мають профіль безпеки, який є переважним в порівнянні з лікарськими препаратами попереднього покоління, що діють на ЦНС, тобто так званими трициклічними сполуками. Проте, застосування SSRI ускладнювалося наявністю значної частини пацієнтів з відсутньою клінічною відповіддю, тобто пацієнтів, які не відповідали на лікування, що проводилося, або відповідали не в повному обсязі. Більш того, як правило, SSRI починав надавати свою дію тільки після декількох тижнів лікування. Нарешті, хоча SSRI, як правило, викликають менше побічних реакцій, ніж трициклічні сполуки, застосування SSRI часто викликає

15 побічні реакції, такі як, наприклад, порушення сну.

Відомо, що комбінування інгібування переносника серотоніну (SERT) і активності одного або декількох рецепторів серотоніну може привести до більш швидкого збільшення рівня серотоніну. Було показано, що комбінування піндололу, який є частковим агоністом 5-HT_{1A}, і інгібітора зворотного захоплення серотоніну забезпечує більш швидкий початок дії [Psych. Res., 125, 81-86, 2004]. Аналогічно, було виявлено, що інгібітор зворотного захоплення серотоніну у поєднанні із сполукою, що має антагоністичну або зворотну агоністичну дію на 5-HT_{2C}, (сполукою, що має негативну дію на рецептор 5-HT_{2C}), зумовлюють значне збільшення рівня 5-HT в термінальних ділянках, як це вимірили в експериментах з мікродіалізу [WO 01/41701]. Оскільки терапевтичний ефект сполук SERT, як вважається, викликаний збільшенням

25 індукованого рівня серотоніну, комбінація цих типів активності припускає швидший початок терапевтичного ефекту в клініці і посилення або потенціювання терапевтичного ефекту інгібітора зворотного захоплення серотоніну.

Припускають, що декілька нейромедіаторів беруть участь в нейрональних явищах, регулюючих пізнавальну здатність. Зокрема, холінергічна система грає помітну роль в пізнавальній здатності, і, таким чином, сполуки, що впливають на холінергічну систему, потенційно можуть використовуватися для лікування порушення когнітивної функції. Відомо, що сполуки, що впливають на рецептор 5-HT₃, впливають на холінергічну систему, і, у зв'язку з цим, вони можуть бути придатними в лікуванні когнітивного порушення.

Добре відомо, що антагоністи рецептора 5-HT₂ і, зокрема, антагоністи 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C}, можуть бути корисними в лікуванні порушень сну [Neuropharmacol., 33,467-471, 1994; Bioorg. Med. Chem. Lett., 15, 3665-3669,2005].

Таким чином, передбачається, що сполуки, які є інгібіторами SERT і інгібіторами рецепторів 5-HT_{2A/C} і 5-HT₃, були б особливо ефективні в лікуванні когнітивних порушень у пацієнтів, також страждаючих від захворювання, на яке надало б благотворну дію збільшення рівня серотоніну. Передбачається, що таке терапевтичне втручання приведе до зменшення кількості побічних ефектів, наприклад, на сон, як правило, пов'язаних із застосуванням сполук SERT. Ці побічні ефекти включають проблеми ініціації і підтримки сну, проблеми з безсонням, ослаблену фазу парадоксального сну, збільшений латентний період сну, менш ефективний сон, збільшення числа нічних пробуджень і фрагментація сну [Hum. Psychopharm. Clin. Exp., 20, 533-559, 2005; Int. Clin. Psychopharm., 21 (suppl 1), S25-S29, 2006].

45 Міжнародна заявка на патент, опублікована як WO 2003/029232, надає інформацію, наприклад, про сполуку 4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидин у вигляді вільної основи і відповідної солі HCl. Повідомляється, що дана сполука є інгібітором переносника серотоніну і рецептора 5-HT_{2C}, і сказано, що вона є придатною для лікування афективних розладів, наприклад, депресії і тривоги.

WO 2007/144006 надає інформацію про додаткове фармацевтичне застосування 4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидину, а також про те, що дана сполука, будучи інгібітором транспорту серотоніну, є також і інгібітором транспорту норадреналіну, і антагоністом рецептора 5-HT_{2A}, і рецептора 5-HT₃, і он адренергічного рецептора.

55 Суть винаходу

Автори цього винаходу виявили, що разом з вже відомим фармакологічним профілем 4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидин є сильним інгібітором зворотного захоплення норадреналіну і антагоністом рецептора 3 серотоніну (5-HT₃). Відповідно, винахід відноситься до способів лікування певних захворювань, що включають введення 4-[2-(4-

метилфенілсульфаніл)феніл]піперидину і його фармацевтично прийнятних солей пацієнту, що потребує цього.

У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до застосування 4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидину і його фармацевтично прийнятних солей для виготовлення лікарських засобів для лікування певних захворювань.

У одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до 4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидину і його фармацевтично прийнятних солей для використання в лікуванні певних захворювань.

Стислий опис ілюстративних матеріалів

Фіг. 1: дифракційна рентгенограма солі приєднання HBr сполуки I.

Фіг. 2: дифракційна рентгенограма солі приєднання HBr, сольват сполуки I.

Фіг. 3: дифракційна рентгенограма солі приєднання DL-молочної кислоти сполуки I.

Фіг. 4: дифракційна рентгенограма солі приєднання L-аспарагінової кислоти (1:1) сполуки I в суміші з L-аспарагіновою кислотою.

Фіг. 5: дифракційна рентгенограма гідрату солі приєднання L-аспарагінової кислоти (1:1) сполуки I в суміші з L-аспарагіновою кислотою.

Фіг. 6: дифракційна рентгенограма солі приєднання глютамінової кислоти (1:1) сполуки I в суміші з моногідратом глютамінової кислоти.

Фіг. 7: дифракційна рентгенограма солі приєднання глютарової кислоти (1:1) сполуки I.

Фіг. 8: дифракційна рентгенограма солі приєднання маленової кислоти (1:1) сполуки I, α -форма.

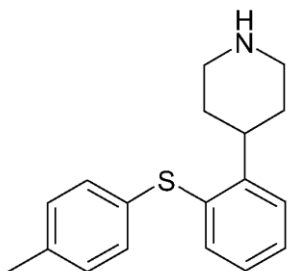
Фіг. 9: дифракційна рентгенограма солі приєднання маленової кислоти сполуки I, β -форма.

Фіг. 10: Рівні ацетилхоліну в префронтальній корі і вентральному гіпокампі після введення сполуки I.

Фіг. 11: Рівні дофаміну в префронтальній корі після введення сполук цього винаходу.

Докладний опис винаходу

Винахід відноситься до застосування сполуки I, яка являє собою 4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидин і його фармацевтично прийнятні солі. Структура 4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидину є такою:



У одному варіанті здійснення винаходу вказані фармацевтично прийнятні солі є кислотно-адитивними солями кислот, які не є токсичними. Вказані солі включають солі, отримані з органічними кислотами, такими як малеїнова, фумарова, бензойна, аскорбінова, бурштинова, щавлева, біс-метиленсаліцилова, метансульфонова, етандисульфонова, оцтова, пропіонова, винна, саліцилова, лимонна, глюконова, молочна, яблучна, маленова, мигдальна, коричнева, цитраконова, аспарагінова, стеаринова, пальмітинова, ітаконова, гліколева, п-амінобензойна, глютамінова, бензолсульфонова, теофіліноцтова кислоти, а також з 8-галогентеофілінами, наприклад, 8-бромтеофіліном. Вказані солі можуть також бути отримані з неорганічними кислотами, такими як бромистоводнева, хлористоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна і азотна кислоти. Додаткові використовувані солі перелічені в таблиці в прикладі 3 (таблиця 1).

У одному варіанті здійснення цим винаходом пропонується застосування сполуки I, за умови, що сполука I не є вільною основою в некристалічній формі або сіллю хлористоводневої кислоти в кристалічній формі.

Пацієнти і медичні працівники часто віддають перевагу пероральним лікарським формам і, зокрема, пігулкам і капсулам, зважаючи на легкість введення і, як наслідок, краще дотримання призначеного режиму терапії. Для пігулок і капсул переважно, щоб активні інгредієнти були кристалічної структури. У одному варіанті здійснення цього винаходу сполука I є кристалічною і, зокрема, за умови, що вона не є сіллю хлористоводневої кислоти.

Кристали, використовувані в цьому винаході, можуть існувати у вигляді сольватів, тобто кристалів, де молекули розчинника утворюють частину кристалічної структури. Сольват може

бути утворений з води, при цьому сольвати, як правило, згадуються як гідрати. Альтернативно, сольвати можуть бути утворені з інших розчинників, таких як, наприклад, етанол, ацетон або етилацетат. Точна кількість сольвату, як правило, залежить від умов. Наприклад, гідрати зазвичай втрачають воду в міру збільшення температури або зменшення відносної вологості.

5 Сполуки, які не змінюються або незначно змінюються при зміні умов, таких як, наприклад, вологість, в основному розглядаються як найбільш відповідні для фармацевтичних композицій. Відмічено, що солі приєднання HBr не утворюють гідратів при осадженні з води, на відміну від таких сполук, як солі приєднання бурштинової, яблучної і винної кислот.

Деякі сполуки є гігроскопічними, тобто вони абсорбують воду при дії на них вологості.

10 Гігроскопічність в цілому розглядається як небажана властивість для сполук, які мають бути представлені у фармацевтичній препаративній формі, зокрема, в сухій препаративній формі, такий як пігулки або капсули. У одному варіанті здійснення цим винаходом пропонуються кристали з низькою гігроскопічністю.

Для пероральних лікарських форм з використанням кристалічних активних інгредієнтів також сприятливо, якщо вказані кристали точно визначені. У цьому контексті термін "точно визначені", зокрема, означає, що стехіометрія точно визначена, тобто, що співвідношення між іонами, утворюючими сіль, представляє співвідношення між невеликими цілими числами, таке як 1:1, 1:2, 2:1, 1:1:1 тощо. У одному варіанті здійснення сполуки цього винаходу є точно визначеними кристалами.

20 Розчинність активного інгредієнта також має значення для вибору лікарської форми, оскільки вона може безпосередньо впливати на біодоступність. Для пероральних лікарських форм в цілому вважається, що більш висока розчинність активного інгредієнта є переважною, оскільки вона збільшує біодоступність. Деякі пацієнти, наприклад, пацієнти похилого віку, можуть мати утруднення при проковтуванні пігулок, і пероральні розчини в краплях можуть бути більш відповідною альтернативою, щоб уникнути необхідності ковтання пігулок. Щоб обмежити об'єм перорального розчину в краплях, необхідно мати високу концентрацію активного інгредієнта в розчині, що знов-таки вимагає високої розчинності сполуки. Як показано в таблиці 3, кислотно-адитивні солі DL-молочної кислоти, L-аспарагінової кислоти, глутамінової кислоти, глутарової кислоти і маленової кислоти мають виключно високу розчинність.

30 Кристалічні форми впливають на фільтрацію і технологічні властивості сполуки. Голкоподібні кристали складніші у використанні у виробничому процесі, оскільки фільтрація стає складнішою та вимагає більше часу. Точна кристалічна форма певної солі може залежати, наприклад, від умов, при яких сіль була осаджена. Кисотно-адитивна сіль HBr, використовувана в цьому винаході, росте у вигляді сольватованих кристалів голчатої форми при осадженні з етанолу, оцтової кислоти і пропанолу, але коли осадження кислотно-адитивної солі HBr проводять з води, тоді утворюються кристали дегідратованої форми, які не є голчатими, забезпечуючи чудові фільтраційні властивості.

Таблиця 3 також ілюструє результуюче значення pH, тобто pH насиченого розчину солі. Ця властивість має важливе значення, оскільки ніколи не можна повністю уникнути вологості під час зберігання, а накопичення вологи приведе до зменшення значення pH в пігулці або на пігулці, що включає сіль з низьким результуючим значенням pH, що може зменшувати термін придатності. Більш того, сіль з низьким результуючим значенням pH може викликати корозію технологічного устаткування, якщо пігулки отримані за допомогою вологої грануляції. Дані в таблиці 3 припускають, що солі приєднання HBr, HCl і адипінової кислоти можуть перевершувати інші в цьому відношенні.

45 У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, тобто сполука формули I, є сіллю приєднання HBr.

У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, є сіллю приєднання DL-молочної кислоти, а зокрема, сіллю 1:1.

50 У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, є сіллю приєднання L-аспарагінової кислоти, а зокрема, сіллю 1:1.

У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, є сіллю приєднання глутамінової кислоти, а зокрема, сіллю 1:1.

55 У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, є сіллю приєднання глутарової кислоти, а зокрема, сіллю 1:1.

У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, є сіллю приєднання маленової кислоти, а зокрема, сіллю 1:1, яка існує, як було виявлено, в двох поліморфних модифікаціях, α і β , з яких β -форма, як вважається, найбільш стабільна, виходячи з нижчої розчинності.

У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, знаходиться в очищеній формі. Термін "очищена форма" означає, що сполука практично вільна від інших сполук або інших форм, тобто поліморфів вказаної сполуки, якщо такий випадок може бути.

5 У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, є сіллю приєднання HBr в кристалічній формі, зокрема, в очищеній формі. У додатковому варіанті здійснення винаходу вказана сіль HBr має піки на порошковій рентгенівській дифрактограмі (XRPD) при приблизно 6,08°, 14,81°, 19,26° і 25,38°2θ, і, зокрема, вказана сіль HBr має XRPD, як показано на Фіг. 1.

