

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090853** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.08.27

(51) Int. Cl. *A61K 31/407* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.09.28

(54) **НОВЫЕ СОЛИ**

(31) 62/564,744

(32) 2017.09.28

(33) US

(86) PCT/US2018/053520

(87) WO 2019/067961 2019.04.04

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Джиблин Герард М.П., Макферсон
Дэвид Т., Уильямс Майкл, Уитти
Дэвид Р., Нортен Джилиан, Васудеван
Калян (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новым солям 7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-6-она, к композициям, содержащим указанные соли, и к применению указанных солей при лечении заболеваний и состояний, опосредованных модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов.

A1

202090853

202090853

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562262EA/011

НОВЫЕ СОЛИ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/564744, поданной 28 сентября 2017 г. Содержание данной заявки включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к новым солям 7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она, к композициям, содержащим указанные соли, и к применению указанных солей при лечении заболеваний и состояний, опосредованных модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Потенциалзависимые натриевые каналы отвечают за начальную фазу потенциала действия, которая представляет собой волну электрической деполяризации, обычно инициируемой в соме нейрона и распространяющейся вдоль аксона к окончаниям. На окончаниях потенциал действия вызывает приток кальция и высвобождение нейротрансмиттера. Лекарственные средства, такие как лидокаин, которые блокируют потенциалзависимые натриевые каналы используются в качестве местных анестетиков. Другие блокаторы натриевых каналов, такие как ламотриджин и карбамазепин, используются для лечения эпилепсии. В последнем случае частичное ингибирование потенциалзависимых натриевых каналов, снижает возбудимость нейронов и уменьшает распространение судорог. В случае местных анестетиков местная блокада натриевых каналов на сенсорных нейронах предотвращает проведение болевых раздражителей. Ключевой особенностью этих лекарственных средств является их механизм действия, зависящий от состояния. Считается, что лекарственные средства стабилизируют инактивированную конформацию канала, которая быстро принимается после открытия канала. Это инактивированное состояние обеспечивает рефрактерный период до того, как канал возвращается в свое состояние покоя (закрытое), готовое к повторной активации. В результате зависимые от состояния блокаторы натриевых каналов ингибируют активацию нейронов с высокой частотой, например, в ответ на болевые раздражители, и помогают предотвратить повторное включение во время периодов длительной деполяризации нейронов, которые могут произойти, например, во время приступа судорог. Потенциалы действия, запускаемые на более низких частотах, например, в сердце, не будут существенно затронуты этими лекарственными средствами, хотя запас безопасности различен в каждом случае, поскольку при достаточно высоких концентрациях каждое из этих лекарственных средств способно блокировать состояние покоя или открытое состояние каналов.

Семейство потенциалзависимых натриевых каналов состоит из 9 подтипов, четыре из которых находятся в мозге, NaV1.1, 1.2, 1.3 и 1.6. Из других подтипов NaV1.4 обнаруживается только в скелетных мышцах, NaV1.5 специфичен для сердечной мышцы, а

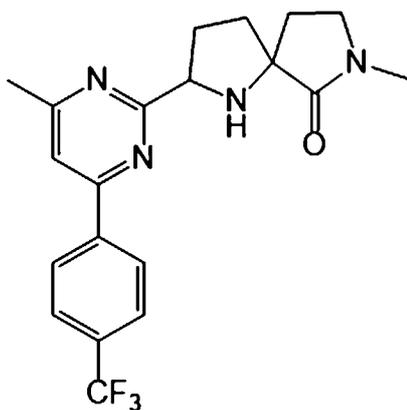
NaV1.7, 1.8 и 1.9 обнаруживаются преимущественно в сенсорных нейронах. Предполагаемый сайт связывания для состояниезависимых блокаторов натриевых каналов является сайтом связывания местных обезболивающих лекарственных средств (LA) во внутреннем преддверии поры на трансмембране S6 домена IV. Критические остатки расположены в высоко консервативной области среди различных подтипов, что создает проблему для разработки новых селективных лекарственных средств для подтипов. Такие лекарственные средства, как лидокаин, ламотриджин и карбамазепин, не различают подтипы каналов. Тем не менее, селективность может быть достигнута и может быть дополнительно улучшена функционально, как результат различных частот, на которых работают каналы.

Лекарственные средства, которые блокируют потенциалзависимые натриевые каналы в зависимости от состояния, также используются при лечении биполярного расстройства, либо для уменьшения симптомов мании или депрессии, либо в качестве стабилизаторов настроения для предотвращения возникновения эпизодов настроения. Клинические и доклинические данные также свидетельствуют о том, что блокаторы состояниезависимых натриевых каналов могут помочь уменьшить симптомы шизофрении. Например, было показано, что ламотриджин уменьшает симптомы психоза, вызываемого кетаминем у здоровых людей-добровольцев, и, кроме того, исследования на пациентах позволяют предположить, что лекарственное средство может усиливать антипсихотическую эффективность некоторых атипичных антипсихотических лекарственных средств, таких как клозапин или оланзапин. Предполагается, что эффективность при этих психических расстройствах может быть отчасти обусловлена снижением чрезмерного высвобождения глутамата. Считается, что снижение высвобождения глутамата является следствием ингибирования натриевых каналов в ключевых областях мозга, таких как лобная кора. Однако взаимодействие с потенциалзависимыми кальциевыми каналами также может способствовать эффективности этих лекарств.

В WO 2013/175205 (Convergence Pharmaceuticals Limited) описывается гидрохлорид, гидросульфат и гидрат гидросульфат (2R,5S)-7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она, которые, как утверждается, являются модуляторами потенциалзависимых натриевых каналов. Целью изобретения является идентификация альтернативных солей указанного соединения, которые обладают полезными свойствами.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

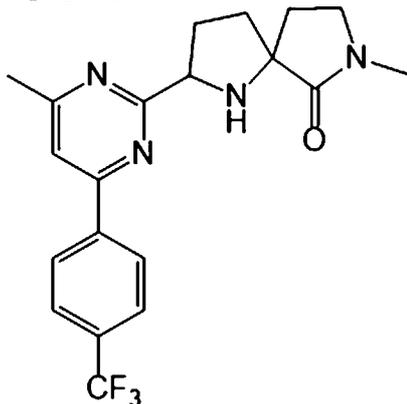
Согласно первому аспекту изобретение относится к соединению формулы (I), которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль 7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)-фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она:



(I)

Причем его указанная фармацевтически приемлемая соль выбрана из соли лимонной кислоты (цитрата), соли метансульфоновой кислоты (мезилата), соли серной кислоты (гидросульфата), соли сахарина (сахарината) и соли щавелевой кислоты (оксалата).

Согласно определенным вариантам осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), которое представляет собой фармацевтически приемлемую соль 7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)-фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дизаспиро[4.4]нонан-6-она:



(I)

причем его указанная фармацевтически приемлемая соль выбрана из соли лимонной кислоты (цитрата) и соли метансульфоновой кислоты (мезилата).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

ФИГ. 1: Порошковые рентгеновские дифрактограммы цитрата (Пример 1), исследование Ex-DVS при относительной влажности 0% (верхняя панель), относительной влажности 90% (средняя панель) и исходной влажности (нижняя панель).

ФИГ. 2: ДСК и ТГА термограммы цитрата (Пример 1), скорость нагрева 20 °С, мин⁻¹.

ФИГ. 3: Порошковая рентгеновская дифрактограмма для мезилата (Пример 2), подверженной воздействию крайних значений влажности после цикла GVS: исходная влажность (нижняя панель), относительной влажности 0% (верхняя панель), относительной влажности 90% (средняя панель)..

ФИГ. 4: ДСК и ТГА термограммы мезилата (Пример 2).

ФИГ. 5А: ORTEP-представление гидросульфата (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (Пример 3).

ФИГ. 5В: Порошковая рентгеновская дифрактограмма для гидросульфата (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (Пример 3).

ФИГ. 6: Порошковая рентгеновская дифрактограмма для свободного основания (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (Пример 4).

ФИГ. 7: Порошковая рентгеновская дифрактограмма для сахарината (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (Пример 5).

ФИГ. 8: Порошковая рентгеновская дифрактограмма для оксалата (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (Пример 6).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ссылка на соединение формулы (I) и его подгруппы также включает ионные формы, сольваты, изомеры (включая геометрические и стереохимические изомеры), таутомеры, N-оксиды, сложные эфиры, пролекарства, изотопы и их защищенные формы, например, как обсуждается ниже; предпочтительно таутомеры или изомеры или их N-оксиды или сольваты; и более предпочтительно таутомеры или их N-оксиды или сольваты, еще более предпочтительно их таутомеры или сольваты. В данном документе и далее соединения и их ионные формы, сольваты, изомеры (включая геометрические и стереохимические изомеры), таутомеры, N-оксиды, сложные эфиры, пролекарства, изотопы и их защищенные формы, как они определены в любом аспекте изобретения (кроме интермедиатов в химических процессах) упоминаются как «соединения по изобретению».

Соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного основания обычными химическими способами, такими как способы, описанные в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания с соответствующим основанием или кислотой в воде или в органическом растворителе или в смеси обоих; обычно используют неводные среды, такие как дихлорметан, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил.

Соединения по изобретению могут существовать в виде моно- или ди-солей в зависимости от pKa кислоты, из которой образована соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соль лимонной кислоты (цитрат) (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E1). Данные представлены в данном документе в примере 1 и на фиг. 1 и 2, демонстрируют, что при

различных экстремальных значениях влажности стабильная кристаллическая форма цитрата из примера 1 не проявляет тенденции к образованию гидратов (см. рентгенограммы на фиг. 1). Это подтверждается данными ДСК и ТГА на фиг. 2, которые показывают четкие переходы и никаких доказательств существования сольватов. Соединение примера 1 также продемонстрировало хороший уровень растворимости в воде (22 мг/мл при 25°C).

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соль лимонной кислоты (цитрат) (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)-фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E1) в кристаллической форме. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ значения $15,2\pm 0,2^\circ$, $23,7\pm 0,2^\circ$ и $24,8\pm 0,2^\circ$. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ значения $12,0\pm 0,2^\circ$, $15,2\pm 0,2^\circ$, $15,7\pm 0,2^\circ$, $21,7\pm 0,2^\circ$, $23,7\pm 0,2^\circ$ и $24,8\pm 0,2^\circ$. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет рентгенограмму, по существу, как показано на фиг. 1.

В альтернативном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соль метансульфоновой кислоты (мезилат) (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)-фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E2). Данные представлены в данном документе в примере 2 и на фиг. 3 и 4, демонстрируют, что при различных экстремальных значениях влажности стабильная кристаллическая форма мезилата из примера 2 не проявляет тенденции к образованию гидратов (см. рентгенограммы на фиг. 3). Это подтверждается данными ДСК и ТГА на фиг. 4, которые показывают четкие переходы и никаких доказательств существования сольватов. Соединение примера 2 также продемонстрировало хороший уровень растворимости в воде (65 мг/мл при 25°C).