10 У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, є сіллю приєднання DL-молочної кислоти (1:1) в кристалічній формі, зокрема, в очищеній формі. У додатковому варіанті здійснення винаходу вказана сіль приєднання DL-молочної кислоти має піки на XRPD при приблизно 5,30°, 8,81°, 9,44° і 17,24°2θ, і, зокрема, вказана сіль приєднання DL-молочної кислоти має XRPD, як представлено на Фіг. 2.

15 У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, є сіллю приєднання L-аспарагінової кислоти (1:1) в кристалічній формі, зокрема, в очищеній формі. У додатковому варіанті здійснення винаходу вказана сіль приєднання L-аспарагінової кислоти є несольватованою і має піки на XRPD при приблизно 11,05°, 20,16°, 20,60° і 25,00°2θ. У одному варіанті здійснення винаходу вказана сіль L-аспарагінової кислоти, змішана з L-аспарагіновою
20 кислотою, має XRPD, як представлено на Фіг. 3. У одному варіанті здійснення винаходу вказана сіль приєднання L-аспарагінової кислоти є гідратом, зокрема, в очищеній формі. У додатковому варіанті здійснення винаходу вказаний гідрат солі приєднання L-аспарагінової кислоти має піки на XRPD при приблизно 7,80°, 13,80°, 14,10° і 19,63°2θ. У одному варіанті здійснення винаходу вказаний гідрат солі приєднання L-аспарагінової кислоти, змішаний з L-аспарагіновою кислотою,
25 має XRPD, як представлено на Фіг. 4.

У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, є сіллю приєднання глутамінової кислоти (1:1) в кристалічній формі, зокрема, в очищеній формі. У додатковому варіанті здійснення винаходу вказана сіль приєднання глутамінової кислоти має піки на XRPD при приблизно 7,71°, 14,01°, 19,26° і 22,57°2θ, і, зокрема, вказана сіль
30 глутамінової кислоти, змішана з моногідратом глутамінової кислоти, має XRPD, як представлено на Фіг. 5.

У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, є сіллю приєднання маленової кислоти (1:1) в кристалічній формі, зокрема, в очищеній формі. У додатковому варіанті здійснення винаходу вказана сіль приєднання маленової кислоти є α-формою і має піки на XRPD при приблизно 10,77°, 16,70°, 19,93° і 24,01°2θ, або вказана сіль
35 приєднання маленової кислоти є β-формою і має піки на XRPD при приблизно 6,08°, 10,11°, 18,25° і 20,26°2θ і, зокрема, вказана сіль приєднання маленової кислоти має XRPD, як представлено на Фіг. 7 або 8.

У одному варіанті здійснення винаходу сполука, використовувана в цьому винаході, є сіллю приєднання глутарової кислоти (1:1) в кристалічній формі, зокрема, в очищеній формі. У додатковому варіанті здійснення винаходу вказана сіль приєднання глутарової кислоти має піки на XRPD при приблизно 9,39°, 11,70°, 14,05° і 14,58°2θ, і, зокрема, вказана сіль приєднання
40 глутарової кислоти має XRPD, як представлено на Фіг. 6.

Фармакологічний профіль сполуки I включає інгібування зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну і антагонізм 5-HT₃. Наявність цих типів активності припускає, що сполука I може бути особливо корисною в лікуванні болю, наприклад, хронічного болю [Clin. Ther. 26, 951-979, 2004; Exp. Opin. Ther. Targets, 11, 527-540, 2007]. Дійсно, дані, представлені в прикладі 6, показують, що сполука I є корисною при лікуванні болю. Сполука I може бути застосована в лікуванні болю або в лікуванні болю, пов'язаного з іншими захворюваннями, наприклад,
50 захворюваннями ЦНС і, зокрема, депресією або тривогою.

Дані, представлені в прикладі 4, показують, що сполука I впливає на збільшення позаклітинного рівня ацетилхоліну в префронтальній корі і гіпокампі. Існують багаторічні клінічні дані про те, що збільшення рівнів ацетилхоліну в мозку є визначальним в лікуванні хвороби Альцгеймера і в цілому порушень когнітивних функцій, див. також застосування інгібіторів
55 ацетилхолін-естерази в лікуванні хвороби Альцгеймера.

Дані, представлені в прикладі 5, показують, що сполука I впливає на збільшення позаклітинного рівня дофаміну в префронтальній корі. Грунтуючись на поліпшенні виконавчих і когнітивних функцій, у пацієнтів з хворобою Паркінсона при лікуванні агоністами дофамінових рецепторів або допа (діоксифенілаланіном), було припущено, що рівень дофаміну також грає
60 значну роль в пізнавальній здатності. Когнітивне порушення є загальним для геріатричної

депресії або тривожного стану, тобто депресії або тривожного стану у людей похилого віку. Дані, представлені для сполук, використовуваних в цьому винаході, припускають, що ці сполуки є корисними при лікуванні депресії або тривожного стану у людей похилого віку.

Когнітивні розлади або когнітивне порушення включають зниження когнітивних функцій або когнітивних доменів, наприклад, робочої пам'яті, уваги і пильності, словесного навчання і пам'яті, зорового навчання і пам'яті, міркування і вирішення проблем, наприклад, виконавчої функції, швидкості обробки даних і/або соціальної пізнавальної здатності. Зокрема, когнітивні розлади або когнітивне порушення можуть означати відсутність уваги, дезорганізоване мислення, уповільнене мислення, труднощі в розумінні, слабку концентрацію, порушення вирішення проблем, слабку пам'ять, утруднення у виразі думок і/або утруднення в інтеграції думок, відчуттів і поведінки або утруднення в припиненні сторонніх думок. Терміни "когнітивні розлади" і "когнітивні порушення" означають одне й те ж саме і використовуються взаємозамінним чином.

У одному варіанті здійснення винаходу сполука I може також бути застосована для лікування пацієнтів, у яких на додаток до когнітивних порушень також діагностується інше порушення діяльності ЦНС, таке як афективні розлади, такі як депресія; генералізована депресія; великий депресивний розлад; тривожні розлади, включаючи генералізований тривожний розлад і панічний розлад; обсесивно-компульсивний розлад; шизофренія; хвороба Паркінсона; СНІД-деменція; синдром дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD); вікові порушення пам'яті; синдром Дауна, мутації гена гідролази триптофану або хвороба Альцгеймера.

Когнітивні порушення належать до класичних ознак депресії, таких як, наприклад, великий депресивний розлад. Когнітивні порушення можуть в деякій мірі бути вторинними по відношенню до депресії в тому сенсі, що поліпшення депресивного стану також приведе до поліпшення когнітивного порушення. Проте існує також переконливий доказ того, що когнітивні порушення насправді не залежать від депресії. Наприклад, дослідження продемонстрували стійкі когнітивні порушення після одужання від депресії [J. Nervous Mental Disease, 185, 748-754, 197]. Більш того, різні дії антидепресантів на депресію і когнітивні порушення додатково підтверджує точку зору про те, що депресія і когнітивне порушення є незалежними, хоча часто вони є супутніми станами. Хоча лікарські препарати серотоніну і норадреналіну забезпечують адекватні поліпшення депресивних симптомів, деякі дослідження показали, що модуляція норадренергічної системи не покращує когнітивні функції до такого ступеня, як модуляція серотоніну [Brain Res. Bull, 58, 345-350, 2002; Hum Psychopharmacol, 8, 41-47, 1993].

Когнітивні ефекти сполуки I також обумовлюють її корисність при лікуванні психомоторного гальмування. Психомоторне гальмування характеризується когнітивним порушенням і зниженням фізичної рухової активності у суб'єкта. Психомоторне гальмування зазвичай спостерігають у депресивних пацієнтів, у яких це свідчить про тяжку депресію. Пацієнти, що страждають психомоторним гальмуванням, мають труднощі в заняттях повсякденною діяльністю, таких як одягання, догляд за собою і приготування їжі, і у виконанні робіт, що вимагають руху, таких як відвідини магазину з метою покупки.

Сполуку I було застосовано в клінічних випробуваннях із застосуванням багаторазових доз, де 70 здоровим добровольцям було призначено введення сполуки I в кількості до 30 мг/день або плацебо. 49 суб'єктів отримували активну сполуку і 21 суб'єкт отримував плацебо. Під час випробування були виміряні показники життєво важливих функцій, включаючи кров'яний тиск, і лише при найвищому дозуванні спостерігали ознаки підвищеного артеріального тиску. Це дозволяє припустити, що сполука I не приводить до збільшення кров'яного тиску в передбачуваних клінічних дозах, і, як наслідок, сполука I може бути застосована в лікуванні пацієнтів з гіпертензією або пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку гіпертензії.

Широкий фармакологічний профіль сполук, використовуваних в цьому винаході, припускає, що вони також є корисними в лікуванні депресії у пацієнтів, які неадекватно відповідають або зовсім не відповідають на лікування SSRI.

Унікальний фармакологічний профіль сполуки I робить сполуку корисною при лікуванні захворювань, вибраних з депресивних станів, таких як тяжка депресія, психомоторне гальмування, дистимічний розлад, циклотимія, розлад настрою, пов'язаний з генералізованим медичним станом, індукована речовиною депресія, рецидивна депресія, одиночні епізоди депресії, депресія у дітей, атипова депресія, депресія після інсульту, депресія виснаження, депресія, пов'язана з болем в шлунково-кишковому тракті, як наприклад, синдромом роздратованої кишки (IBS), із зловживанням лікарським засобом (різними видами зловживань, абзус), ворожістю, дратівливістю, втомою, тривожним станом (депресія, що супроводжується тривожністю), хворобою телець Леві, хворобою Хантінгтона або розсіяним склерозом, загальний тривожний розлад, пов'язаний з болем, сезонний афективний розлад (SAD), депресія

або тривожний стан у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку гіпертензії, депресія або тривожний стан у пацієнтів з проблемами сну, розлад, пов'язаний із стресом, гострий стрес, деменція, помірне когнітивне порушення (MCI), когнітивне порушення при шизофренії або хворобі Паркінсона, когнітивне порушення у людей похилого віку, судинна деменція, лейкоїоз, хвороба дрібних судин, когнітивне порушення, пов'язане з афективними розладами, такими як депресія, генералізована депресія, великий депресивний розлад, тривожні розлади, включаючи генералізований тривожний розлад і панічний розлад, обсесивно-компульсивний розлад, шизофренія, хвороба Паркінсона, деменція, СНІД-деменція, синдром дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), вікові порушення пам'яті, синдром Дауна, мутації гена гідролази триптофану, епілепсія, травматичне пошкодження мозку або синдром Аспергера, дисфоричний розлад перед, під час або після менопаузи, патологічний плач, аутизм, ожиріння, анорексія, булімія і компульсивне переїдання, розлад контролю імпульсивності, стрибкоподібний експлозивний розлад, клептоманія, піроманія, патологічна пристрасть до азартних ігор, трихотилломанія (патологічний потяг смикати власне волосся), кондуктивний розлад (діапазон антисоціальних типів поведінки, що демонструється у дитинстві або юності), "вигорання", стрес, синдром хронічної втоми, розлад циркадного ритму, порушення сну; порушення дихання уві сні; синдром гіпноное (різке зменшення частоти та глибини дихання); поведінкові порушення; поведінкові порушення у людей похилого віку; поведінкові порушення, пов'язані з деменцією; компульсивний і пов'язаний з увагою спектр порушення, пов'язаний з ADHD, синдром Аспергера і аутизмом; агресія і ажитація (тривожне збудження) при деменції і хворобі Альцгеймера; резистентність до інсуліну, пов'язана з гіперактивністю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; хлестова травма; страх перед польотами, ліфтами, маленькими приміщеннями і амбліопія (послаблення зору).

У зв'язку з цим, тяжка депресія означає депресію, де оцінний бал у хворого складає понад 30, наприклад, понад 32 або понад 35, за шкалою MADRS.

Таким чином, в одному варіанті здійснення винаходу розглядається спосіб лікування захворювання, вибраного з психомоторного гальмування; тяжкої депресії; дистимічного розладу; циклотимії; розладу настрою, пов'язаного з генералізованим медичним станом; індукованої речовиною депресії; рецидивної депресії; одиночних епізодів депресії; депресії у дітей; атипової депресії; депресії після інсульту; депресії виснаження; депресії, пов'язаної з болем в шлунково-кишковому тракті, синдромом роздратованої кишки (IBS), із зловживанням лікарським засобом, ворожістю, дратівливістю, втомою, тривожним станом (депресією, що супроводжується тривожністю), хворобою телець Леві, хворобою Хантінгтона або розсіяним склерозом; загального тривожного розладу, пов'язаного з болем; сезонного афективного розладу (SAD); депресії або тривожного стану у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку гіпертензії; депресії або тривожного стану у пацієнтів з проблемами сну; розладу, пов'язаного із стресом; гострого стресу; деменції; помірного когнітивного порушення (MCI); судинної деменції; лейкоїозу; захворювання дрібних судин; когнітивного порушення, пов'язаного з афективними розладами, депресією, генералізованою депресією, великим депресивним розладом, тривожними розладами, генералізованим тривожним розладом, панічним розладом, обсесивно-компульсивним розладом, шизофренією, хворобою Паркінсона, деменцією, СНІД-деменцією, синдромом дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), віковими порушеннями пам'яті, синдромом Дауна, епілепсією, травматичним пошкодженням мозку, синдромом Аспергера і мутаціями гена гідролази триптофану; дисфоричного розладу перед, під час або після менопаузи; патологічного плачу; аутизму; ожиріння; анорексії; булімії; компульсивного переїдання; розладу контролю імпульсивності; стрибкоподібного експлозивного розладу; клептоманії; піроманії; патологічної пристрасті до азартних ігор; трихотилломанії (патологічного потягу смикати власне волосся); кондуктивного розладу (діапазон антисоціальних типів поведінки, що демонструється у дитинстві або юності); "вигорання"; стресу; синдрому хронічної втоми; розладу циркадного ритму; порушення сну; порушення дихання уві сні; синдрому гіпноное (різкого зменшення частоти та глибини дихання); поведінкових порушень; поведінкових порушень у людей похилого віку; поведінкових порушень, пов'язаних з деменцією; компульсивного і пов'язаного з увагою спектру порушення, пов'язаного з ADHD, синдромом Аспергера і аутизмом; агресії і ажитації при деменції і хворобі Альцгеймера; резистентності до інсуліну, пов'язаної з гіперактивністю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; хлестової травми; страху перед польотами;и, ліфтами, маленькими приміщеннями і амбліопії (послаблення зору), при цьому спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки I пацієнтові, що потребує цього.

У одному варіанті здійснення винаходу у пацієнта, якого піддають лікуванню, вже було діагностовано захворювання, з приводу якого вказаний пацієнт лікується.

У варіанті здійснення винаходу сполуку згідно з винаходом вводять в кількості, рівній від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг/кг маси тіла на добу.

Типове дозування для перорального введення знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг/кг маси тіла на добу, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 50 мг/кг маси тіла на добу, що вводиться у вигляді однієї або декількох доз, наприклад, від 1 до 3 доз. Точне дозування залежатиме від частоти і способу введення, статі, віку, маси і загального стану пацієнта, якого піддають лікуванню, природи і тяжкості захворювання, що лікується, і будь-яких супутніх захворювань, що підлягають лікуванню, та інших чинників, очевидних фахівцям в даній галузі.

Типове дозування сполуки цього винаходу для перорального введення для дорослих знаходиться в діапазоні 1-100 мг/добу, наприклад, 1-30 мг/добу або 5-25 мг/добу. Це, як правило, досягається введенням 0,1-50 мг, наприклад, 1-25 мг, наприклад, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 або 60 мг сполуки цього винаходу один раз або двічі на добу.

У цьому описі термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки означає кількість, достатню для лікування, ослаблення або часткового припинення клінічних проявів даного захворювання і його ускладнень в результаті терапевтичного втручання, яке включає введення вказаної сполуки. Кількість, адекватна для досягнення цієї мети, визначається як "терапевтично ефективна кількість". Даний термін також включає такі кількості, які є достатніми для лікування, ослаблення або часткового припинення клінічних проявів даного захворювання і його ускладнень в ході лікування, яке включає введення вказаної сполуки. Ефективні кількості, адекватні для досягнення кожної з таких цілей, залежатимуть від тяжкості захворювання або пошкодження, а також від маси і загального стану здоров'я суб'єкта. Зрозуміло, що визначення відповідних дозувань може проводитися в рамках рутинних експериментів шляхом побудови матриці значень і тестування різних точок цієї матриці, що знаходиться в межах звичайних знань навченого лікаря.

Терміни "терапія" і "лікування", використовувані в цьому описі, означають комплекс заходів, направлених на ведення пацієнта і догляд за ним з метою боротьби з патологічним станом, таким як захворювання або розлад. Термін означає повний спектр лікувальних заходів по відношенню до даного патологічного стану, яким страждає пацієнт, таких як введення активної сполуки, щоб частково зняти симптоми або ускладнення, перешкоджати розвитку захворювання, розладу або патологічного стану, частково зняти або полегшити симптоми і ускладнення і/або вилікувати або усунути захворювання, розлад або патологічний стан, а також для профілактики вказаного патологічного стану, де вказану профілактику слід розуміти як систему ведення пацієнта і догляду за ним з метою боротьби із захворюванням, патологічним станом або розладом, і де вказана профілактика включає введення активних сполук для попередження початку появи симптомів або ускладнень. При цьому профілактичний (превентивний) і терапевтичний (лікувальний) підходи в лікуванні є двома окремими аспектами цього винаходу. Пацієнт, що підлягає лікуванню, є переважно ссавцем, зокрема людиною.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до застосування сполуки I для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання, вибраного з психомоторного гальмування; тяжкої депресії; дистимічного розладу; циклотимії; розладу настрою, пов'язаного з генералізованим медичним станом; індукованої речовиною депресії; рецидивної депресії; одиночних епізодів депресії; депресії у дітей; атипової депресії; депресії після інсульту; депресії виснаження; депресії, пов'язаної з болем в шлунково-кишковому тракті, синдромом роздратованої кишки (IBS), із зловживанням . лікарським засобом, ворожістю, дратівливістю, втомою, тривожним станом (депресією, що супроводжується тривожністю), хворобою телець Леві, хворобою Хантінгтона або розсіяним склерозом; загального тривожного розладу, пов'язаного з болем; сезонного афективного розладу (SAD); депресії або тривожного стану у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку гіпертензії; депресії або тривожного стану у пацієнтів з проблемами сну; розладу, пов'язаного із стресом; гострого стресу; деменції; помірного когнітивного порушення (MCI); судинної деменції; лейкаріозу; захворювання дрібних судин; когнітивного порушення, пов'язаного з афективними розладами, депресією, генералізованою депресією, великим депресивним розладом, тривожним розладом, генералізованим тривожним розладом, панічним розладом, obsесивно-компульсивним розладом, шизофренією, хворобою Паркінсона, деменцією, СНІД-деменцією, синдромом дефіциту уваги і гіперактивності, віковими порушеннями пам'яті, синдромом Дауна, епілепсією, травматичним пошкодженням мозку, синдромом Аспергера і мутаціями гена гідролази триптофану; дисфоричного розладу перед, під час або після менопаузи; патологічного плачу; аутизму; ожиріння; анорексії; булімії; компульсивного переїдання; розладу контролю імпульсивності; стрибкоподібного експлозивного розладу; клептоманії; піроманії; патологічної пристрасті до азартних ігор; трихотилломанії

(патологічного потягу смикати власне волосся); кондуктивного розладу; "вигорання"; стресу; синдрому хронічної втоми; розладу циркадного ритму; порушення сну; порушення дихання уві сні; синдрому гіпноное (різкого зменшення частоти та глибини дихання); поведінкових порушень; поведінкових порушень у людей похилого віку; поведінкових порушень, пов'язаних з деменцією; компульсивного і пов'язаного з увагою спектру порушення, пов'язаного з ADHD, синдромом Аспергера і аутизмом; агресії і ажитації при деменції і хворобі Альцгеймера; резистентності до інсуліну, пов'язаної з гіперактивністю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; хлстової травми; страху перед польотами, ліфтами, маленькими приміщеннями і амбліопії (послаблення зору).

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполуки I для використання в лікуванні захворювання, вибраного з психомоторного гальмування; тяжкої депресії; дистимічного розладу; циклотимії; розладу настрою, пов'язаного з генералізованим медичним станом; індукованої речовиною депресії; рецидивної депресії; одиночних епізодів депресії; депресії у дітей; атипової депресії; депресії після інсульту; депресії виснаження; депресії, пов'язаної з болем в шлунково-кишковому тракті, синдромом роздратованої кишки (IBS), із зловживанням лікарським засобом, ворожістю, дратівливістю, втомою, тривожним станом (депресією, що супроводжується тривожністю), хворобою телець Леві, хворобою Хантінгтона або розсіяним склерозом; загального тривожного розладу, пов'язаного з болем; сезонного афективного розладу (SAD); депресії або тривожного стану у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку гіпертензії; депресії або тривожного стану у пацієнтів з проблемами сну; розладу, пов'язаного із стресом; гострого стресу; деменції; помірного когнітивного порушення (MC1); судинної деменції; лейкаріозу; захворювання дрібних судин; когнітивного порушення, пов'язаного з афективними розладами, депресією, генералізованою депресією, великим депресивним розладом, тривожними розладами, генералізованим тривожним розладом, панічним розладом, обсессивно-компульсивним розладом, шизофренією, хворобою Паркінсона, деменцією, СНІД-деменцією, синдромом дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), віковими порушеннями пам'яті, синдромом Дауна, епілепсією, травматичним пошкодженням мозку, синдромом Аспергера і мутаціями гена гідролази триптофану; дисфоричного розладу перед, під час або після менопаузи; патологічного плачу; аутизму; ожиріння; анорексії; булімії; компульсивного переїдання; розладу контролю імпульсивності; стрибкоподібного експлозивного розладу; клептоманії; піроманії; патологічної пристрасті до азартних ігор; трихотилломанії (патологічного потягу смикати власне волосся); кондуктивного розладу; "вигорання"; стресу; синдрому хронічної втоми; розладу циркадного ритму; порушення сну; порушення дихання уві сні; синдрому гіпноное (різкого зменшення частоти та глибини дихання); поведінкових порушень; поведінкових порушень у людей похилого віку; поведінкових порушень, пов'язаних з деменцією; компульсивного і пов'язаного з увагою спектру порушення, пов'язаного з ADHD, синдромом Аспергера і аутизмом; агресії і ажитації при деменції і хворобі Альцгеймера; резистентності до інсуліну, пов'язаної з гіперактивністю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; хлстової травми; страху перед польотами, ліфтами, маленькими приміщеннями і амбліопії (послаблення зору).

Сполуки цього винаходу можуть вводитися самі по собі у вигляді чистої сполуки або у поєднанні з фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами, у вигляді одиної дози або множинних доз. Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути виготовлені з використанням фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів, а також будь-яких інших відомих ад'ювантів і ексципієнтів, відповідно до традиційних процедур, таких як ті, що описані в керівництві Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co, Easton, PA, 1995.

Фармацевтичні композиції можна спеціально приготувати для введення будь-яким відповідним способом, таким як пероральний, ректальний, назальний, пульмональний, місцевий (включаючи букальний і під'язиковий), трансдермальний, інтрацистернальний, внутрішньочеревинний, вагінальний і парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, внутрішній і внутрішньошкірний) спосіб, при цьому пероральний спосіб є переважним. Слід враховувати, що переважний спосіб залежатиме від загального стану здоров'я і віку суб'єкта, якого треба лікувати, природи стану, який треба лікувати, і вибраного активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції для перорального введення включають тверді лікарські форми, такі як капсули, пігулки, драже, пілюлі, пастили, порошки і гранули. У необхідних випадках вони можуть бути поміщені в оболонку.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають розчини, емульсії, суспензії, сиропи і еліксири.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають стерильні водні і неводні відповідні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії для ін'єкцій, так само як і стерильні порошки для виготовлення з них стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкції перед використанням.

5 Інші відповідні для введення форми включають супозиторії, спреї, мазі, креми, гелі, засоби для інгаляції, шкірні пластири, імплантати тощо.

Зазвичай сполуки винаходу застосовують в дозованій лікарській формі, що містить вказані сполуки в кількості приблизно від 0,1 до 60 мг, наприклад, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, або 25 мг, або 30 мг, або 40 мг, або 50 мг сполуки цього винаходу.

10 Для парентеральних способів введення, таких як внутрівене, інтратекальне, внутрішньом'язове і подібне введення, як правило, дози складають порядку приблизно половини дози, використовуваної для перорального введення.

Для парентерального введення можна застосовувати розчини сполуки за винаходом в стерильному водному розчині, водному пропіленгліколі, водному вітаміні Е або кунжутній або арахісовій олії. Такі водні розчини треба відповідним чином забуферити, якщо це необхідно, і спочатку зробити рідкий розчинник ізотонічним за допомогою достатньої кількості сольового розчину або глюкози. Водні розчини є особливо придатними для внутрівеного, внутрішньом'язового, підшкірного і внутрішньочеревинного введення. Всі використовувані стерильні водні середовища легко одержати за загальноприйнятими способами, які відомі фахівцям в даній галузі.

20 Придатні фармацевтичні носії включають інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильний водний розчин і різні органічні розчинники. Прикладами твердих носіїв є лактоза, каолін, сахароза, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, гуміарабік, стеарат магнію, стеаринова кислота і нижчі алкілові етери целюлози. Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, оливкова олія, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксіетилен і вода. Фармацевтичні композиції, одержані об'єднанням сполуки за винаходом і фармацевтично прийнятних носіїв, потім легко вводяться в різноманітних лікарських формах, відповідних до описаних способів введення.

30 Склади за цим винаходом, придатні для перорального введення, можуть бути виготовлені у вигляді окремих одиниць, таких як капсули або пігулки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта і які можуть включати підхожий ексципієнт. Крім того, придатні для перорального введенняклади можуть бути у формі порошку або гранул, розчину або суспензії у водній або неводній рідині, або у формі рідкої емульсії типу "олія у воді" або "вода в олії".

35 Якщо твердий носій використовують для перорального введення, тоді препарат може бути пігулкою, наприклад, у формі порошку або гранул, поміщених в тверду желатинову капсулу, або у формі пастилки або пігулки для розсмоктування. Кількість твердого носія може мінятися, але зазвичай вона становить від приблизно 25 мг до приблизно 1 г.

40 Якщо використовують рідкий носій, препарат може бути у формі сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули або стерильної придатної для ін'єкції рідини, такій як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

45 Пігулки можна одержувати змішуванням активного інгредієнта із звичайними ад'ювантами і/або розріджувачами з подальшим пресуванням суміші в звичайній таблетувальній машині. Приклади ад'ювантів або розріджувачів включають: кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камедь тощо. Будь-які інші ад'юванти або добавки, зазвичай використовувані для таких цілей, такі як барвники, ароматизатори, консерванти тощо, можна використовувати, за умови, що вони є сумісними з активними інгредієнтами.