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соль метансульфоновой кислоты (мезилат) (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)-фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E2) в кристаллической форме. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ значения $17,9\pm 0,2^\circ$, $24,5\pm 0,2^\circ$ и $26,3\pm 0,2^\circ$. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ значения $15,8\pm 0,2^\circ$, $17,9\pm 0,2^\circ$, $19,1\pm 0,2^\circ$, $24,5\pm 0,2^\circ$, $25,1\pm 0,2^\circ$ и $26,3\pm 0,2^\circ$. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет рентгенограмму, по существу, как показано на фиг. 3.

В альтернативном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соль серной кислоты (гидросульфат) (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)-фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E3), получение которой показано в примере 3 и на фиг. 5A и 5B.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой соль серной кислоты (гидросульфат) (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)-фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E3) в кристаллической форме. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет четыре или более 2θ значений, выбранных из группы, состоящей из $8,1\pm 0,2^\circ$, $12,6\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $16,5\pm 0,2^\circ$,

18,5±0,2° и 24,8±0,2°. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет пять или более значений 2θ , выбранных из группы, состоящей из 7,8±0,2°, 8,1±0,2°, 12,6±0,2°, 14,3±0,2°, 16,5±0,2°, 18,5±0,2°, 19,6±0,2°, 24,8±0,2° и 25,3±0,2°. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ значения 16,5±0,2°, 24,8±0,2° и 25,3±0,2°. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ значения 12,6±0,2°, 16,5±0,2°, 18,5±0,2°, 24,8±0,2° и 25,3±0,2°. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет рентгенограмму, по существу, как показано на фиг. 5B.

В альтернативном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой свободное основание (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)-фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E4), получение которого продемонстрировано в примере 4 и на фиг. 6.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой свободное основание (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)-фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E4) в кристаллической форме. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ значения 4,1±0,2°, 17,0±0,2°, 20,8±0,2° и 22,5±0,2°. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ значения 4,1±0,2°, 12,5±0,2°, 14,9±0,2°, 17,0±0,2°, 20,8±0,2° и 22,5±0,2°. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет рентгенограмму, по существу, как показано на фиг. 6.

В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (I) представляет собой сахариновую соль (сахаринат) (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)-фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E5), получение которой продемонстрировано в примере 5 и на фиг. 7.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) представляет собой сахариновую соль (сахаринат) (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)-фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E5) в кристаллической форме. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ значения 6,4±0,2°, 12,8±0,2° и 15,4±0,2°. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ значения 6,4±0,2°, 7,7±0,2°, 12,8±0,2°, 15,4±0,2°, 19,8±0,2° и 26,3±0,2°. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет рентгенограмму, по существу, как показано на фиг. 7.

В альтернативном варианте осуществления соединения формулы (I) представляет собой соль оксалатной кислоты (оксалат) (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)-фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E6), получение которой продемонстрировано в примере 6 и на фиг. 8.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) представляет собой соль оксалатной кислоты (оксалат) (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)-фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E6) находится в кристаллической форме. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ

значения $7,9 \pm 0,2^\circ$, $16,0 \pm 0,2^\circ$ и $16,7 \pm 0,2^\circ$. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет 2θ значения $7,9 \pm 0,2^\circ$, $14,8 \pm 0,2^\circ$, $16,0 \pm 0,2^\circ$, $16,7 \pm 0,2^\circ$, $17,8 \pm 0,2^\circ$, $24,3 \pm 0,2^\circ$ и $26,4 \pm 0,2^\circ$. В дополнительном варианте осуществления кристаллическая форма имеет рентгенограмму, по существу, как показано на фиг. 8.

Специалистам в области органической химии будет понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они вступают в реакцию или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Эти комплексы известны как «сольваты». Например, комплекс с водой известен как «гидрат». Фармацевтически приемлемые сольваты соединения по изобретению входят в объем изобретения.

Соединения формулы (I), содержащие amino функцию, также могут образовывать N-оксиды. Ссылка в данном документе на соединение формулы (I), которое содержит аминогруппу, также включает N-оксид.

Когда соединение содержит несколько amino функций, один или более атомов азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атома азота азотсодержащего гетероцикла.

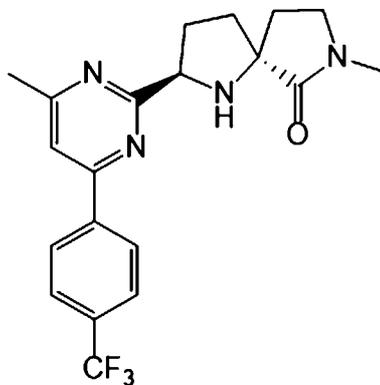
N-оксиды могут быть получены обработкой соответствующего амина окислителем, таким как перекись водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Более конкретно, N-оксиды могут быть получены по методике L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), в которой амин реагирует с м-хлорпероксибензойной кислотой (MCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что некоторые защищенные производные соединений формулы (I), которые могут быть получены до конечной стадии снятия защитной группы, могут не обладать фармакологической активностью как таковой, но могут, в определенных случаях, вводиться перорально или парентерально, а затем метаболизироваться в организме с образованием соединений по изобретению, которые являются фармакологически активными. Следовательно, такие производные могут быть описаны как «пролекарства». Все такие пролекарства соединений по изобретению включены в объем изобретения. Примеры пролекарственной функциональности, подходящей для соединений по настоящему изобретению, описаны в *Drugs of Today*, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499-538, а также в *Topics in Chemistry*, Chapter 31, pp 306-316 и в “*Design of Prodrugs*” by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (раскрытия, в указанных документах включены в настоящий документ посредством ссылки). Кроме того, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что некоторые фрагменты, известные специалистам в данной области техники как «про-фрагменты», например, как описано в H. Bundgaard «*Design of Prodrugs*» (раскрытие, в указанном документе включено в настоящий документ посредством ссылки), могут быть обозначены соответствующими функциональными группами, когда такие функциональные группы присутствуют в соединениях по изобретению.

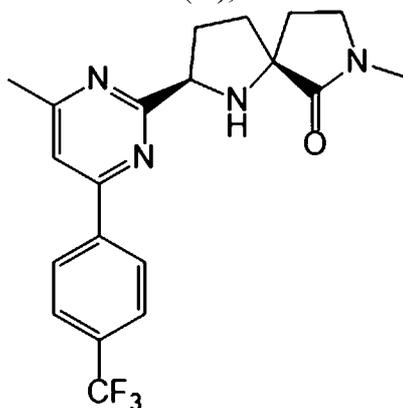
Также в объем солей по изобретению включены их полиморфы. В некоторых вариантах осуществления полиморф кристаллического соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией рентгеновских лучей (РСА, пРСА или рXRD). θ представляет собой угол дифракции, измеренный в градусах. В некоторых вариантах осуществления дифрактометр, используемый в РСА, измеряет угол дифракции как двукратный угол θ дифракции. Таким образом, в определенных вариантах осуществления дифрактограммы, описанные в настоящем документе, относятся к интенсивности рентгеновского излучения, измеренной относительно угла 2θ . Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что точное местоположение пиков на порошковой рентгеновской дифрактограмме зависит от экспериментальной неопределенности, которая зависит от используемых условий измерения. Кроме того, следует понимать, что относительные интенсивности также могут варьироваться в зависимости от условий эксперимента и, соответственно, точный порядок интенсивности не должен приниматься во внимание.

Соединения формулы (I) могут существовать в нескольких различных геометрических изомерных формах, и таутомерные формы и ссылки на соединения формулы (I) включают все такие формы. Во избежание сомнений, когда соединение может существовать в одной из более геометрических изомерных или таутомерных форм, и только одна конкретно описана или показана, все другие, тем не менее, охвачены формулой (I).

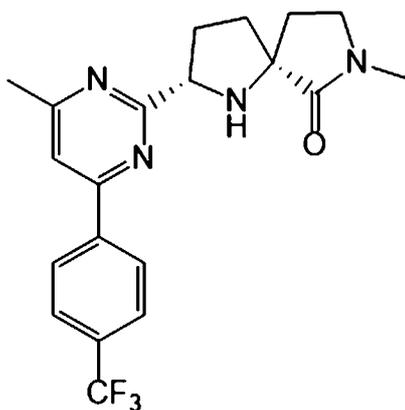
В одном варианте осуществления изобретение относится к соединениям любой из формул (Ia) - (Id):



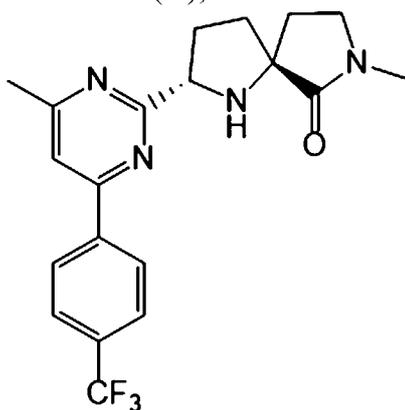
(Ia);



(Ib);



(Ic); или



(Id).

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (Ia). Типичные примеры соединений формулы (Ia) включают примеры 1-2, описанные в данном документе.

Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые изотопно-меченные соединения по изобретению, то есть соединения формулы (I), где один или более атомов заменены атомами, имеющими одинаковый атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как ^2H (D) и ^3H (T), углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C , фтора, такого как ^{18}F , азота, такие как ^{13}N и ^{15}N , кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O , и серы, такого как ^{35}S .

Некоторые изотопно-меченные соединения формулы (I), например, те, которые включают радиоактивный изотоп, полезны в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Соединения формулы (I) также могут иметь ценные диагностические свойства в том смысле, что их можно использовать для обнаружения или идентификации образования комплекса между меченым соединением и другими молекулами, пептидами, белками, ферментами или рецепторами. Методы обнаружения или идентификации могут использовать соединения, которые помечены мечущими агентами, такими как радиоизотопы, ферменты, флуоресцентные вещества, светящиеся вещества

(например, люминол, производные люминола, люциферин, экворин и люцифераза) и т.д. Радиоактивные изотопы тритий, то есть ^3H (Т), и углерод-14, то есть ^{14}C , особенно полезны для этой цели ввиду их легкого включения и легкости обнаружения.

Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, то есть ^2H (D), может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным временем полужизни *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах.

Замена на позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезна в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости цели.

Изотопно-меченные соединения формулы (I), как правило, могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых примерах и способах получения, с использованием подходящих изотопно-меченных реагентов вместо неизотопно-меченных ранее использованных реагентов.

Как обсуждалось выше, считается, что соединения по изобретению могут быть полезны для лечения заболеваний и состояний, опосредованных модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов.

В одном варианте осуществления соединения будут представлять собой состояниезависимыми ингибиторами натриевых каналов.