50 Капсули, що містять сполуку за цим винаходом, можна одержати перемішуванням порошку, який містить вказану сполуку з мікрокристалічною целюлозою і стеаратом магнію, і поміщенням вказаного порошку в тверду желатинову капсулу. Необов'язково, вказану капсулу можна забарвити за допомогою відповідного пігменту. Як правило, капсули міститимуть 0,25-20 % сполуки за цим винаходом, наприклад, 0,5-1,0 %, 3,0-4,0 % або 14,0-16,0 % сполуки за цим винаходом. Ці концентрації можна використовувати для зручної доставки 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 або 60 мг сполуки цього винаходу в дозованій лікарській формі.

60 Розчини для ін'єкцій можна одержати розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок в частині розчинника для ін'єкції, переважно стерильній воді, доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією цього розчину і наповненням ним відповідних ампул або флаконів. Можна додавати будь-які відповідні добавки, загальноприйняті в даній галузі, такі як агенти ізотонічності, консерванти, антиоксиданти тощо.

Сполука I може бути змішана з ексципієнтами і представлена у вигляді пігулки в різних дозуваннях, як показано нижче (відсотки є масовими, маса/маса%).

| | |
|--|---------|
| Сполука I, наприклад, сіль HBr | 1-7 % |
| Вторинний кислий фосфат кальцію, безводний | 35-45 % |
| Кукурудзяний крохмаль | 18-23 % |
| Гідроксипропілцелюлоза | 1-4 % |
| Целюлоза, мікрокристалічна | 25-30 % |
| Натрієва сіль гліколяту крохмалю | 1-5 % |
| Тальк | 1-3 % |
| Стеарат магнію | 0,5-2 % |

Конкретними прикладами пігулок, що включають сполуку I, є:

| Дозування | 1 мг | 5 мг | 20 мг |
|--|---------|---------|---------|
| Основна маса | 125 мг | 125 мг | 500 мг |
| Сполука I, HBr | 1,03 % | 5,14 % | 5,14 % |
| Вторинний кислий фосфат кальцію, безводний | 41,21 % | 39,50 % | 39,5 % |
| Кукурудзяний крохмаль | 21,75 % | 20,35 % | 20,35 % |
| Гідроксипропілцелюлоза | 2,01 % | 2,01 % | 2,01 % |
| Целюлоза, мікрокристалічна | 27,50 % | 27,50 % | 27,50 % |
| Натрієва сіль гліколяту крохмалю | 3,00 % | 3,00 % | 3,00 % |
| Тальк | 1,50 % | 1,50 % | 1,50 % |
| Стеарат магнію | 1,00 % | 1,00 % | 1,00 % |

5

Альтернативно, сполука I може бути змішана з ексципієнтами і представлена у вигляді пігулки в різних дозуваннях, як показано нижче (відсотки є масовими, маса/маса%).

| | |
|----------------------------------|---------|
| Сполука I, наприклад, HBr | 1-10 % |
| Маніт | 35-50 % |
| Кукурудзяний крохмаль | 18-25 % |
| Гідроксипропілцелюлоза | 1-4 % |
| Целюлоза, мікрокристалічна | 20-25 % |
| Натрієва сіль гліколяту крохмалю | 1-5 % |
| Стеарат магнію | 1-5 % |

10

Конкретними прикладами пігулок, що включають сполуку I, є:

| Дозування | 1 мг | 5 мг | 20 мг |
|----------------------------------|---------|---------|---------|
| Основна маса | 90 мг | 90 мг | 360 мг |
| Сполука I, HBr | 1,43 % | 7,14 % | 7,14 % |
| Маніт | 44,51 % | 40,74 % | 40,74 % |
| Кукурудзяний крохмаль | 22,93 % | 20,99 % | 20,99 % |
| Гідроксипропілцелюлоза | 2,13 % | 2,13 % | 2,13 % |
| Целюлоза, мікрокристалічна | 23,00 % | 23,00 % | 23,00 % |
| Натрієва сіль гліколяту крохмалю | 3,00 % | 3,00 % | 3,00 % |
| Стеарат магнію | 3,00 % | 3,00 % | 3,00 % |

Пігулки, наведені як приклади вище, можуть мати покриття, наприклад, для досягнення певного кольору або для полегшення проковтування пігулок.

15

Сполука I може вводитися або сама по собі, або у комбінації з іншою терапевтично активною сполукою, при цьому дві такі сполуки можуть вводитися або одночасно, або послідовно. Приклади терапевтично активних сполук, які можна з перевагою комбінувати із сполукою I, включають седативні або снодійні засоби, такі як бензодіазепіни; протисудомні препарати, такі як ламотригін, вальпроєва кислота, топірамат, габапентин, карбамазепін; засоби для корекції настрою, такі як препарати літію; дофамінергічні лікарські засоби, такі як агоністи дофаміну і ліводопа; лікарські засоби, використововувані для лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (ADHD), такі як атомоксетин; психостимулятори, такі як модафініл, кетамін, метилфенідат і амфетамін; інші антидепресанти, такі як міртазапін, міансерин і бупропріон; гормони, такі як Т3, естроген, DHEA (дигідроепіандростерон) і тестостерон; атипичні антипсихотичні засоби, такі як оланзапін і арипіпразол; типові антипсихотичні засоби, такі як

20

25

галоперидол; лікарські засоби для лікування хвороби Альцгеймера, такі як інгібітори холін-естерази і мемантин, фолат; S-аденозилметіонін; імуномодулятори, такі як інтерферони; опіати, такі як бупренорфіни; антагоністи рецептора 1 ангіотензину II (антагоністи AT1); інгібітори ACE; статини і антагоніст альфа 1-адренергічного рецептора, такий як празозин.

Сполука I може бути одержана так, як викладено у WO 2003/029232 або у WO 2007/144006. Солі сполуки I можуть бути отримані шляхом додавання відповідної кислоти з подальшим осадженням. Осадження можна викликати, наприклад, охолодженням, видаленням розчинника, додаванням іншого розчинника або комбінацією вказаного. Альтернативно, сполука I може бути виготовлена так, як показано в прикладах.

Всі посилання, включаючи публікації, патентні заявки і патенти, процитовані в цьому описі, включені в цей опис шляхом посилання в повному їх обсязі і в тому ступені, мовби для кожного посилання було вказано окремо і конкретно, що воно включено шляхом посилання і наведено в його повному обсязі в цьому описі (до максимального ступеня, що допускається законом), незалежно від будь-якого окремо наданого включення конкретних документів, зробленого будь-де в цьому описі винаходу.

Застосування форм однини і множини (застосування термінів з артиклями "a", "an" і "the") і подібних референтів в контексті опису цього винаходу слід тлумачити як такі, що охоплюють як форму однини, так і форму множини, якщо в цьому описі нема інших вказівок або якщо контекст явно не суперечить цьому. Наприклад, вираз "сполука" слід розуміти як вказівку на різноманітні сполуки цього винаходу або на конкретний описаний аспект, якщо нема інших вказівок.

Якщо нема інших вказівок, всі точні значення, представлені в цьому описі, є репрезентативними для відповідних приблизних значень (наприклад, можна вважати, що всі приклади точних значень, представлені відносно конкретного чинника або вимірювання, також відносяться до відповідного приблизного значення, модифікованого за допомогою слова "приблизно", коли це доцільно).

Передбачається, що в цьому описі винаходу опис будь-якого аспекту або аспекту цього винаходу, зроблений із застосуванням термінів, таких як "що містить", "що має", "що включає" або "що охоплює" щодо елемента або елементів, призначений для підтвердження аналогічного аспекту або аспекту цього винаходу, зробленого із застосуванням термінів "що складається з", "що в основному складається з" або "що по суті є" щодо даного конкретного елемента або елементів, якщо інше не вказано в даному описі або безсумнівно суперечить контексту (наприклад, композицію, описану в даному винаході, як таку, що містить конкретний елемент, слід розуміти також як опис композиції, що складається з даного елемента, якщо інше не вказано в даному описі або безсумнівно суперечить контексту).

ПРИКЛАДИ

Аналітичні способи

Порошкові рентгенограми (XRPD) вимірюють на дифрактометрі PANalytical X'Pert PRO X-Ray з використанням радіоактивного випромінювання $\text{CuK}_{\alpha 1}$. Зразки вимірювали в режимі відбиття в 2θ -діапазоні $5-40^\circ$ з використанням пристрою для детекції X'celerator.

Хімічний склад (CHN) вимірювали на приладі Elementar Vario EL від Elemental.

Приблизно 4 мг зразка використовували для кожного вимірювання, і результати наведені як середні значення двох вимірювань.

Приклад 1A. Інгібітори зворотного захоплення серотоніну (5-HT) і норепінефрину (NE)

Аліквоти сполуки, що випробовується, і препарату кортикальної синапсоми щура були заздалегідь інкубовані протягом 10 хвилин при 37°C , а потім був доданий $[^3\text{H}]\text{NE}$ або $[^3\text{H}]\text{5-HT}$ (кінцева концентрація 10 nM). Неспецифічне захоплення було визначене у присутності 10 мкМ талсупраму або циталопраму, а сумарне захоплення було визначене у присутності буфера. Аліквоти були інкубовані протягом 15 хвилин при 37°C . Після інкубації $[^3\text{H}]\text{NE}$ або $[^3\text{H}]\text{5-HT}$, захоплений синапсомами, був відокремлений фільтрацією через Unifilter GF/C, заздалегідь просочений в 0,1 % PEI протягом 30 хвилин, використовуючи програму Tomtec Cell Harvester. Фільтри були промиті і пораховані в лічильнику Wallac MicroBeta.

Стосовно NET сполуки цього винаходу демонстрували значення IC_{50} , яке дорівнює 23 nM. Стосовно SERT сполуки цього винаходу демонстрували значення IC_{50} , яке дорівнює 8 nM.

Приклад 1B. Антагонізм відносно рецептора 5-HT_{3A}

В ооцитах, що експресують гомомерні рецептори 5-HT_{3A} людини, 5-HT активує струми з EC_{50} 2600 nM. Вказаний струм може бути підданий антагоністичній дії класичними антагоністами 5-HT₃, такими як ондансетрон. Для ондансетрону в цій системі спостерігають значення K, нижче 1 nM. Сполуки за цим винаходом демонструють сильний антагонізм в низьких концентраціях (0,1 nM - 100 nM) ($\text{IC}_{50} \sim 10 \text{ nM/Kb} \sim 2 \text{ nM}$) і агоністичні властивості, коли застосовуються у вищих концентраціях (100-100000 nM) ($\text{EC}_{50} \sim 2600 \text{ nM}$) з досягненням максимального струму

приблизно у 70-80 % від максимального струму, викликаного власне 5-HT. В ооцитах, експресуючих гомомерні рецептори 5-HT_{3A} щура, 5-HT активує струми з EC₅₀ 3,3 мкМ. Експерименти проводили таким чином. Ооцити видаляли хірургічно з статевозрілої самки *Xenopus laevis* після анестезії за допомогою 0,4 % MS-222 протягом 10-15 хвилин. Потім ооцити розщеплювали при кімнатній температурі протягом 2-3 годин за допомогою 0,5 мг/мл колагенази (типу IA Sigma-Aldrich) в буфері OR2 (82,5 мМ NaCl, 2,0 мМ KCl, 1,0 мМ MgCl₂ і 5,0 мМ HEPES, pH 7,6). Ооцити, звільнені від фолікулярного шару, відбирали і інкубували протягом 24 годин в модифікованому сольовому розчині Барта [88 мМ NaCl, 1 мМ KCl, 15 мМ HEPES, 2,4 мМ NaHCO₃, 0,41 мМ CaCl₂, 0,82 мМ MgSO₄, 0,3 мМ Ca(NO₃)₂], доповненому 2 мМ пірувату натрію, 0,1 од./л пеніциліну і 0,1 мкг/л стрептоміцину. Ідентифікували ооцити на стадії IV-IV і ін'єктували в них 12-48 нл вільної від нуклеази води, що містить 14-50 пг кРНК, що кодує рецептори 5-HT_{3A} людини, та інкубували при 18 °С до їх використання для зняття електрофізіологічних показань (1-7 діб після ін'єкції). Ооцити з експресією рецепторів 5-HT₃ людини поміщали в баню у 1 мл і проводили перфузію буфером Рінгера (115 мМ NaCl, 2,5 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 1,8 мМ CaCl₂, 0,1 мМ MgCl₂, pH 7,5). Клітини об'єднували з агаром, в який поміщені електроди 0,5-1 МОм, що містять 3 М KCl, і напругу фіксували на -90 мВ за допомогою підсилювача GeneClamp 500B. Проводили безперервну перфузію ооцитів буфером Рінгера, а лікарські засоби додавали в перфузат. Розчини агоніста 5-HT вводили протягом 10-30 секунд. Ефективність антагоністів рецептора 5-HT₃ досліджували за допомогою вимірювання концентрації-відповіді по відношенню до стимуляції 10 мкМ 5-HT.

Приклад 2А. Сполука I, сіль HBr

2-(4-толїлсульфаніл)фенілбромід

У хімічному реакторі з мішалкою, покритому азотом, N-метилпіролідон, NMP (4,5 л), був промитий азотом протягом 20 хвилин. Був доданий 4-метилбензолтіол (900 г, 7,25 моль), а потім 1,2-дибромбензол (1709 г, 7,25 моль). Калію трет-бутоксид (813 г, 7,25 моль) був доданий в останню чергу як останній реагент. Реакція була екзотермічною, викликаючи підйом температури реакційної суміші до 70 °С. Реакційну суміш потім нагрівали при 120 °С протягом 2-3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Був доданий етилацетат (4 л) і водний розчин хлориду натрію (15 %, 2,5 л). Суміш перемішували протягом 20 хвилин. Водна фаза була відокремлена і екстрагована іншою порцією етилацетату (2 л). Водна фаза була відокремлена, а органічні фази були об'єднані і промиті розчином хлориду натрію (15 %, 2,5 л). Органічна фаза була відокремлена, висушена сульфатом натрію і зневоднена при зниженому тиску до утворення червоної оливи, яка містить 20-30 % NMP. Олива була розведена подвоєним об'ємом метанолу, а суміш була піддана кип'ятінню зі зворотним холодильником. Додавали деяку кількість метанолу, доки не одержали прозорий червоний розчин. Цей розчин повільно охолоджувався з одночасним внесенням затравки для кристалізації. Продукт кристалізується у вигляді не зовсім білих кристалів, вони були виділені фільтрацією і промиті метанолом і висушені при 40 °С у вакуумній термокамері до отримання постійної маси.

Етил 4-гідрокси-4-(2-(4-толїлсульфанш)феніл)піперидин-1-карбоксилат

У хімічному реакторі з мішалкою, покритому азотом, 2-(4-толїлсульфаніл)-фенілбромід (600 г, 2,15 моль) був суспендований в гептані (4,5 л). При кімнатній температурі 10 М BuLi в гексані (235 мл, 2,36 моль) був доданий протягом 10 хвилин. Був відмічений лише невеликий екзотермічний ефект. Суспензію перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища і потім охолоджували до -40 °С. 1-Карбетокси-4-піперидон (368 г, 2,15 моль), розчинений в THF (1,5 л), був доданий з швидкістю не швидше, ніж підтримувалася температура реакції нижче -40 °С. Коли реакція підходила до завершення, тоді реакційна суміш була нагріта до 0 °С і була додана 1М HCl (1 л), підтримуючи температуру нижче 10 °С. Кисла водна фаза була відокремлена і екстрагована етилацетатом (1 л). Органічні фази були об'єднані і екстраговані розчином хлориду натрію (15 %, 1 л). Органічна фаза була висушена над сульфатом натрію і зневоднена до утворення напівкристалічної маси. Вона була перемішана з етиловим етером (250 мл) і відфільтрована. Висушена у вакуумній термокамері при 40 °С до отримання постійної маси.

Етил 4-(2-(4-толїлсульфаніл)феніл)піперидин-1-карбоксилат

Трифтороцтова кислота (2,8 кг, 24,9 моль) і триетилсилан (362 г, 3,1 моль) були завантажені в реактор з ефективним перемішуванням. Етил 4-гідрокси-4-(2-(4-толїлсульфаніл)феніл)піперидин-1-карбоксилат (462 г, 1,24 моль) був доданий через насипну лійку частинами. Реакція була злегка екзотермічною. Температура піднімалася до 50 °С. Після завершення додавання речовини реакційну суміш нагрівали при 60 °С протягом 18 годин. Реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури. Були додані толуол (750 мл) і вода (750 мл). Органічна фаза була виділена і водна фаза була екстрагована іншою порцією

толуолу (750 мл). Органічні фази були об'єднані і промиті розчином хлориду натрію (15 %, 500 мл) і висушені над сульфатом натрію. Сульфат натрію був відфільтрований, фільтрат був зневоднений при зниженому тиску до утворення червоної оливи, яку було оброблено додатково на наступному етапі.

5 4-(2-(4-толїлсульфанїл)фенїл)пїперидин, гїдробромїд

Неочищений етил 4-(2-(4-толїлсульфанїл)фенїл)пїперидин-1-карбоксілат у вигляді червоної оливи з прикладу 3 був змішаний в хїмічному реакторі з мішалкою з бромистоводневою кислотою в оцтовій кислоті (40 %, 545 мл, 3,11 моль). Суміш нагрівали при 80 °C протягом 18 годин. Реакційна суміш була охолоджена до кімнатної температури. Під час охолодження продукт кристалізувався. Після закінчення 1 години в реакційну суміш при кімнатній температурі був доданий етиловий етер (800 мл), і суміш перемішували протягом наступної години. Продукт був відфільтрований, промитий етиловим етером і висушений у вакуумній термокамері при 50 °C до отримання постійної маси.

Приклад 2В. Сполука I, сіль HBr

15 До 442 г перемішаного і злегка нагрітого (приблизно 45 °C) етилового естеру 4-(2-толїлсульфанїлфенїл)пїперидин-1-карбонової кислоти у вигляді оливи було додано 545 мл 33 % (за масою) HBr в AcOH (5,7 M, 2,5 екв.). Це змішування дає екзотермічний ефект у 10 °C. Після завершального додавання реакційна суміш була нагріта до 80 °C і залишена на 18 годин. Проводять відбір зразка і проводять аналіз за допомогою HPLC, і якщо процес не завершений, то має бути додана більша кількість 33 % (за масою) HBr в AcOH. В іншому разі суміш охолоджується до 25 °C, приводячи до преципітації продукту 4-(2-толїлсульфанїлфенїл)пїперидину, гїдробромїду. Через одну годину при 25 °C до в'язкої суспензії додається 800 мл діетилового етеру. Перемішування продовжується протягом наступної години перед тим, як продукт буде виділений фільтрацією, промитий 400 мл діетилового етеру і висушений під вакуумом при 40 °C протягом ночі. Гїдробромїд сполуки I був виділений у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 2С. Рекристалізація сполуки I, солі HBr

Суміш з 10 г солі HBr сполуки I, наприклад, одержаної так, як описано вище, була нагріта до температури кипіння зі зворотним холодильником в 100 мл H₂O. Суміш стала прозорою і повністю розчинилася при 80-90 °C. До прозорого розчину було додано 1 г деревного вугілля, і кип'ятіння зі зворотним холодильником продовжували протягом 15 хвилин, після чого здійснили фільтрацію і розчину дозволили спонтанно охолотитися до кімнатної температури. Під час охолодження відбувалася преципітація білої твердої речовини, і суспензію перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Фільтрація і сушка під вакуумом при 40 °C протягом ночі привела до одержання 6,9 г (69 %) кислотно-адитивної солі HBr сполуки I. Див. Фіг. 1 стосовно XRPD. Елементний аналіз: 3,92 %N, 59,36 %C, 6,16 %H (теорія: 3,85 % N, 59,34 % C, 6,09 % H).

Приклад 3. Сполука I, інші солі

Приготування концентрованих розчинів вільної основи

40 Суміш з 500 мл етилацетату і 200 мл H₂O була додана до 50 г солі HBr сполуки I, приводячи до утворення двофазної суспензії. До цієї суспензії було додано приблизно 25 мл конц. NaOH, що викликало утворення прозорого двофазного розчину (значення pH склало 13-14). Розчин енергійно перемішували протягом 15 хвилин, і органічна фаза була відокремлена. Органічна фаза була промита 200 мл H₂O, висушена над Na₂SO₄, профільтрована і зневоднена під вакуумом при 60 °C, забезпечуючи вихід вільної основи в кількості 38 г (99 %) у вигляді майже безбарвної оливи.

Розчинення 10 г оливи і доведення об'єму до 150 мл, використовуючи етилацетат, приводило до одержання 0,235 M концентрованого розчину в етилацетаті, з якого були використані алїквоти по 1,5 мл (100 мг вільної основи).

50 Розчинення 10 г оливи і доведення об'єму до 100 мл, використовуючи 96 % (за об'ємом) EtOH, приводило до одержання 0,353 M концентрованого розчину в EtOH, з якого були використані алїквоти по 1,0 мл (100 мг вільної основи).

Утворення солей з використанням концентрованих розчинів вільної основи

55 Одержані алїквоти були поміщені в пробїрки, і при перемішуванні було додано відповідну кількість кислоти, як вказано в Таблиці 1. Якщо кислота є рідиною, вона додається без розведення, в інших випадках вона розчиняється в певному розчиннику перед додаванням. Після змішування і преципітації перемішування продовжували протягом ночі, і преципітат був зібраний шляхом фільтрації. Перед сушкою під вакуумом при 30 °C невелика кількість контрольного зразка була відібрана і висушена при кімнатній температурі без вакууму. Ця процедура була включена, щоб провести випробування на утворення сольватів. Деякі

результати представлені в Таблиці 1. Деякі дифрактограми XRPD показані на Фіг. 1-9, і основні положення піків зведені в Таблиці 2. Таблиця 3 показує розчинність у воді сполук, використовуваних в цьому винаході, разом із значеннями рН в отриманому в результаті насиченому розчині. Колонка "осад" показує, чи є осад, виділений після визначення розчинності, ідентичним розчиненій сполуці, що свідчить про утворення гідратів.

Таблиця 1

| Кислота (основа: кислота) | Молярна маса (MW) (г/моль) | Кількість кислоти (мг або мкл) | Розчинник | CHN (експ.) | CHN (теорія) |
|---|----------------------------|--------------------------------|-----------|--|--|
| Пальмітинова кислота, гексадеканова кислота 1:1 | 256,42 | 90,5 | EtOAc | 75,36 9,77 2,46 | 75,64 9,9 2,6 |
| DL-молочна кислота, DL-2-гідрокси-пропіонова кислота 1:1 | 90,1 | 31,8 | EtOAc | 66,88 7,26 3,52 | 67,53 7,29 3,75 |
| Адипінова кислота, 1,6-гександіова кислота 1:1 | 146,14 | 51,6 | EtOAc | 66,08 7,23 2,98 | 67,1 7,27 3,26 |
| Адипінова кислота, 1,6-гександіова кислота 2:1 | 146,14 | 25,8 | EtOAc | 70,66 7,32 3,82 | 70,75 7,35 3,93 |
| Фумарова кислота 1:1 | 116,01 | 40,9 | EtOH | 65,71 6,41 3,35 | 66,14 6,31 3,51 |
| Глутарова кислота, 1,5-пентандіова кислота 1:1 | 132,12 | 46,6 | EtOAc | 66,09 6,97 3,2 | 66,48 7,03 3,37 |
| Малонова кислота 1:1 | 104,1 | 36,7 | EtOAc | 65,04 6,53 3,54 | 65,09 6,5 3,62 |
| Щавлева кислота 1:1 | 90,1 | 31,8 | EtOH | 64,28 6,41 3,61 | 64,32 6,21 3,75 |
| Себацінова кислота, 1,8-октандіова кислота 2:1 | 202,02 | 35,6 | EtOAc | 71,79 7,86 3,58 | 71,83 7,86 3,64 |
| Бурштинова кислота, 1,4-бутандіова кислота 2:1 | 118,1 | 20,8 | EtOAc | 65,65 6,86 3,4 | 65,80 6,78 3,49 (утворює сіль 1:1) |
| L-оксибурштинова кислота, L-2-гідроксибутандіова кислота 1:1, α | 134,1 | 47,3 | EtOAc | 62,87 6,20 3,22 | 63,29 6,52 3,36 |
| L-оксибурштинова кислота, L-2-гідроксибутандіова кислота 1:1, β | 134,1 | 47,3 | EtOH | 62,99 6,66 3,13 | 63,29 6,52 3,36 |
| D-винна кислота, 0-2,3-дигідрокси-бутандіова кислота 1:1 | 150,1 | 53,0 | EtOH | 60,67 6,4 3,07 | 60,95 6,28 3,23 |
| L-аспарагінова кислота 1:1 | 133,1 | 47,0 | EtOH | 59,31 6,7 7,1 (містить надлишок кислоти) | 63,43 6,78 6,73 |
| Глутамінова кислота 1:1 | 165,15 | 58,3 | EtOH | 56,38 6,88 7,35 (містить надлишок кислоти) | 56,46 6,94 7,06 (для солі 1:1 і моногідрата кислоти 1:1) |
| Лимонна кислота 2:1 | 192,13 | 33,9 | EtOAc | 65,93 6,72 3,44 | 66,46 6,64 3,69 |
| HCl/Et ₂ O:1 | 2M | 176,4 | EtOH | | |
| Фосфорна кислота 1:1 | 14.7M | 24,0 | EtOAc | 55,79 6,47 3,43 | 56,68 6,34 3,67 |