В другом варианте осуществления соединения будут представлять собой состояниезависимыми ингибиторами натриевого канала подтипа NaV1.7.

В другом варианте осуществления соединения будут состояниезависимыми ингибиторами натриевых каналов, которые имеют подходящий профиль развития при пероральном введении, например, с точки зрения воздействия (C_{max}) и/или биодоступности.

В одном варианте осуществления соединения будут ингибиторами натриевых каналов.

В другом варианте осуществления соединения будут являться ингибиторами натриевых каналов подтипа NaV1.7.

В другом варианте осуществления соединения будут ингибиторами натриевых каналов, которые имеют подходящий профиль развития при пероральном введении, например, с точки зрения воздействия (C_{max}) и/или биодоступности.

В соответствии с дополнительным аспектом изобретения предложены соединения по изобретению для применения в качестве лекарственного средства, предпочтительно лекарственного средства для человека.

В соответствии с дополнительным аспектом изобретение относится к применению соединений по изобретению в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или состояния, опосредованного модуляцией

потенциалзависимых натриевых каналов.

В одном конкретном варианте осуществления соединения по изобретению могут быть полезны в качестве обезболивающих средств. Например, они могут быть полезны при лечении хронической воспалительной боли (например, боли, связанной с ревматоидным артритом, остеоартритом, ревматоидным спондилитом, подагрическим артритом и ювенильным артритом); скелетно-мышечной боли; боли в пояснице и шее; растяжений; невропатической боли; симпатической постоянной боли; миозита; боли, связанной с раком и фибромиалгией; боли, связанной с мигренью; боли, связанной с гриппом или другими вирусными инфекциями, такими как простуда; ревматической лихорадки; боли, связанной с функциональными расстройствами кишечника, такими как неязвенная диспепсия, несердечная боль в груди и синдром раздраженного кишечника; боли, связанной с ишемией миокарда; послеоперационной боли; головной боли; зубной боли; и дисменореи.

Соединения по изобретению могут быть полезны при лечении невропатической боли. Невропатические болевые синдромы могут развиваться после повреждения нейронов, и возникающая боль может сохраняться в течение месяцев или лет, даже после того, как первоначальное повреждение зажило. Повреждение нейронов может происходить в периферических нервах, спинных корешках, спинном мозге или определенных областях головного мозга. Невропатические болевые синдромы традиционно классифицируются в зависимости от заболевания или события, которые их ускорили. Невропатические болевые синдромы включают в себя: диабетическую невропатию; ишиас; неспецифическую боль в пояснице; рассеянный склероз; боль; фибромиалгии; ВИЧ-ассоциированную невропатию; постгерпетическую невралгию; невралгию тройничного нерва; и боль в результате физической травмы, ампутации, рака, токсинов или хронических воспалительных состояний. Эти состояния трудно поддаются лечению, и хотя известно, что некоторые лекарства имеют ограниченную эффективность, полный контроль над болью достигается редко. Симптомы невропатической боли невероятно неоднородны и часто описываются как спонтанная стреляющая и начинающаяся боль или продолжающаяся жгучая боль. Кроме того, есть боль, связанная с обычно безболезненными ощущениями, такими как «булавки и иголки» (парестезии и дизестезии), повышенной чувствительностью к прикосновению (гиперестезия), болезненным ощущениям после безвредной стимуляции (динамическая, статическая или термическая аллодиния), повышенной чувствительностью на вредные раздражители (термическая, холодная, механическая гипералгезия), продолжающимися болевыми ощущениями после снятия стимуляции (гиперпатия) или отсутствием или дефицитом избирательных сенсорных путей (гипоалгезия).

Соединения по изобретению также могут быть полезны для ослабления воспалительных расстройств, например, при лечении кожных состояний (например, солнечных ожогов, ожогов, экземы, дерматитов, псориаза); офтальмологических заболеваний; заболеваний легких (например, астма, бронхит, эмфизема, аллергический ринит, неаллергический ринит, кашель, респираторный дистресс-синдром, болезнь голубятника, легкое фермера, хроническая обструктивная болезнь легких, (ХОБЛ);

заболеваний желудочно-кишечного тракта (например, болезнь Крона, язвенный колит, целиакия, регионарный илеит, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), других состояний с воспалительным компонентом, таких как мигрень, рассеянный склероз, ишемия миокарда.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению полезны при лечении невропатической боли или воспалительной боли, как описано в данном документе.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, другие заболевания или состояния, которые могут быть опосредованы модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов, выбраны из списка, состоящего из [числа в скобках после перечисленных ниже заболеваний относятся к классификационному коду в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, опубликованное American Psychiatric Association (DSM-IV) и/или в International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10)]:

i) депрессии и расстройства настроения, включая эпизод большой депрессии, маниакальный эпизод, смешанный эпизод и гипоманиакальный эпизод; депрессивных расстройств, включая тяжелое депрессивное расстройство, дистимическое расстройство (300.4), депрессивное расстройство, не определенное иным образом (311); биполярных расстройств, включая биполярное расстройство I, биполярное расстройство II (рецидивирующие крупные депрессивные эпизоды с гипоманиакальными эпизодами) (296.89), циклотимическое расстройство (301.13) и биполярное расстройство, не определенное иным образом (296.80); других расстройств настроения, включая расстройство настроения из-за общего медицинского состояния (293.83), которое включает подтипы с депрессивными признаками, с серьезным депрессивным эпизодом, с маниакальными особенностями и со смешанными особенностями), вызванное веществом расстройство настроения (включая подтипы с депрессивными особенностями, с маниакальными особенностями и со смешанными особенностями) и расстройство настроения, не определенное иначе (296.90):

ii) шизофрении, включая подтипы параноидного типа (295.30), дезорганизованного типа (295.10), кататонического типа (295.20), недифференцированного типа (295.90) и остаточного типа (295.60); шизофрениформного расстройства (295.40); шизоаффективного расстройства (295.70), включая подтипы биполярного типа и депрессивного типа; бредового расстройства (297.1), включая подтипы эротоманический тип, грандиозный тип, ревнивый тип, преследующий тип, соматический тип, смешанный тип и неопределенный тип; кратко психотического расстройства (298.8); общего психотического расстройства (297.3); психотического расстройства, связанного с общим состоянием здоровья, включая подтипы с иллюзиями и галлюцинациями; психотического расстройства, вызванного психоактивными веществами, включая подтипы с иллюзиями (293.81) и галлюцинациями (293.82); и психотического расстройства, не определенное иначе (298.9).

iii) тревожных расстройств, включая приступ паники; панического расстройства, включая паническое расстройство без агорафобии (300.01) и паническое расстройство с агорафобией (300.21); агорафобии; агорафобии без истории панического расстройства

(300.22), специфической фобии (300.29, ранее простая фобия), включая подтипы тип животного, тип природной среды, тип инъекции крови, тип ситуации и другой тип), социальной фобии (социальное беспокойство, 300.23), обсессивно-компульсивного расстройства (300.3), посттравматического стрессового расстройства (309.81), острого стрессового расстройства (308.3), генерализованного тревожного расстройства (300.02), тревожного расстройства, обусловленного общим состоянием здоровья (293.84), тревожного расстройства, обусловленного, вызванного веществом (309.21), расстройства адаптации с тревогой (309.24) и тревожного расстройства, не определенного иным образом (300.00):

iv) связанного с веществами расстройства, включая расстройства, связанные с употреблением веществ, такие как зависимость от веществ, тяга к веществам и злоупотребление ими; нарушений, вызванных веществами, таких как отравление веществами, отмена веществ, бред, вызванный веществами, персистирующая деменция, вызванная веществами, персистирующее амнестическое расстройство, вызванное веществами, психотическое расстройство, вызванное веществами, расстройство настроения, вызванное веществами, половая дисфункция, вызванная веществами, расстройство сна, вызванное веществами и персистирующее расстройство восприятия (воспоминания), вызванное веществами; расстройств, связанных с алкоголем, таких как алкогольная зависимость (303.90), злоупотребление алкоголем (305.00), алкогольное опьянение (303.00), отмена алкоголя (291.81), бред, вызванный алкогольным опьянением, бред, вызванный отменой алкоголя, персистирующая деменция, вызванная алкоголем, персистирующее амнестическое расстройство, вызванное алкоголем, психотическое расстройство, вызванное алкоголем, расстройство настроения, вызванное алкоголем, тревожное расстройство, вызванное алкоголем, половая дисфункция, вызванная алкоголем, расстройство сна, вызванное алкоголем, и расстройство, вызванное алкоголем, не определенное иным образом (291.9); расстройств, связанных с амфетамином (или подобным амфетамину веществом), таких как зависимость от амфетамина (304.40), злоупотребление амфетамином (305.70), интоксикация амфетамином (292.89), отмена амфетамина (292.0), бред, вызванный амфетамином, психическое расстройство, вызванное амфетамином, расстройство настроения, вызванное амфетамином, тревожное расстройство, вызванное амфетамином, половая дисфункция, вызванная амфетамином, расстройство сна, вызванное амфетамином, и расстройство, вызванное амфетамином, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с кофеином, таких как интоксикация кофеином (305.90), тревожное расстройство, вызванное кофеином, расстройство сна, вызванное кофеином, и расстройство, связанное с кофеином, не определенное иным образом (292,9); расстройств, связанных с каннабисом, таких как зависимость от каннабиса (304.30), злоупотребление каннабисом (305.20), интоксикация каннабисом (292.89), бред, вызванный интоксикацией каннабисом, психотическое расстройство, вызванное каннабисом, тревожное расстройство, вызванное каннабисом, расстройство, связанное с каннабисом не определенное иным образом (292.9); расстройств,

связанных с кокаином, таких как зависимость от кокаина (304.20), злоупотребление кокаином (305.60), отравление кокаином (292.89), отмена кокаина (292.0), бред, вызванный интоксикацией кокаином, психотическое расстройство, вызванное кокаином, расстройство настроения, вызванное кокаином, половая дисфункция, вызванная кокаином, расстройство сна, вызванное кокаином и связанное с кокаином расстройство, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с галлюциногеном, таких как зависимость от галлюциногена (304.50), злоупотребление галлюциногеном (305.30), интоксикация галлюциногеном (292.89), персистирующего расстройство восприятия, вызванное галлюциногеном (воспоминания) (292.89), бред, вызванный интоксикацией галлюциногеном, психотическое расстройство, вызванное галлюциногеном, расстройство настроения, вызванное галлюциногеном, тревожность, вызванная галлюциногеном, и связанное с галлюциногеном расстройство, не определенное иным образом (292.9); расстройств, вызванных ингалянтами, таких как зависимость от ингалянта (304.60), злоупотребление ингалянтами (305.90), интоксикация ингалянтами (292.89), бред, вызванный с интоксикацией ингалянтами, персистирующая деменция, вызванная ингалянтами, психотическая болезнь, вызванная ингалянтами, расстройство настроения, вызванное ингалянтами и связанное с ингалянтами расстройство, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с никотином, таких как никотиновая зависимость (305.1), отмена никотина (292.0) и никотиновое расстройство, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с опиоидами, таких как опиоидная зависимость (304.00), опиоидное злоупотребление (305.50), опиоидная интоксикация (292,89), опиоидная отмена (292,0), бред, вызванный опиоидной интоксикацией, психотическое расстройство, вызванное опиоидом, расстройство настроения, вызванное опиоидом, половая дисфункция, вызванная опиоидом, расстройство сна, вызванное опиоидом и опиоидное расстройство, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с фенциклидином (или фенциклидиноподобные), таких как зависимость от фенциклидина (304.60), злоупотребление фенциклидином (305.90), интоксикация фенциклидином (292.89), бред, вызванный интоксикацией фенциклидином, психотическое расстройство, вызванное фенциклидином, расстройство настроения, вызванное фенциклидином, тревожность, вызванная фенциклидином, и расстройство, связанное с фенциклидином, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, таких как зависимость от седативных, гипнотических или анксиолитических лекарственных средств (304.10), злоупотребление седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами (305.40), интоксикация седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами (292.89), отмена седативных, гипнотических или анксиолитических лекарственных средств (292.0), бред, вызванный интоксикацией седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, бред, вызванный отменой седативных, гипнотических или анксиолитических лекарственных средств, персистирующая деменция, вызванная седативными, гипнотическими или

анксиолитическими лекарственными средствами, амнестическое расстройство, вызванное седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, или психотическое расстройство, вызванное седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, расстройство настроения, вызванное седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, тревожное расстройство, вызванное седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, половая дисфункция, вызванная седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, расстройство сна, вызванное седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, расстройство, вызванное седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с несколькими субстанциями, таких как зависимость от нескольких субстанций (304.80); и других (или неизвестных) расстройств, связанных с веществами, такие как анаболические стероиды, нитратные ингалянты и закись азота:

v) улучшения когнитивных функций, включая лечение нарушений когнитивных функций при других заболеваниях, таких как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, другие психические расстройства и психотические состояния, связанные с когнитивными нарушениями, например, болезнь Альцгеймера:

vi) нарушений сна, включая первичные расстройства сна, такие как диссомнии, такие как первичная бессонница (307.42), первичная гиперсомния (307.44), нарколепсия (347), расстройства сна, связанные с дыханием (780.59), расстройство сна, связанное с циркадным ритмом (307.45) и диссомния, не определенная иным образом (307.47); первичных расстройств сна, таких как парасомнии, такие как кошмары (307.47), сон во сне (307.46), лунатизм (307.46) и парасомния, не определенная иным образом (307.47); расстройств сна, связанных с другим психическим расстройством, такие как бессонница, связанная с другим психическим расстройством (307.42) и гиперсомния, связанная с другим психическим расстройством (307.44); нарушений сна из-за общего медицинского состояния, в частности нарушения сна, связанные с такими заболеваниями, как неврологические расстройства, невропатическая боль, синдром беспокойных ног, болезни сердца и легких; и вызванных веществами расстройств сна, включая подтипы типа бессонницы, типа гиперсомнии, типа парасомнии и смешанного типа; апноэ во сне и синдром смены часовых поясов:

vii) расстройств пищевого поведения, таких как нервная анорексия (307.1), включая подтипы типа ограничения и типа переедания/чистки; нервной булимии (307.51), включая подтипы чистящий тип и нечистящий тип; ожирения; компульсивного расстройства пищевого поведения; расстройства пищевого поведения переедание; и расстройства пищевого поведения, не определенного иным образом (307.50):

viii) расстройств аутистического спектра, включая аутистическое расстройство (299.00), расстройство Аспергера (299.80), расстройство Ретта (299.80), дезинтегративное расстройство у детей (299.10) и повсеместное расстройство, не определенное иным образом

(299.80, включая атипичный аутизм).

viii) синдрома дефицита внимания и гиперактивности, включая подтипы синдром дефицита внимания/гиперактивности, комбинированный тип (314.01), синдром дефицита внимания/гиперактивности, преимущественно невнимательный тип (314.00), синдром дефицита внимания/гиперактивности, гиперактивный импульс тип (314.01) и синдром дефицита внимания и гиперактивности, не определенный иначе тип (314.9); гиперкинетического расстройства; расстройств социального поведения, таких как расстройство поведения, включая подтипы типа «детское начало» (321.81), «подростковый тип» (312.82) и «неуточненное начало» (312.89), «оппозиционное непокорное расстройство» (313.81) и «разрушительное поведенческое расстройство», не определенное иным образом; и расстройств тика, таких как расстройство Туретта (307.23):

ix) расстройств личности, включая подтипы параноидального расстройства личности (301.0), шизоидное расстройство личности (301.20), шизотипическое расстройство личности (301,22), антисоциальное расстройство личности (301.7), пограничное расстройство личности (301,83), гистриональное расстройство личности (301.50), нарциссическое расстройство личности (301,81), избегающее расстройство личности (301.82), зависимое расстройство личности (301.6), обсессивно-компульсивное расстройство личности (301.4) и расстройство личности, не определенное иным образом (301.9): и

x) половых дисфункции, включая расстройства полового влечения, такие как гипоактивное расстройство полового влечения (302.71) и отвращение к половым сношениям (302.79); расстройств сексуального возбуждения, таких как расстройство сексуального возбуждения у женщин (302,72) и эректильное расстройство у мужчин (302,72); расстройств оргазма, таких как расстройство женского оргазма (302.73), расстройство мужского оргазма (302.74) и преждевременная эякуляция (302.75); сексуального болевого расстройства, такого как диспареуния (302.76) и вагинизм (306,51); половых дисфункции, не определенной иным образом (302.70); парафилий, таких как эксгибиционизм (302.4), фетишизм (302.81), фроттеуризм (302.89), педофилия (302.2), сексуальный мазохизм (302.83), сексуальный садизм (302.84), трансвестинный фетишизм (302.3), вуайеризм (302.82), и парафилии, не определенные иным образом (302.9); расстройств гендерной идентичности, таких как расстройство гендерной идентичности у детей (302.6) и расстройство гендерной идентичности у подростков или взрослых (302.85); и сексуального расстройства, не определенное иным образом (302.9).

xi) расстройства импульсного контроля, включающего в себя: прерывистое взрывное расстройство (312.34), kleptomанию (312.32), патологическую азартную игру (312.31), пироманию (312.33), трихотилломанию (312.39), беспорядочно-импульсные расстройства, которые не определены иным образом (312.3), компульсивное переедание, переедание, компульсивное сексуальное поведение или компульсивное накопительство.

В другом варианте осуществления заболевания или состояния, которые могут быть опосредованы модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов, представляют собой

депрессию или расстройства настроения.

В другом варианте осуществления заболевания или состояния, которые могут быть опосредованы модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов, представляют собой расстройства, связанные с веществами.

В другом варианте осуществления заболевания или состояния, которые могут быть опосредованы модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов, представляют собой биполярные расстройства (включая биполярное расстройство I, биполярное расстройство II (то есть рецидивирующие крупные депрессивные эпизоды с гипоманиакальными эпизодами) (296.89), циклотимическое расстройство (301.13) или биполярное расстройство, не определенное иным образом (296.80)).

В еще одном варианте осуществления заболевания или состояния, которые могут быть опосредованы модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов, представляют собой расстройства, связанные с никотином, такие как никотиновая зависимость (305.1), отмена никотина (292.0) или расстройство, связанное с никотином, не определенное иным образом (292.9).

Соединения по изобретению также могут быть полезны для лечения и/или профилактики расстройств, которые можно лечить и/или предотвращать с помощью противосудорожных средств, таких как эпилепсия, включая посттравматическую эпилепсию, обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР), расстройства сна (включая расстройства циркадного ритма, бессонница и нарколепсия), тики (например, синдром Жилия де ла Туретта), атаксии, мышечную ригидность (спастичность) и дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава.

Соединения по изобретению также могут быть полезны при лечении гиперрелексии мочевого пузыря после воспаления мочевого пузыря.

Соединения по изобретению также могут быть полезны при лечении нейродегенеративных заболеваний и нейродегенерации, таких как деменция, в частности дегенеративная деменция (включая старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона и болезнь Крейцфельда-Якоба, болезнь двигательных нейронов); соединения также могут быть полезны для лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) и нейроинфламминга.

Соединения по изобретению также могут быть полезны для нейрозащиты и для лечения нейродегенерации после инсульта, остановки сердца, легочного шунтирования, травматического повреждения головного мозга, повреждения спинного мозга или тому подобного.

Соединения по изобретению также могут быть полезны при лечении шума в ушах и в качестве местных анестетиков.

Соединения по изобретению также можно использовать в сочетании с другими терапевтическими агентами. Таким образом, изобретение относится, в дополнительном аспекте, к комбинации, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемое производное вместе с дополнительным терапевтическим агентом.

В случае, если соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное используется в комбинации со вторым терапевтическим агентом, активным в отношении того же болезненного состояния, доза каждого соединения может отличаться от дозы в случае, если соединение используется отдельно. Подходящие дозы будут понятны специалистам в данной области техники. Понятно, что количество соединения по настоящему изобретению, необходимое для применения в лечении, будет варьироваться в зависимости от природы состояния, подлежащего лечению, возраста и состояния пациента, и в конечном итоге будет зависеть от усмотрения лечащего врача или ветеринара.

Вышеуказанные комбинации могут быть удобно представлены для использования в форме фармацевтической композиции, и, таким образом, фармацевтические композиции, содержащие комбинацию, как определено выше, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом, составляют дополнительный аспект настоящего изобретения. Отдельные компоненты таких комбинаций могут быть введены последовательно или одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических композициях с помощью любого удобного способа.

В случае, если введение является последовательным, либо соединение по настоящему изобретению, либо второе терапевтическое средство может быть введено первым. В случае, если введение является одновременным, комбинация может быть введена либо в одной, либо в другой фармацевтической композиции.

При объединении в одной и той же композиции следует понимать, что эти два соединения должны быть стабильными и совместимыми друг с другом, и другими компонентами композиции. При составлении отдельно они могут быть предоставлены в любой удобной композиции, обычно таким способом, который известен для таких соединений в данной области техники.