Таблиця 2

Вибрані положення рентгенівських піків ($^{\circ}2\theta$), 2:1 означає 2 основи на 1 кислоту.
Всі значення $\pm 0,1^{\circ}$

| | | | | |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Пальмітат | 7,00 | 16,34 | 22,73 | 28,21 |
| Стеарат | 6,70 | 15,52 | 21,81 | 28,91 |
| DL-Лактат | 5,30 | 8,18 | 9,44 | 17,24 |
| Гідрат лактату | 11,67 | 16,70 | 18,25 | 21,76 |
| Гідроксил-ізобутират | 5,09 | 16,60 | 20,38 | 27,37 |
| Сіль себацінової кислоти | 7,18 | 12,53 | 21,11 | 24,19 |
| Сіль адипінової кислоти 2:1 | 8,03 | 13,52 | 17,90 | 24,60 |
| Сіль адипінової кислоти 1:1 α | 9,33 | 14,01 | 18,72 | 20,63 |
| Сіль адипінової кислоти 1:1 β | 15,69 | 21,53 | 25,81 | 31,18 |
| Глутарат 1:1 | 9,39 | 11,70 | 14,05 | 14,58 |
| Сукцинат 1:1 | 11,74 | 14,33 | 17,75 | 26,84 |
| Фумарат 1:1 | 8,90 | 11,47 | 19,25 | 22,33 |
| Фумарат 2:1 | 8,49 | 12,48 | 17,78 | 23,97 |
| Малеат 1:1 | 12,11 | 15,51 | 17,48 | 22,53 |
| Малеат 1:1 гідрат | 12,81 | 18,76 | 20,53 | 27,31 |
| Малонат α | 10,77 | 16,70 | 19,93 | 24,01 |
| Малонат β | 6,08 | 10,11 | 18,25 | 20,26 |
| L-аспартат | 11,05 | 20,16 | 20,60 | 25,00 |
| Гідрат L-аспартату | 7,80 | 13,80 | 14,10 | 19,63 |
| Глутамат | 7,71 | 14,01 | 19,26 | 22,57 |
| Оксалат | 14,68 | 17,45 | 19,50 | 23,90 |
| Малат 1:1 α | 8,30 | 12,04 | 17,23 | 20,67 |
| Малат 1:1 β | 10,91 | 12,87 | 14,14 | 26,16 |
| Гідрат малату | 12,30 | 15,56 | 19,56 | 23,30 |
| D-тартрат (з EtOH) | 5,08 | 17,18 | 19,42 | 22,10 |
| Гідрохлорид | 12,44 | 16,72 | 19,45 | 25,02 |
| Гідробромід | 6,08 | 14,81 | 19,26 | 25,38 |
| Гідробромід 1-PrOH сольват | 6,57 | 13,12 | 19,07 | 24,77 |

Таблиця 3

| Кислота (основа: кислота) | Розчинність (мг/мл) | Результуючий pH | Осад |
|---|---------------------|-----------------|---|
| Пальмітинова кислота, гексадеканова кислота 1:1 | 0,4 | 8,6 | = початок утворення |
| DL-молочна кислота, DL-2-гідроксипропіонова кислота 1:1 | >150 | 6,1 | = початок утворення (після випаровування) |
| Адипінова кислота, 1,6-гександіова кислота 1:1 | 2,5 | 4,0 | Частково сіль 2:1 |
| Адипінова кислота, 1,6-гександіова кислота 2:1 | 1,0 | 7,8 | = початок утворення |
| Фумарова кислота 1:1 | 0,2 | 3,3 | = початок утворення |
| Глутарова кислота, 1,5-пентадіова кислота 1:1 | 13 | 4,6 | = початок утворення |
| Малонова кислота 1:1 (α) | 5,2 | 4,0 | = нова форма (β) |
| Щавлева кислота 1:1 | 1,1 | 2,7 | = початок утворення |
| Себацінова кислота, 1,8-октандіова кислота 2:1 | 0,7 | 5,5 | = початок утворення |
| Бурштинова кислота, 1,4-бутандіова кислота 2:1 | 2,0 | 4,0 | Гідрат |

Продовження таблиці 3

| Кислота (основа: кислота) | Розчинність (мг/мл) | Результуючий pH | Осад |
|--|---------------------|-----------------|---------------------|
| L-яблучна кислота, L-2-гідроксибутандіова кислота 1:1, β | 2,8 | 4,0 | Гідрат |
| D-винна кислота, D-2,3-дигідроксибутандіова кислота 1:1 | 1,8 | 3,5 | Гідрат |
| L-аспарагінова кислота 1:1 | 39 | 4,3 | Гідрат |
| Глутамінова кислота 1:1 | >35 | 4,6 | - |
| Лимонна кислота 2:1 | 0,5 | 4,7 | = початок утворення |
| Фосфорна кислота 1:1 | 6,0 | 2,0 | ? |
| HCl | 4,5 | 6,8 | = початок утворення |
| HBr | 2,4 | 7,0 | = початок утворення |

Приклад 4. Дія на рівні ацетилхоліну

Експеримент був розроблений для оцінки впливу сполук цього винаходу на позаклітинні рівні ацетилхоліну в префронтальній корі і вентральному гіпокампі у щурів, що вільно рухаються.

Використовували самців щурів Sprague-Dawley з початковою масою тіла 275-300 г. Тварин тримали в приміщенні з 12-годинним циклом світло/темрява в регульованих умовах при постійній внутрішній температурі (21 ± 2 °C) і вологості (55 ± 5 %) з харчуванням і водопровідною водою, доступними без обмежень.

Хірургічна операція і експерименти з мікродіалізу

Щурам проводили анестезію за допомогою гіпнорму/дормікуму (2 мл/кг) і стереотаксично імплантували в головний мозок інтрацеребральні напрямні канюлі (CMA/12), націлюючись на розміщення кінця зонда для діалізу у вентральному гіпокампі (координати: 5,6 мм позаду брегми, латерально -5,0 мм, на 7,0 мм вентрально у бік твердої мозкової оболонки) або у фронтальній корі (координати: 3,2 мм попереду брегми; латерально, 0,8 мм; на 4,0 мм вентрально у бік твердої мозкової оболонки). Для фіксації напрямних канюль використовували анкерні гвинти і акриловий цемент. Температуру тіла тварин відстежували за допомогою ректального зонда і її підтримували при 37 °C. Після хірургічної операції щурам давали відновитися протягом 2 діб, поміщаючи їх поодиночі в клітки. В день експерименту за допомогою напрямної канюлі вводили зонд для мікродіалізу (CMA/12, діаметр 0,5 мм, довжина 3 мм).

Зонди сполучали через двоканальний шарнір з насосом для мікроін'єкцій. Перфузію зонда для мікродіалізу профільтованим розчином Рінгера (145 мМ NaCl, 3 мМ KCl, 1 мМ $MgCl_2$, 1,2 мМ $CaCl_2$, що містить 0,5 мкМ неостигміну) починали незабаром перед введенням зонда в головний мозок і продовжували в ході експерименту з постійною витратою потоку, що становила 1 мкл/хв. Після 180 хвилин стабілізації починали експерименти. Діалізати збирали кожні 20 хвилин. Після експериментів тварин убивали, їх головний мозок виймали, заморожували і робили зрізи для верифікації розміщення зонда.

Аналіз ацетилхоліну діалізату

Концентрацію ацетилхоліну (ACh) в діалізатах аналізували за допомогою ВЕРХ з електрохімічною детекцією, використовуючи рухому фазу, що складається з 100 мМ динатрій гідрофосфату, 2,0 мМ октансульфонової кислоти, 0,5 мМ тетраметиламоній-хлориду і 0,005 % MB (ESA), pH 8,0. Передколонковий ферментний реактор (ESA), що містить іммобілізовану холіноксидазу, видаляв холін з ін'єктованого зразка (10 мкл) перед розділенням ACh на аналітичній колонці (ESA ACH-250); витрата потоку 0,35 мл/хв., температура 35 °C. Після аналітичної колонки зразок пропускали через післяколонковий твердофазний реактор (ESA), що містить іммобілізовану ацетилхолінестеразу і холіноксидазу. Останній реактор перетворював ACh на холін, а потім холін на бетаїн і H_2O_2 . Останній з них піддавали електрохімічній детекції з використанням платинового електрода (аналітична комірка: ESA, модель 5040).

Представлення даних

У експериментах з одноразовою ін'єкцією середнє значення для 3 послідовних зразків ACh, безпосередньо передуючих введенню сполуки, служили як базовий рівень для кожного експерименту, і дані перетворювали у відсотки від базового рівня (середні базові значення до ін'єкції, нормалізовані до 100 %). Дані представлені на Фіг. 10a і 10b.

Дані, представлені на Фіг. 10a і 10b, демонструють дозо-залежне збільшення позаклітинних рівнів ацетилхоліну в головному мозку. Передбачається, що ці дані доклінічних досліджень

будуть відповідати поліпшенню когнітивної здатності в клінічних умовах, ефективному, наприклад, при лікуванні когнітивного порушення і захворювань, що характеризуються когнітивним порушенням.

Приклад 5. Дія на рівні дофаміну

Одноразова ін'єкція сполук цього винаходу дозо-залежним чином підвищувала позаклітинні рівні дофаміну (DA) у фронтальній корі головного мозку щурів. Сполука цього винаходу в кількості 8,9 мг/кг і 18 мг/кг підшкірно (s.c.) підвищувала рівні DA приблизно на 100 % і 150 %, відповідно, вище за базові рівні, як зображено на Фіг. 11. Кількості обчислювали в розрахунку на вільну основу. Спосіб

Використовували самців щурів Sprague-Dawley з первинною масою 275-300 г. Тварин помістили в контрольованих умовах при 12-годинному циклі світло/темрява при постійній температурі навколишнього середовища (21 ± 2 °C) і вологості (55 ± 5 %) з їжею і водопровідною водою, доступними за бажанням. Для експериментів з обробкою протягом трьох діб використовували осмотичні мінінасоси (Alzet, 2 ML 1). Насоси заповнювали в асептичних умовах та імплантували підшкірно з анестезією севофлурансом. Експерименти проводили з встановленими мінінасосами. Зразки крові для вимірювання рівнів досліджуваної сполуки в плазмі після 3 діб обробки збирали в кінці експериментів.

Хірургічна операція і експерименти з мікродіалізу

Проводили анестезію тварин за допомогою гіпнорму/дормікуму (2 мл/кг), і стереотаксично імплантували інтрацеребральні напрямні канюлі (CMA/12) в гіпокамп, націлюючись на розміщення кінця зонда для діалізу у вентральному гіпокампі (координати: 5,6 мм попереду брегми, латерально -5,0 мм, 7,0 мм вентрально у бік твердої мозкової оболонки) або у фронтальній корі (координати: 3,2 мм спереду брегми; латерально, 3,0 мм; 4,0 мм вентрально у бік твердої мозкової оболонки). Для фіксації напрямних канюль використовували анкерні гвинти і акриловий цемент. Температуру тіла тварин відстежували за допомогою ректального зонда і її підтримували при 37 °C. Щурам дозволяли відновитися після хірургічної операції протягом 2 діб, поміщаючи їх поодиночі в клітки. В день експерименту зонд для мікродіалізу (CMA/12, діаметр 0,5 мм, довжина 3 мм) вставляли через напрямну канюлю. Зонди сполучали через двоканальний шарнір з насосом для мікроін'єкцій. Перфузію зонда для мікродіалізу профільтованим розчином Рінгера (145 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1,2 mM CaCl₂) починали незадовго до введення зонда в мозок і продовжували протягом усього експерименту при постійній витраті потоку 1 (1,3) мкл/хв. Після 180 хвилин стабілізації починали експерименти. Діалізати збирали кожні 20 (30) хвилин. Після експериментів щурів убивали обезголовлюванням, їх мозок видаляли, заморожували і робили зрізи для верифікації розміщення зонда.

Аналіз діалізатів

Концентрацію дофаміну в діалізатах аналізували за допомогою ВЕРХ з використанням електрохімічної детекції. Моноаміни розділяли обернено-фазовою рідинною хроматографією (ODS 150 × 3 мм, 3 мкм). Дофамін: рухома фаза, що складається з 90 mM NaH₂PO₄, 50 mM цитрату натрію, 367 мг/л натрієвої солі 1-октансульфонові кислоти, 50 мкМ EDTA і 8 % ацетонітрилу (pH 4,0), при витраті потоку 0,5 мл/хв. Електрохімічну детекцію здійснювали з використанням кулонометричного детектора; напругу встановлювали на 250 мВ (захисна комірка при 350 мВ) (Coulchem II, ESA).

Приклад 6. Дія на невропатичний біль

Щоб продемонструвати дію на невропатичний біль, сполуку цього винаходу було досліджено на формаліновій моделі невропатичного болю [Neuropharm., 48, 252-263, 2005; Pain, 51, 5-17, 1992]. У цій моделі мишам вводили ін'єкцію формалін (4,5 %, 20 мкл) в підшовну поверхню лівої задньої лапи і після цього поміщали в індивідуальні скляні стакани (ємністю 2 л) для спостереження. Подразнення, викликане формаліновою ін'єкцією, породжувало характерну двофазну поведінкову реакцію, що кількісно оцінювали за часом, витраченим на зализування пошкодженої лапи. Перша фаза (~ 0-10 хвилин) відображає безпосереднє хімічне подразнення і ноцицепцію, тоді як друга фаза (~ 20-30 хвилин), як вважають, відображає біль невропатичного походження. Дві фази розділено періодом спокою, в якому поведінка нормалізується. Вимірювання кількості часу, витраченого на зализування пошкодженої лапи в двох фазах, дає оцінку ефективності досліджуваних сполук щодо зменшення больових подразників.

Було досліджено вісім мишей C57/B6 (приблизно 25 г) в групі. Таблиця 4, наведена нижче, показує кількість часу, витраченого на зализування пошкодженої лапи в двох фазах, тобто 0-5 хвилини і 20-30 хвилини після ін'єкції формаліном. Кількість введеної сполуки перерахована на вільну основу.