При использовании для лечения или профилактики боли, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать в сочетании с другими лекарственными средствами, которые, как указано, могут быть использованы для лечения или профилактики боли невропатического происхождения, включая невралгии, невриты и боль в спине, и воспалительную боль, включая остеоартрит, ревматоидный артрит, острую воспалительную боль, боль в спине и мигрень. Такие терапевтические агенты включают, например, ингибиторы COX-2 (циклооксигеназа-2), такие как целекоксиб, деракоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, COX-189 или 2-(4-этоксифенил)-3-(4-метансульфонилфенил)-пиразоло[1,5-b]пиридазин (WO 99/012930); ингибиторы 5-липоксигеназы; НПВП (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства), такие как диклофенак, индометацин, набуметон или ибупрофен; бисфосфонаты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов; DMARD (модифицирующие заболевание противоревматические лекарственные средства), такие как метотрексат; агонисты аденозинового рецептора A₁; блокаторы натриевых каналов, такие как ламотригин; модуляторы рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат), такие как антагонисты глициновых

рецепторов или мепантин; лиганды для $\alpha_2\delta$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов, такие как габапентин, прегабалин и солцира; трициклические антидепрессанты, такие как amitриптилин; нейрон-стабилизирующие противоэпилептические лекарственные средства; ингибиторы холинэстеразы, такие как галантамин; ингибиторы моноаминергического поглощения, такие как венлафаксин; опиоидные анальгетики; местные анестетики; агонисты 5HT₁, такие как триптаны, например, суматриптан, наратриптан, золмитриптан, элетриптан, фроватриптан, алмотриптан или ризатриптан; модуляторы никотинового ацетилхолинового (nACh) рецептора; модуляторы глутаматных рецепторов, например модуляторы подтипа NR2B; лиганды рецептора EP₄; лиганды рецептора EP₂; лиганды рецептора EP₃; агонисты EP₄ и агонисты EP₂; антагонисты EP₄; антагонисты EP₂ и антагонисты EP₃; лиганды каннабиноидного рецептора; лиганды брадикининового рецептора; лиганды ваниллоидного рецептора или транзиторного рецепторного потенциала (TRP); и лиганды пуринергического рецептора, включая антагонисты в P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ или P2X_{4/7}; открыватели каналов KCNQ/Kv7, такие как ретигабин; дополнительные ингибиторы COX-2 раскрыты в патентах США № 5474995, США 5633272, США 5466823, США 6310099 и США 6291523; и в WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 и WO 02/18374.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации со следующими агентами для лечения или профилактики психотических расстройств: i) антипсихотические средства; ii) лекарственные средства от экстрапирамидальных побочных эффектов, например, антихолинергические средства (такие как бензтропин, бипериден, проциклидин и тригексифенидил), антигистаминные средства (такие как дифенгидрамин) и дофаминергические средства (такие как амантадин); iii) антидепрессанты; iv) анксиолитики; и v) усилители когнитивных функций, например, ингибиторы холинэстеразы (такие как такрин, донепезил, ривастигмин и галантамин).

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации со следующими агентами для лечения или профилактики психотических расстройств: i) антипсихотические средства; ii) лекарственные средства от экстрапирамидальных побочных эффектов, например, антихолинергические средства (такие как бензтропин, бипериден, проциклидин и тригексифенидил), антигистаминные средства (такие как дифенгидрамин) и дофаминергические средства (такие как амантадин); iii) антидепрессанты; iv) анксиолитики; и v) усилители когнитивных функций, например, ингибиторы холинэстеразы (такие как такрин, донепезил, ривастигмин и галантамин).

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации с антидепрессантами для лечения или предотвращения депрессии, и расстройств настроения.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в сочетании со следующими агентами для лечения или профилактики биполярного расстройства: i) нормотимики; ii) антипсихотики; и iii) антидепрессанты.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации со

следующими агентами для лечения или предотвращения тревожных расстройств: i) анксиолитики; и ii) антидепрессанты.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в сочетании со следующими агентами для лечения никотиновой зависимости и уменьшения тяги к никотину: i) никотиновая заместительная терапия, например, сублингвальная композиция никотина бета-циклодекстрина и никотиновых пластырей; и ii) бупропион.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации со следующими агентами для лечения алкогольной зависимости и уменьшения тяги к алкоголю: i) антагонисты NMDA-рецепторов, например, акампросат; ii) агонисты ГАМК-рецептора, например, тетрабамат; и iii) антагонисты опиоидных рецепторов, например, налтрексон.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании со следующими агентами для улучшения симптомов отмены опиатов и снижения тяги к опиатам: i) агонист мю-опиоидных рецепторов/антагонист каппа-опиоидных рецепторов, например, бупренорфин; ii) антагонисты опиоидных рецепторов, например, налтрексон; и iii) сосудорасширяющие гипотензивные средства, например, лофексидин.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании со следующими агентами для лечения или профилактики нарушений сна: i) бензодиазепины, например, темазепам, лорметазепам, эстазолам и триазолам; ii) небензодиазепиновые снотворные средства, например, золпидем, зопиклон, залеплон и индиплон; iii) барбитураты, например, апробарбитал, бутабарбитал, пентобарбитал, секобарбит и фенобарбитал; iv) антидепрессанты; v) другие снотворные средства, например, хлоралгидрат и хлорметиазол.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании со следующими агентами для лечения анорексии: i) стимуляторы аппетита, например, ципрогептидин; ii) антидепрессанты; iii) антипсихотики; iv) цинк; и v) предменструальные агенты, например, пиридоксин и прогестероны.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в сочетании со следующими агентами для лечения или профилактики булимии: i) антидепрессанты; ii) антагонисты опиоидных рецепторов; iii) противорвотные средства, например, ондансетрон; iv) антагонисты рецептора тестостерона, например, флутамид; v) нормотимики; vi) цинк; и vii) предменструальные агенты.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в сочетании со следующими агентами для лечения или профилактики аутизма: i) антипсихотики; ii) антидепрессанты; iii) анксиолитики; и iv) стимуляторы, например, метилфенидат, составы амфетамина и пемолин.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации со следующими агентами для лечения или профилактики СДВГ: i) стимуляторы, например, метилфенидат, составы амфетамина и пемолин; и ii) нестимуляторы, например, ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (такие как атомoksetин), агонисты альфа-2-

адренорецепторов (такие как клонидин), антидепрессанты, ингибиторы модафинила и холинэстеразы (такие как галантамин и донезепил).

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в сочетании со следующими агентами для лечения расстройств личности: i) антипсихотические средства; ii) антидепрессанты; iii) нормотимики; и iv) анксиолитики.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в сочетании со следующими агентами для лечения или предотвращения половой дисфункции у мужчин: i) ингибиторы фосфодиэстеразы V, например, варденафил и силденафил; ii) агонисты дофамина/ингибиторы переносчика дофамина, например, апоморфин и бупроприон; iii) антагонисты альфа-адренорецепторов, например, фентоламин; iv) агонисты простагландина, например, алпростадил; v) агонисты тестостерона, такие как тестостерон; vi) ингибиторы переносчика серотонина, например, ингибиторы обратного захвата серотонина; v) ингибиторы переносчика норадреналина, например, ребоксетин и vii) агонисты 5-HT_{1A}, например, флибансерин.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с теми же агентами, которые указаны для мужской половой дисфункции, для лечения или предотвращения половой дисфункции у женщин, и, кроме того, агонистом эстрогена, таким как эстрадиол.

Антипсихотические лекарственные средства включают: Типичные антипсихотические средства (например, хлорпромазин, тиоридазин, мезоридазин, флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, трифлуперазин, тиотиксин, галоперидол, молиндон и локсапин); и атипичные антипсихотические средства (например, клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, zipразидон и амисульприд).

Антидепрессанты включают ингибиторы обратного захвата серотонина (такие как циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин и сертралин); двойные ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина (такие как венлафаксин, дулоксетин и милнаципран); ингибиторы обратного захвата норадреналина (такие как ребоксетин); трициклические антидепрессанты (такие как amitриптилин, кломипрамин, имипрамин, мапротилин, нортриптилин и тримипрамин); ингибиторы моноаминоксидазы (такие как изокарбоксазид, моклобемид, фенелзин и транилципромин); и другие (такие как бупропион, миансерин, мirtазапин, нефазодон и тразодон).

Нормотимические лекарственные средства включают литий, вальпроат натрия/вальпроевую кислоту/дивальпроекс, карбамазепин, ламотриджин, габапентин, топирамат и тиагабин.

Анксиолитики включают бензодиазепины, такие как алпразолам и лоразепам.

Понятно, что ссылки в данном документе на «лечение» распространяются на профилактику, предотвращение рецидивов и подавление, или улучшение симптомов (слабых, умеренных или тяжелых), а также на лечение установленных состояний.

Соединение по настоящему изобретению может быть введено в виде чистого химического вещества, но активный ингредиент предпочтительно представлен в виде

фармацевтической композиции.

Согласно еще одному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемым носителем(ями), разбавителем(ями) и/или вспомогательным веществом(ами). Носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество должны быть «приемлемыми» в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами композиции и не вредны для их реципиента.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в обычных лекарственных формах, полученных путем объединения соединения по настоящему изобретению со стандартными фармацевтическими носителями или разбавителями в соответствии с обычными процедурами, хорошо известными в данной области техники. Эти процедуры могут включать смешивание, гранулирование и прессование, или растворение ингредиентов в зависимости от желаемого состава.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены для введения любым путем и включают составы в форме, адаптированной для перорального, местного или парентерального введения млекопитающим, включая людей.

Композиции могут быть в форме таблеток, капсул, порошков, гранул, пастилок, кремов или жидких препаратов, таких как пероральные или стерильные парентеральные растворы или суспензии.

Композиции для местного применения по настоящему изобретению могут быть представлены, например, в виде мазей, кремов или лосьонов, глазных мазей и глазных, или ушных капель, пропитанных повязок и аэрозолей, и могут содержать подходящие обычные добавки, такие как консерванты, растворители, способствующие проникновению лекарственного средства, и смягчающие средства в мазях и кремах.

Композиции могут также содержать совместимые общепринятые носители, такие как основы для кремов или мазей, и этанол или олеиловый спирт для лосьонов. Такие носители могут присутствовать в количестве от около 1% до около 98% композиции. Чаще всего они будут составлять около 80% композиции.

Таблетки и капсулы для перорального введения могут быть в форме представления стандартной дозы и могут содержать обычные вспомогательные вещества, такие как связующие агенты, например сироп, камедь, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, например лактоза, сахар, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; смазывающие вещества для таблетирования, например, стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль или диоксид кремния; дезинтегранты, например, картофельный крахмал; или приемлемые смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты оболочкой в соответствии со способами, хорошо известными в обычной фармацевтической практике. Жидкие пероральные составы могут быть в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут быть представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед использованием.

Такие жидкие составы могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например, сорбит, метилцеллюлозу, сироп глюкозы, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия или гидрированные пищевые жиры, эмульгирующие агенты, например, лецитин, сорбитанмоноолеат или камедь; неводные носители (которые могут включать пищевые масла), например миндальное масло, масляные сложные эфиры, такие как глицерин, пропиленгликоль или этиловый спирт; консерванты, например, метил или пропил п-гидроксibenзоат, или сорбиновая кислота, и, если желательно, обычные ароматизаторы или красители.

Суппозитории будут содержать обычные основы для суппозитория, например, какао-масло или другой глицерид.

Для парентерального введения жидкие стандартные лекарственные формы получают с использованием соединения и стерильного носителя, причем предпочтительным носителем является вода. Соединение, в зависимости от используемого носителя и концентрации, может быть суспендировано или растворено в носителе. При приготовлении растворов соединение может быть растворено в воде для инъекций и стерилизовано фильтрацией перед заполнением в подходящий флакон или ампулу, и герметизировано.

Преимущественно, такие агенты, как местные анестетики, консерванты и буферные агенты, могут быть растворены в носителе. Для повышения стабильности композиция может быть заморожена после наполнения во флакон, а вода удалена под вакуумом. Сухой лиофилизированный порошок затем герметично закрывают во флаконе, при этом может предоставляться сопутствующий флакон с водой для инъекций для восстановления жидкости перед использованием. Парентеральные суспензии получают по существу таким же образом, за исключением того, что соединение суспендируют в носителе вместо растворения, а стерилизацию осуществляют с помощью фильтрации. Соединение может быть стерилизовано путем воздействия этиленоксида перед суспендированием в стерильном носителе. Преимущественно, поверхностно-активное вещество или смачивающий агент включены в композицию для облегчения равномерного распределения соединения.

Композиции могут содержать от 0,1% по массе, например, от 10 до 60% по массе, активного вещества в зависимости от способа введения. В случае, если композиции содержат дозированные единицы, каждая единица будет, например, содержать от 5 до 1000 мг активного ингредиента. Дозировка, применяемая для лечения взрослого человека, может варьироваться от 10 до 3000 мг в день в зависимости от пути и частоты введения. Для перорального введения типовая доза может находиться в диапазоне от 50 до 1500 мг в день, например, от 120 до 1000 мг в день.

Для специалиста в данной области техники будет понятно, что оптимальное количество и интервал между отдельными дозами соединения по настоящему изобретению будут определяться природой и тяжестью состояния, которое поддается лечению, формой,

путем и местом введения, и конкретным млекопитающим, которое подвергается лечению, и то, что такие оптимальные условия могут быть определены обычными способами. Специалистам в данной области техники также должно быть понятно, что специалисты в данной области техники могут определить оптимальный курс лечения, то есть количество доз соединения по настоящему изобретению, вводимых в сутки в течение определенного количества дней с использованием обычных тестов определения курса лечения.

Все публикации, включая, но не ограничиваясь ими, патенты и патентные заявки, процитированные в настоящем описании, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация была специально и индивидуально указана для включения в качестве ссылки в данный документ, как если бы она была полностью изложена.

Следует понимать, что настоящее изобретение включает следующие дополнительные аспекты. Варианты осуществления, описанные для первого аспекта, аналогичным образом применимы к этим дополнительным аспектам. Описанные выше заболевания и состояния распространяются, в случае необходимости, на следующие дополнительные аспекты:

Соединение по настоящему изобретению для применения в лечении или профилактике заболевания или состояния, опосредованного модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов.

Способ лечения или профилактики заболевания, или состояния, опосредованного модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов у млекопитающего, включающий введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, или состояния, опосредованного модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов.

Применение соединения по настоящему изобретению для лечения или предотвращения заболевания, или состояния, опосредованного модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов.

Экспериментальная часть

Общие положения

Протонный ЯМР

Спектры ^1H ЯМР измеряли с использованием спектрометра JEOL ECX 400 МГц, снабженного автосамплером. Образцы растворяли в подходящем дейтерированном растворителе для анализа. Данные были получены с использованием программного обеспечения Delta NMR Processing and Control Software версии 4.3.

Порошковый рентгеноструктурный анализ (nPCA)

Порошковые рентгеновские дифрактограммы получали на дифрактометре PANalytical с использованием $\text{Cu K}\alpha$ -излучения (45 кВ, 40 мА), θ - θ гониометра, фокусирующего зеркала, щели расходимости (1/2"), щели Соллера как на падающем, так и на расходящемся пучке (4 мм) и детектор PIXcel. Для сбора данных использовалось

программное обеспечение X'Pert Data Collector, версия 2.2f, а данные были представлены с использованием X'Pert Data Viewer, версия 1.2d.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы получали в условиях окружающей среды на стадии получения образца из фольги (полиимид - каптон, толщина пленки 12,7 мкм) в условиях окружающей среды с использованием PANalytical X'Pert PRO. Диапазон сбора данных составлял $2,994-35^{\circ}2\theta$ со скоростью непрерывного сканирования $0.202004^{\circ}\text{с}^{-1}$.

Параметры рентгеновской дифракции монокристалла:

Монокристаллический анализ проводили с использованием дифрактометра Bruker APEX-II CCD (173K). Образцы устанавливали на нейлоновой петле с паратоновым маслом для сбора данных с использованием источника излучения MoK α . Используя программу Olex2 (Dolomanov et al., 2009), структура была решена с помощью программы решения структуры ShelXS (Sheldrick, 2008), используя метод решения Direct Methods. Модель была уточнена в версии 2014/6 XL (Sheldrick, 2008) с использованием минимизации методом наименьших квадратов.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Данные ДСК собирали на PerkinElmer Pyris 6000 DSC, снабженном держателем образца на 45 позиций. Прибор был проверен для калибровки по энергии и температуре с использованием сертифицированного индия. Предварительно определенное количество образца, 0,5-3,0 мг, помещали в алюминиевый поддон с игольчатым отверстием и нагревали при $20^{\circ}\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$ от 30 до 300°C или более высокой температуре, если требуется. Над образцом поддерживалась продувка сухим азотом при $20\text{ мл}\cdot\text{мин}^{-1}$. Управление прибором, сбор и анализ данных выполнялись с помощью Pyris Software v11.1.1, пересмотренная версия H.

Термогравиметрический анализ (ТГА)

Данные ТГА собирали на PerkinElmer Pyris 1 TGA, оборудованном 20-позиционным автоматическим пробоотборником. Прибор был откалиброван с использованием сертифицированного веса и сертифицированных алюмеля и Perkalloy для температуры. Предварительно определенное количество образца, 1-5 мг, загружали в предварительно тарированный алюминиевый тигель и нагревали при $20^{\circ}\text{C}\cdot\text{мин}^{-1}$ от температуры окружающей среды до 400°C . Над образцом поддерживалась продувка азотом при $20\text{ мл}\cdot\text{мин}^{-1}$. Управление прибором, сбор и анализ данных выполнялись с помощью Pyris Software v11.1.1, пересмотренная версия H.

Растворимость

Образцы каждой соли уравнивали (магнитное перемешивание) при постоянной температуре 20°C в объеме 1,2 мл деионизированной воды в течение 24 часов. Твердые вещества отделяли с помощью фильтрования для получения прозрачных растворов, которые анализировали на содержание АФИ с помощью ВЭЖХ в сравнении с известным стандартом свободного основания (типичное разбавление в 50 раз с использованием деионизированной воды для солей-кандидатов для получения рабочей концентрации в

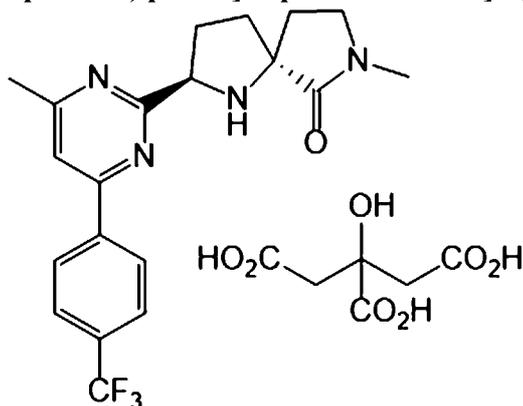
соответствии со стандартом при 0,5 мг/мл). Твердые вещества сушили при 50 °С и повторно анализировали с помощью ПРСА с целью подтвердить сохранение формы - сохраняли форму и мезилат, и цитрат.

Примеры

Настоящее изобретение иллюстрируется примерами, описанными ниже.

Пример 1

Соль лимонной кислоты (цитрат) (2R,5S)-7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E1)



К раствору (2R, 5S)-7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (который может быть получен в соответствии с процедурой, описанной в примере 1 публикации WO 2013/175205) (4,45 г, 0,0114 моль), растворенному в абсолютном этаноле (66,82 мл, 15 об.) при 45°С добавляли раствор лимонной кислоты в этаноле (1 М, 1,05 экв., 12 мл) в течение 2-3 минут. Раствор выдерживали при 45 °С в течение 1 часа. Через 30 минут добавляли затравочное количество цитрата (0,1 масс.%) и смеси давали остыть в течение приблизительно 2 часов и выдерживали в течение 18 часов при температуре окружающей среды (приблизительно 10-15 °С). Было отмечено, что после образования соль представляла собой очень густую суспензию (белого цвета), которая требовала мобилизации с помощью 20 мл дополнительного количества этанола и дополнительного периода образования в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Фильтрацию проводили в вакууме, а колбу и остаток на фильтре промывали 15 мл этанола. Затем обезвоженный остаток на фильтре сушили в вакуумной печи при 50 °С, получая 6,0 г кристаллического белого твердого вещества (выход 91%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ_H 1,90-2,05 (2H, м), 2,10-2,20 (2H, м), 2,20-2,30 (1H, м), ~ 2,50 (1H, м, частично замаскировано растворителем), 2,55-2,68 (4H, м), 2,56 (3H, с), 2,79 (3H, с), 3,28-3,40 (2H, м), 4,79 (1H, т, J=8,0 Гц), 7,92 (2H, d, J=8,4 Гц), 8,03 (1H, с), 8,45 (2H, д, J=8,8 Гц) м.д. (данные об обмене не сообщаются).

Характеристика примера 1

Порошковая дифрактограмма для примера 1 представлена на фиг. 1, ДСК/ТГА для примера 1 представлены на фиг. 2. Цитрат примера 1 продемонстрировал следующие характеристики:

1 начало эндотермы: 171,82 °С

Максимум пика: 174,55 °С

Наблюдалось окончание эндотермы основной эндотермы.

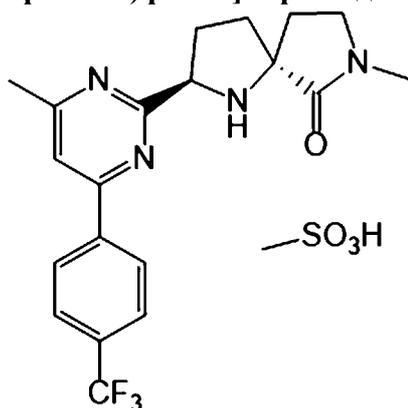
Снижения массы не наблюдалось до тех пор, пока не было достигнуто приблизительно 168 °С. Снижение массы начиналось с начала основной эндотермы и совпало с окончанием эндотермы основной эндотермы, что указывало на то, что это тепловое событие было началом разложения соединения и потери лимонной кислоты. Тепловые события > 220°С были вызваны разложением соединения.