Таблиця 4

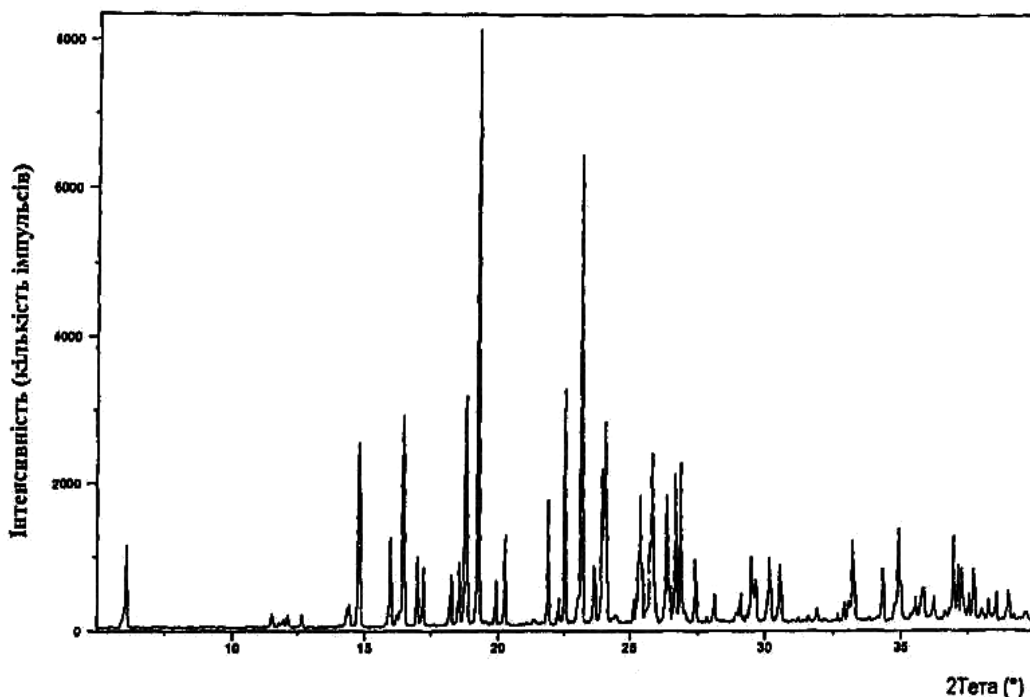
| | Наповнювач | 1,0 мг/кг | 2,5 мг/кг | 10 мг/кг |
|----------------------|------------|-----------|-----------|----------|
| 0-5 хвилини (сек.) | 42 | 37 | 30 | 37 |
| 20-30 хвилини (сек.) | 41 | 43 | 26 | 6 |

Дані в таблиці 4 показують, що сполука цього винаходу надає незначну дію в першій фазі, що відображає безпосереднє хімічне подразнення і ноцицепцію. Більш значним є те, що ці дані також показують чітке і дозо-залежне зменшення в кількості часу, витраченого на зализування лап під час другої фази, вказуючи на дію сполуки цього винаходу при лікуванні невропатичного болю.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

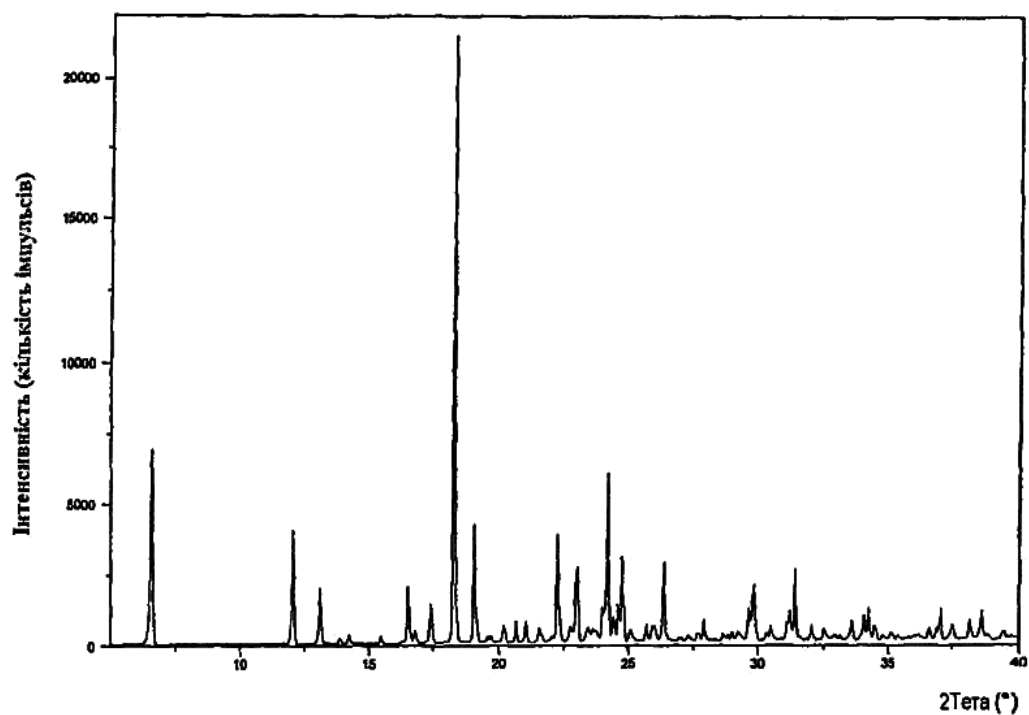
1. Застосування 4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидину і його терапевтично прийнятних солей (сполуки I) для виготовлення лікарського засобу для лікування депресії в поєднанні з синдромом подразненої кишки (IBS).
2. Застосування за п. 1, де сполука I є кристалічною, за умови, що вказана сполука не є сіллю хлористоводневої кислоти.
3. Застосування за п. 1, де сполука I є сіллю бромистоводневої кислоти.
4. Застосування за п. 3, де сполука I є кристалічною із піками на XRPD при 6,08, 14,81, 19,26 і 25,38° 2θ (±0,1°).
5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, де вказаний лікарський засіб є стандартною дозою сполуки I в кількості від приблизно 1 мг до приблизно 60 мг.
6. Застосування за п. 5, де вказаний лікарський засіб є стандартною дозою солі бромистоводневої кислоти 4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидину в кількості від приблизно 10 мг до приблизно 40 мг для перорального введення.