Данные ПРСА на фиг. 1 продемонстрировали, что при различных экстремумах влажности демонстрируется стабильная кристаллическая форма цитрата примера 1 без тенденции к образованию гидратов. Это подтверждается данными ДСК и ТГА на фиг. 2, которые показывают четкие переходы и никаких доказательств существования сольватов.

Водорастворимость цитрата (Пример 1) = 22 мг/мл (25°С).

Пример 2

Соль метансульфонокислоты (мезилат) (2R,5S)-7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E2)



К раствору (2R,5S)-7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (который может быть приготовлен в соответствии с процедурой, описанной в примере 1 WO 2013/175205) (4,45 г, 0,0114 моль), растворенному в абсолютном этаноле (66,82 мл, 15 об.) при 45 °С, добавляли раствор метансульфоновой кислоты в этаноле (1 М, 1,05 экв. 12 мл) в течение 2-3 минут. Раствор выдерживали при 45 °С в течение 1 часа. После 10 минут, было отмечено зародышеобразование и постепенная кристаллизация с получением густой смеси. Добавляли дополнительное количество этанола (10 мл) для мобилизации суспензии, которой затем давали остыть в течение приблизительно 2 часов и выдерживали в течение 18 часов при температуре окружающей среды (приблизительно 10-15 °С). Было отмечено, что после образования соль представляла собой тонкую подвижную суспензию (белого цвета), которую фильтровали в вакууме, а колбу и остаток на фильтре промывали 15 мл этанола. Затем остаток на фильтре сушили в вакуумной печи при 50 °С, получая 4,0 г кристаллического белого твердого вещества (выход 72%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-D₆): δ_H 2,1-2,45 (4H, м), 2,27 (3H, с), 2,50-2,75 (2H, м), 2,61

(3H, c), 2,86 (3H, c), 3,35-3,50 (2H, m), 5,20 (1H, t, J=8 Гц), 7,96 (2H, d, J=8,8 Гц), 8,17 (1H, c), 8,51 (2H, d, J=8,4 Гц), 9,45 (1H, уш), 10,16 (1H, уш) м.д.

Характеристика примера 2

Порошковая дифрактограмма для примера 2 представлена на фиг. 3, и ДСК/ТГА для примера 2 представлены на фиг. 4. Термограмма ДСК метансульфоната (мезилата) (Пример 2) показала следующие характеристики/

Одно явное начало эндотермы: 247,34 °С

Максимум пика: 250,34 °С

Термограмма ТГА не показала снижения массы до достижения температуры около 250 °С. Снижение массы началось с началом основной эндотермы и указало, что это тепловое событие было началом разложения соединения. Нет никаких данных о захваченных растворителях или воде.

Данные рРСА на фиг. 3 продемонстрировали, что при различных экстремумах влажности демонстрируется стабильная кристаллическая форма мезилата примера 2 без тенденции к образованию гидратов. Это подтверждается данными ДСК и ТГА на фиг. 4, которые показывают четкие переходы и никаких доказательств существования сольватов.

Растворимость мезилата в воде (Пример 2) = 65 мг/мл (25°С).

Пример 3

Получение монокристаллов гидросульфата (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-6-она: 25,0 мг гидросульфата (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-6-она добавляли во флакон объемом 4 мл. Добавляли 1000 мл безводного EtOH и образец фильтровали. По каплям добавляли безводные изомеры гексана до тех пор, пока раствор не достиг точки осаждения. Флакон закрывали и оставляли в покое на 24 часа, после чего наблюдалось образование монокристаллов. Образец был отправлен на монокристаллический анализ и подтвержден как безводная форма гидросульфата (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-6-она (Фиг. 5A-5B).

Пример 4

Получение свободного основания (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-6-она: 8,00 г гидросульфата (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-диазаспиро[4.4]нонан-6-она (JM Lot R-2017-4323 D 301) добавляли в колбу Эрленмейера на 1 л, суспендировали и энергично перемешивали в 400 мл ТГФ. Добавляли 20% K₂CO₃ (250 мл) и растворяли. Смесь переносили в 1 л разделительную воронку. Добавляли 100 мл EtOAc и водно-органические слои разделяли. Водный слой повторно экстрагировали с помощью 50 мл EtOAc, и объединенные органические вещества повторно экстрагировали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и водой (100 мл). Из-за довольно плохого разделения, для сушки раствора требовалось значительное количество MgSO₄. Раствор упаривали с помощью роторного вакуумного испарителя (45

°С) до ~ 50 мл, переносили в круглодонную колбу объемом 100 мл, упаривали до ~10 мл, переносили в сцинтилляционный флакон на 20 мл и продолжали упаривать до получения густого масла. Масло оставляли на роторном вакуумном испарителе еще на час, после чего получали «влажное» твердое вещество. Разрыхленные твердые вещества на дне флакона оставляли на роторном вакуумном испарителе в течение 1 часа без нагревания для получения массивного твердого вещества. Содержимое переносили в ступку с пестиком, измельчали в порошок и мелкие гранулы, помещали обратно в сцинтилляционный флакон на 20 мл и оставляли на роторном вакуумном испарителе на ночь для получения сухого твердого вещества (5,1 г). Порошковая рентгеновская дифрактограмма свободного основания (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она показана на фиг. 6.

Пример 5

Получение сахарината (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она: 199,7 мг свободного основания (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (0,5115 ммоль) растворяли в 4,2 мл 2-Ме-ТГФ. 98,1 мг сахараина (0,5106 ммоль) растворяли в 4,2 мл 2-Ме-ТГФ. К свободному основанию добавляли сахарин, и через 15 секунд смесь начинала осаждаться и затвердевать. Добавляли 10 мл 2-Ме-ТГФ и перемешивали при максимальных оборотах в минуту, чтобы получить густую белую суспензию в течение 10 минут. Суспензию фильтровали, сушили на воздухе в вакууме на фильтре в течение 10 мин, затем сушили в токе азота в течение 30 мин, в результате чего получали 215 мг белого твердого продукта. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для сахарината (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она показана на фиг. 7.

Пример 6

Получение оксалата (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она: 403 мг свободного основания (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она растворяли в 4,03 мл EtOH. 1,000 мл этого раствора добавляли во флакон объемом 4 мл. 23,8 мг щавелевой кислоты растворяли в 1,000 мл EtOH и по каплям добавляли к перемешиваемому свободному основанию (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она. Через 5 минут образовывался белый осадок и к суспензии добавляли 2,000 мл EtOH для способствования перемешиванию. Полученную суспензию перемешивали в течение ночи. На следующий день суспензию фильтровали и сушили на стеклянном фильтре в вакууме в течение 10 минут, получая 106 мг белого твердого вещества. Порошковая рентгеновская дифрактограмма оксалата (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она показана на фиг. 8.

Пример 7

Данные по структуре монокристалла и параметры уточнения для гидросульфата (2R,5S)-7-метил-2-(4-метил-6-(4-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)-1,7-диазааспириро[4.4]нонан-6-она приведены в Таблице 1.

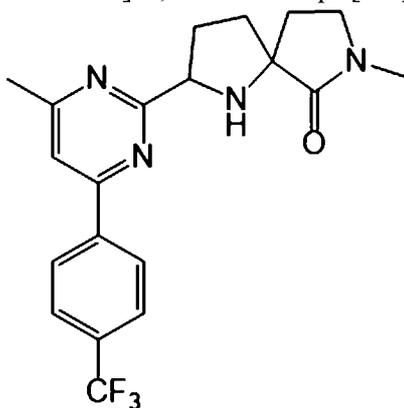
Таблица 1.

Эмпирическая формула	C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₅ S
<i>M</i> /г·моль ⁻¹	448,48
<i>T</i> /К	173(2)
Цвет	Бесцветный
Кристаллическая система	моноклинная
Пространственная группа	C2
<i>a</i> /Å	24,8814(11)
<i>b</i> /Å	7,0450(2)
<i>c</i> /Å	14,1375(6)
β /°	119,032(3)
<i>V</i> /Å ³	2166,77(16)
<i>Z</i> / <i>Z'</i>	4/1
Дк/г см ⁻³	1,497
мк/мм ⁻¹	1,936
Размер кристалла/мм	0.34×0.06×0.02
Собранных рефлексов	8294
R(int)	0,0626
Данные/ограниченные/чисто уточняемых параметров	2760/1/309
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 (<i>I</i>)]	0,560
wR ₂ (все данные)	0,1226
Наибольший пик, отверстие/е Å ⁻³	0,363, -0,264

Наиболее заметные дифракционные пики пРСА были (2θ): 7,8±0,2°, 8,1±0,2°, 12,6±0,2°, 14,3±0,2°, 16,5±0,2°, 18,5±0,2°, 19,6±0,2°, 24,8±0,2° и 25,3±0,2°.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

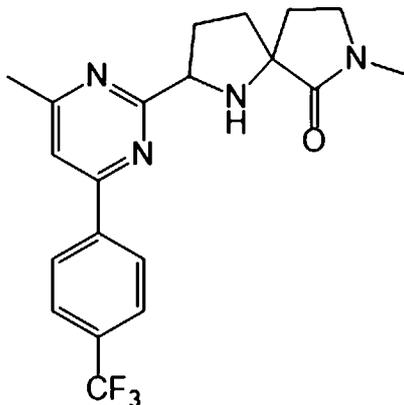
1. Фармацевтически приемлемая соль 7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она:



(I)

в которой указанная фармацевтически приемлемая соль выбрана из соли лимонной кислоты (цитрата), соли метансульфоновой кислоты (мезилата), соли серной кислоты (гидросульфата), соли сахарина (сахарината) и соли щавелевой кислоты (оксалата).

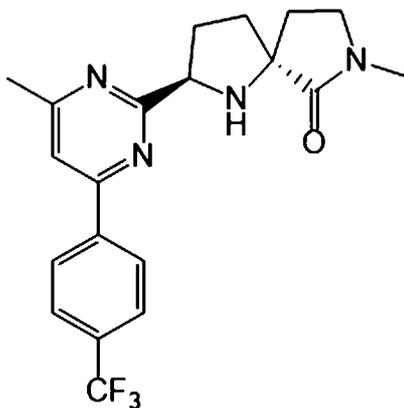
2. Фармацевтически приемлемая соль по п. 1, в которой фармацевтически приемлемая соль 7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она:



(I)

где указанная фармацевтически приемлемая соль выбрана из соли лимонной кислоты (цитрата) и соли метансульфоновой кислоты (мезилата).

3. Фармацевтически приемлемая соль по п. 1, в которой соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



(Ia).

4. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-3, которое представляет собой соль лимонной кислоты (цитрат) (2R,5S)-7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E1).

5. Соединение по п. 4, в котором соединение находится в кристаллической форме.