XRPD солі HBr



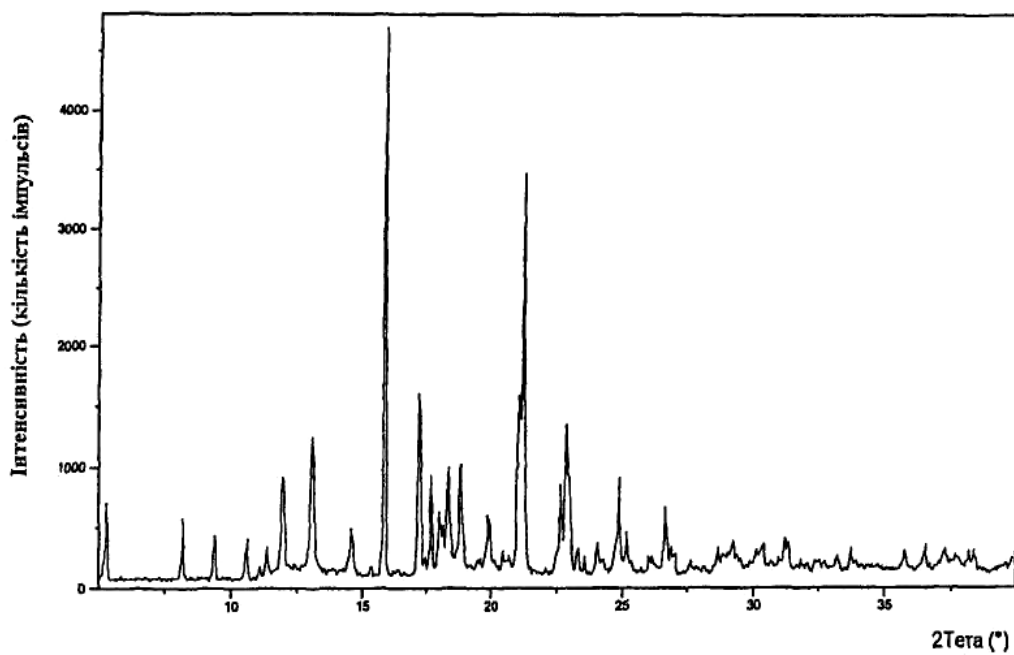
Фіг. 1

Сіль HBr, сольват



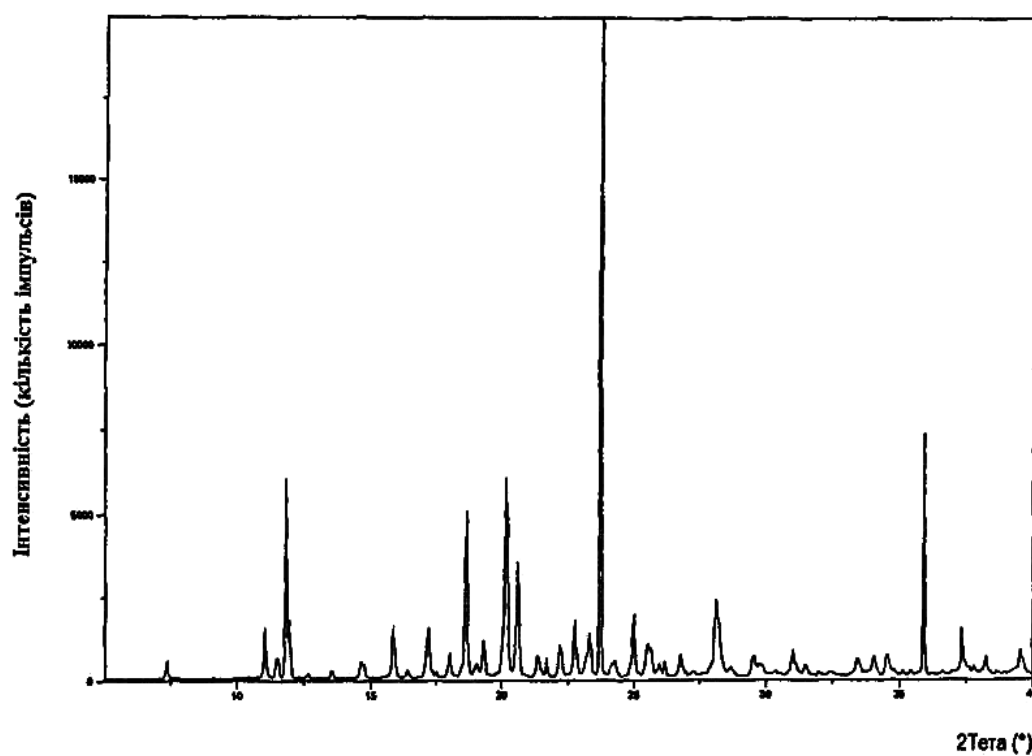
Фіг. 2

Сіль DL-молочної кислоти 1:1



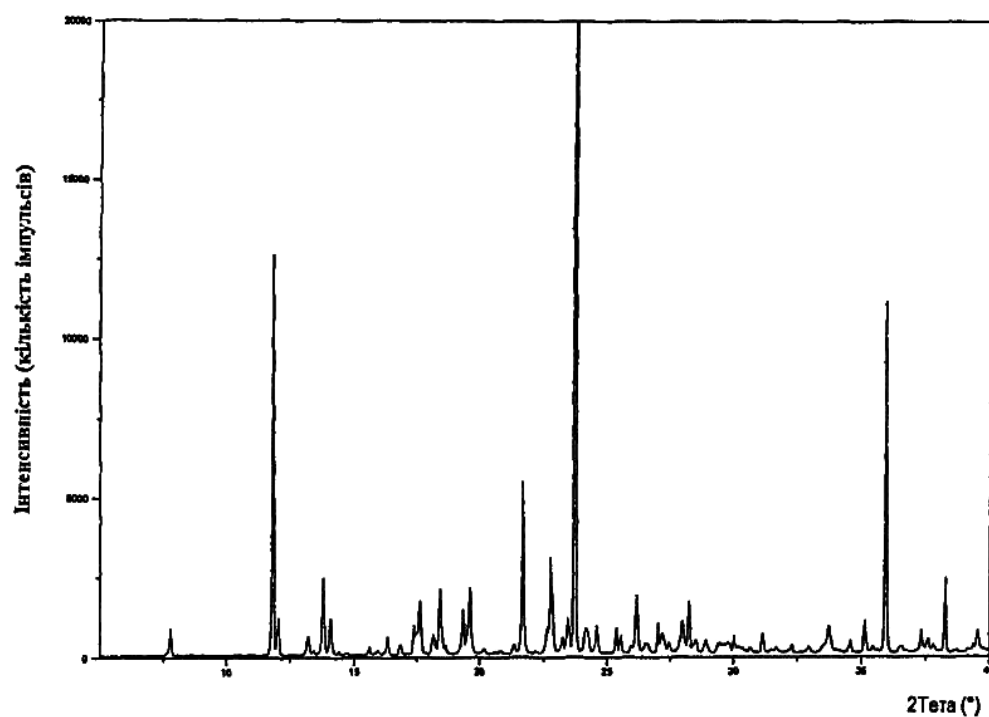
Фіг. 3

Сіль L-аспарагінової кислоти (1:1) + L-аспарагінова кислота



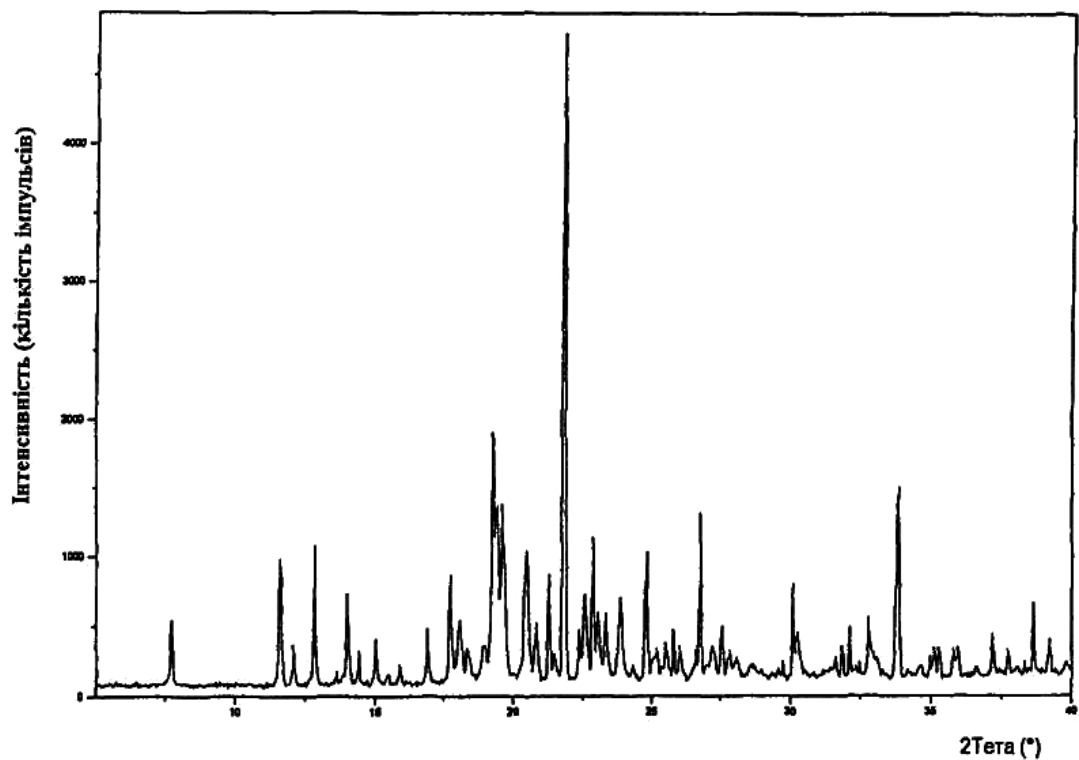
Фіг. 4

Гідрат солі L-аспарагінової кислоти (1:1) + L-аспарагінова кислота



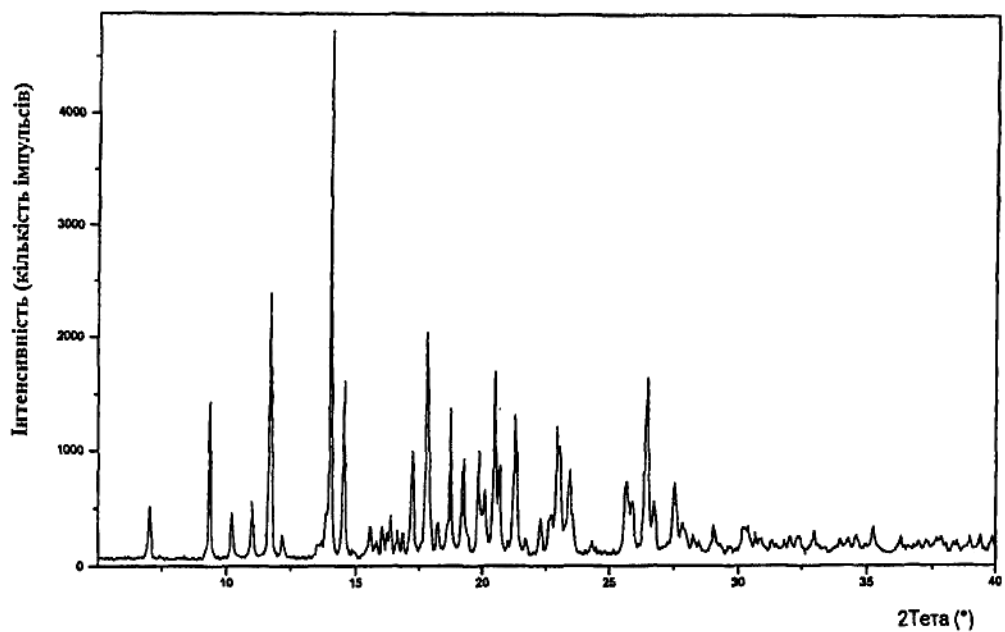
Фіг. 5

Сіль глутамінової кислоти (1:1) + моногідрат глутамінової кислоти



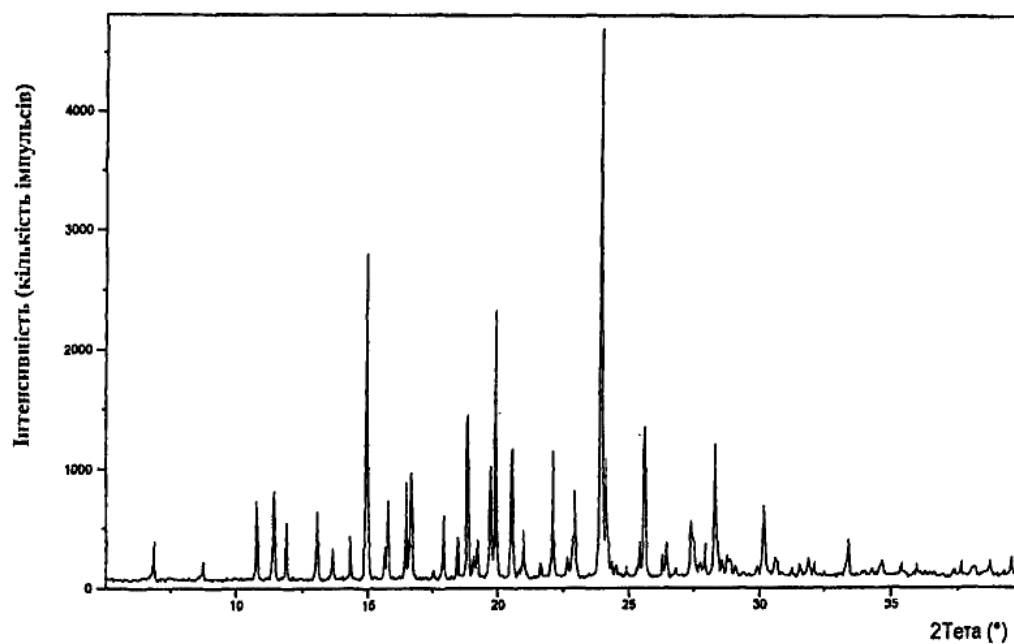
Фіг. 6

Сіль глутарової кислоти (1:1)



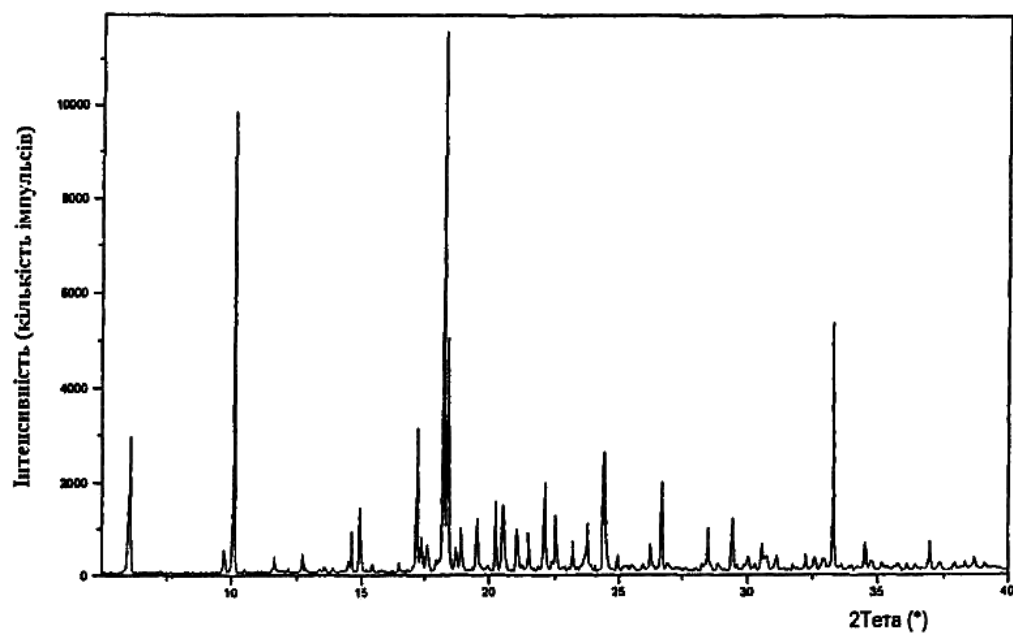
Фіг. 7

Сіль малонової кислоти (1:1), α -форма



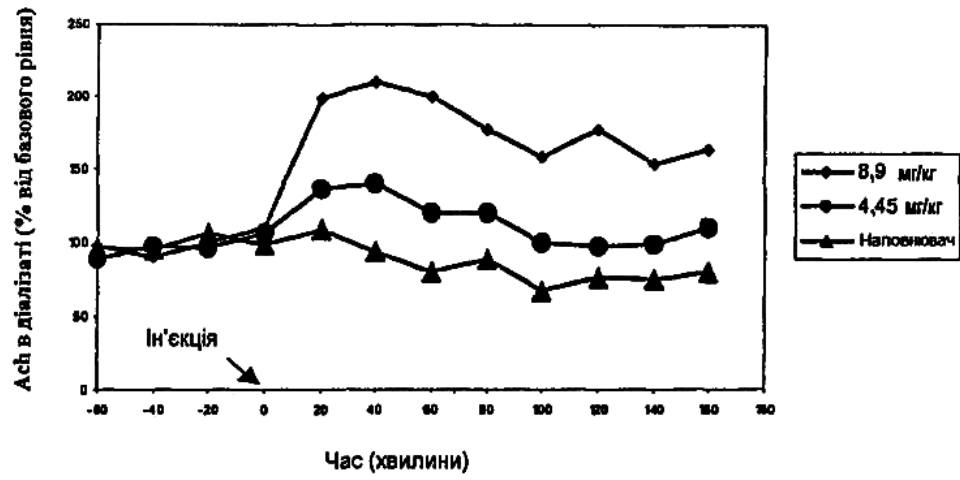
Фіг. 8

Сіль малонової кислоти (1:1), β -форма



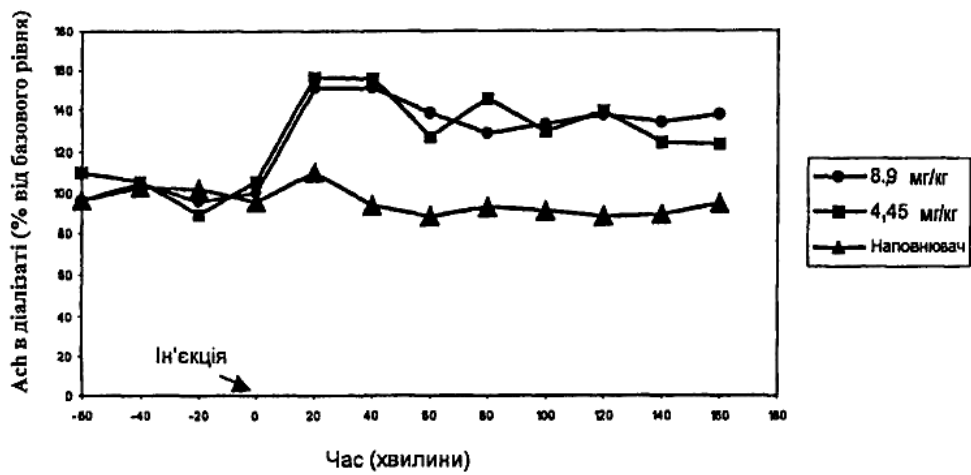
Фіг. 9

Ацетилхолін в префронтальній корі

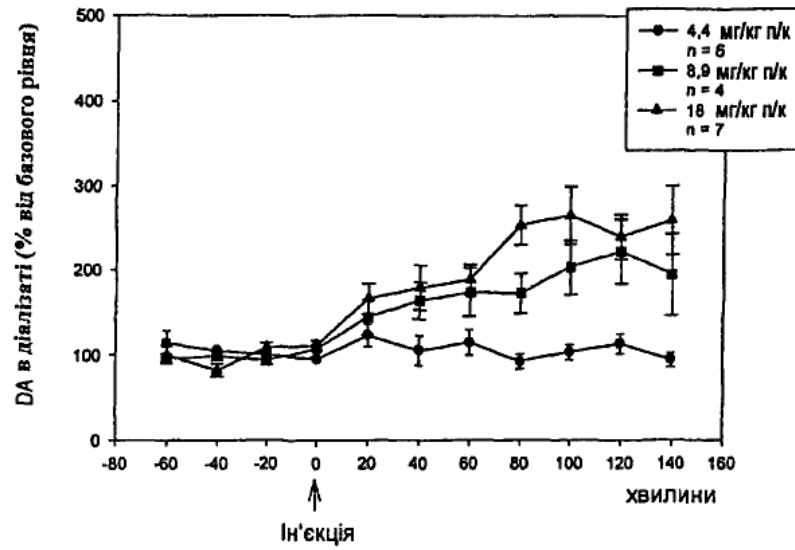


Фіг. 10а

Ацетилхолін у вентральному гіпокампі



Фіг. 10b



Фіг. 11

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601