6. Кристаллическое соединение по п. 5, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками при значениях 2θ $15,2\pm 0,2^\circ$, $23,7\pm 0,2^\circ$ и $24,8\pm 0,2^\circ$.

7. Кристаллическое соединение по п. 5, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками при значениях 2θ $12,0\pm 0,2^\circ$, $15,2\pm 0,2^\circ$, $15,7\pm 0,2^\circ$, $21,7\pm 0,2^\circ$, $23,7\pm 0,2^\circ$ и $24,8\pm 0,2^\circ$.

8. Кристаллическое соединение по п. 7, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 1.

9. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-3, которое представляет собой соль метансульфоновой кислоты (мезилат) (2R,5S)-7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E2).

10. Соединение по п. 9, в котором соединение находится в кристаллической форме.

11. Кристаллическое соединение по п. 10, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками при значениях 2θ $17,9\pm 0,2^\circ$, $24,5\pm 0,2^\circ$ и $26,3\pm 0,2^\circ$.

12. Кристаллическое соединение по п. 10, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками при значениях 2θ $15,8\pm 0,2^\circ$, $17,9\pm 0,2^\circ$, $19,1\pm 0,2^\circ$, $24,5\pm 0,2^\circ$, $25,1\pm 0,2^\circ$ и $26,3\pm 0,2^\circ$.

13. Кристаллическое соединение по п. 12, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 3.

14. Соединение формулы (I) по п. 1 или 3, которое представляет собой соль серной кислоты (гидросульфат) (2R,5S)-7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E3).

15. Соединение по п. 14, в котором соединение находится в кристаллической форме.

16. Кристаллическое соединение по п. 15, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками при четырех или более значениях 2θ , выбранных из $8,1\pm 0,2^\circ$, $12,6\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $16,5\pm 0,2^\circ$, $18,5\pm 0,2^\circ$ и $24,8\pm 0,2^\circ$.

17. Кристаллическое соединение по п. 15, имеющее порошковую рентгеновскую

дифрактограмму с пиками при пяти или более значениях 2θ , выбранных из $7,8\pm 0,2^\circ$, $8,1\pm 0,2^\circ$, $12,6\pm 0,2^\circ$, $14,3\pm 0,2^\circ$, $16,5\pm 0,2^\circ$, $18,5\pm 0,2^\circ$, $19,6\pm 0,2^\circ$, $24,8\pm 0,2^\circ$ и $25,3\pm 0,2^\circ$.

18. Кристаллическое соединение по п. 17, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 5В.

19. Соединение формулы (I) по п. 1 или 3, которое представляет собой свободное основание (2R,5S)-7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E4).

20. Соединение по п. 19, в котором соединение находится в кристаллической форме.

21. Кристаллическое соединение по п. 20, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками при значениях 2θ $4,1\pm 0,2^\circ$, $17,0\pm 0,2^\circ$ и $22,5\pm 0,2^\circ$.

22. Кристаллическое соединение по п. 20, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками при значениях 2θ $4,1\pm 0,2^\circ$, $12,5\pm 0,2^\circ$, $14,9\pm 0,2^\circ$, $17,0\pm 0,2^\circ$, $20,8\pm 0,2^\circ$ и $22,5\pm 0,2^\circ$.

23. Кристаллическое соединение по п. 22, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 6.

24. Соединение формулы (I) по п. 1 или п. 3, которое представляет собой соль сахарина (сахаринат) (2R,5S)-7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E5).

25. Соединение по п. 24, в котором соединение находится в кристаллической форме.

26. Кристаллическое соединение по п. 25, имеющее значения 2θ $6,4\pm 0,2^\circ$, $12,8\pm 0,2^\circ$ и $15,4\pm 0,2^\circ$.

27. Кристаллическое соединение по п. 25, имеющее значения 2θ $6,4\pm 0,2^\circ$, $7,7\pm 0,2^\circ$, $12,8\pm 0,2^\circ$, $15,4\pm 0,2^\circ$, $19,8\pm 0,2^\circ$ и $26,3\pm 0,2^\circ$.

28. Кристаллическое соединение по п. 27, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 7.

29. Соединение формулы (I) по п. 1 или 3, которое представляет собой соль щавелевой кислоты (оксалат) (2R,5S)-7-метил-2-[4-метил-6-[4-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-ил]-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-6-она (E6).

30. Соединение по п. 29, в котором соединение находится в кристаллической форме.

31. Кристаллическое соединение по п. 30, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками при значениях 2θ $7,9\pm 0,2^\circ$, $16,0\pm 0,2^\circ$ и $16,7\pm 0,2^\circ$.

32. Кристаллическое соединение по п. 30, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками при значениях 2θ $7,9\pm 0,2^\circ$, $14,8\pm 0,2^\circ$, $16,0\pm 0,2^\circ$, $16,7\pm 0,2^\circ$, $17,8\pm 0,2^\circ$, $24,3\pm 0,2^\circ$ и $26,4\pm 0,2^\circ$.

33. Кристаллическое соединение по п. 32, имеющее порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по существу соответствующую продемонстрированной на фиг. 8.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по определению в любом из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемую соль с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями и/или вспомогательными веществами.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по определению в любом из пп. 1-33 и один или более фармацевтически приемлемые носители, разбавители и/или вспомогательные вещества.

36. Соединение формулы (I) по определению в любом из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

37. Соединение формулы (I) по определению в любом из пп. 1-33 для применения в терапии.

38. Соединение формулы (I) по определению в любом из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания или состояния, опосредованного модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов.

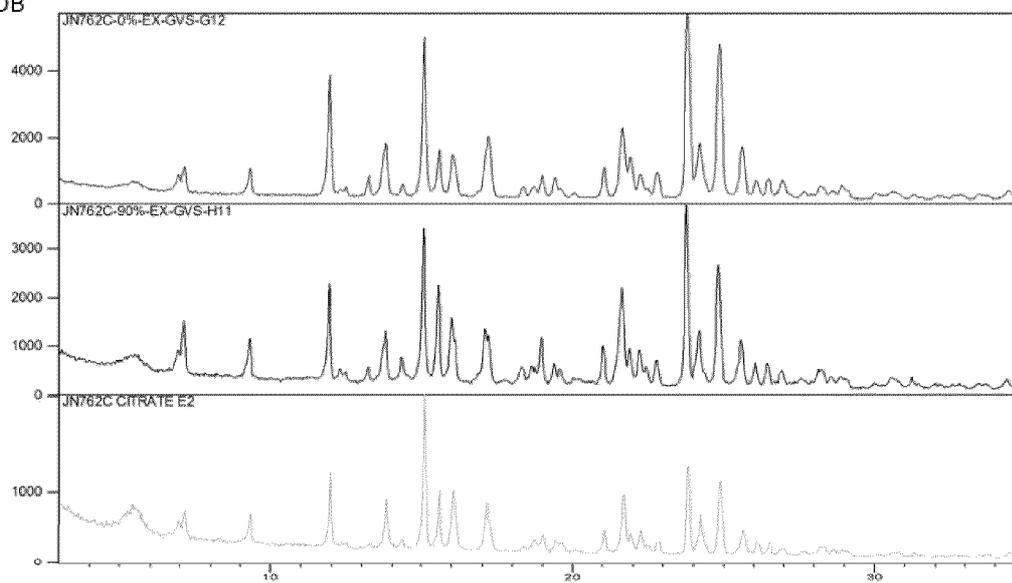
39. Соединение формулы (I) по определению в любом из пп. 1-33 для применения при лечении заболевания или состояния, опосредованного модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов.

40. Применение соединения формулы (I) по определению в любом из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов.

41. Применение соединения формулы (I) по определению в любом из пп. 1-33 при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного модуляцией потенциалзависимых натриевых каналов.

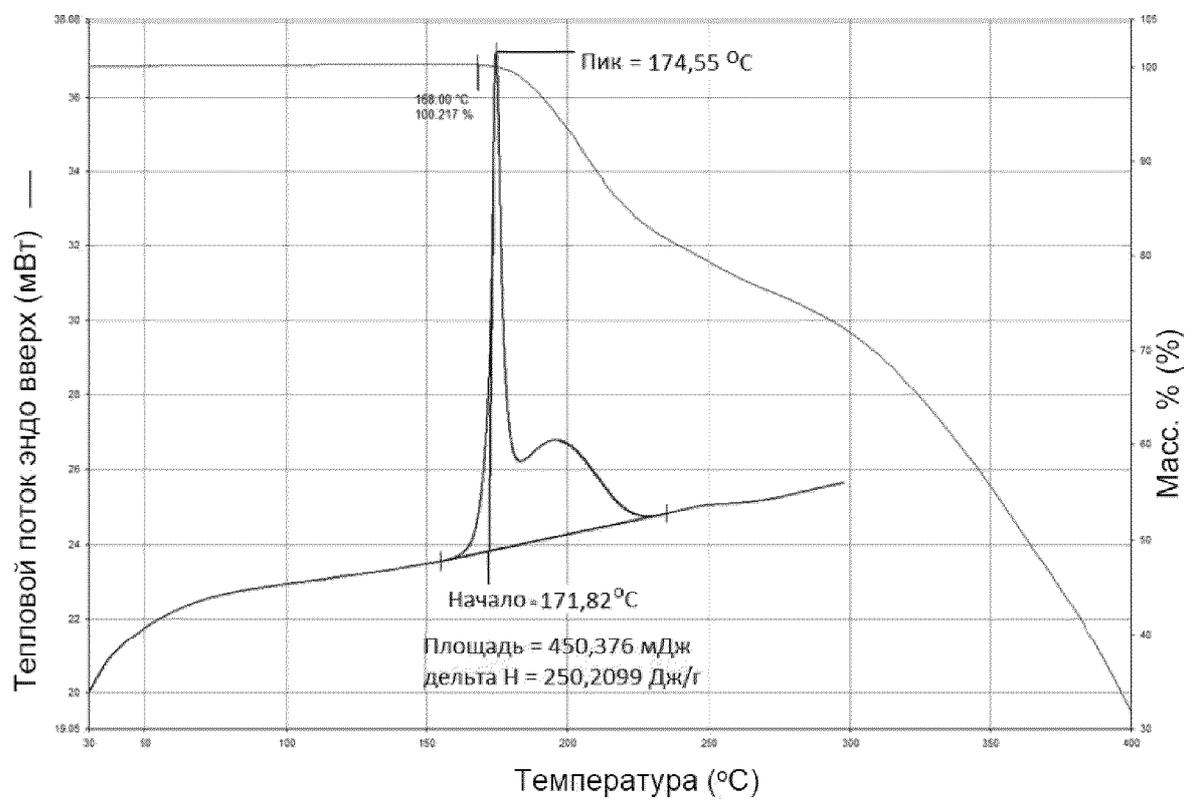
По доверенности

Одиночных
импульсов



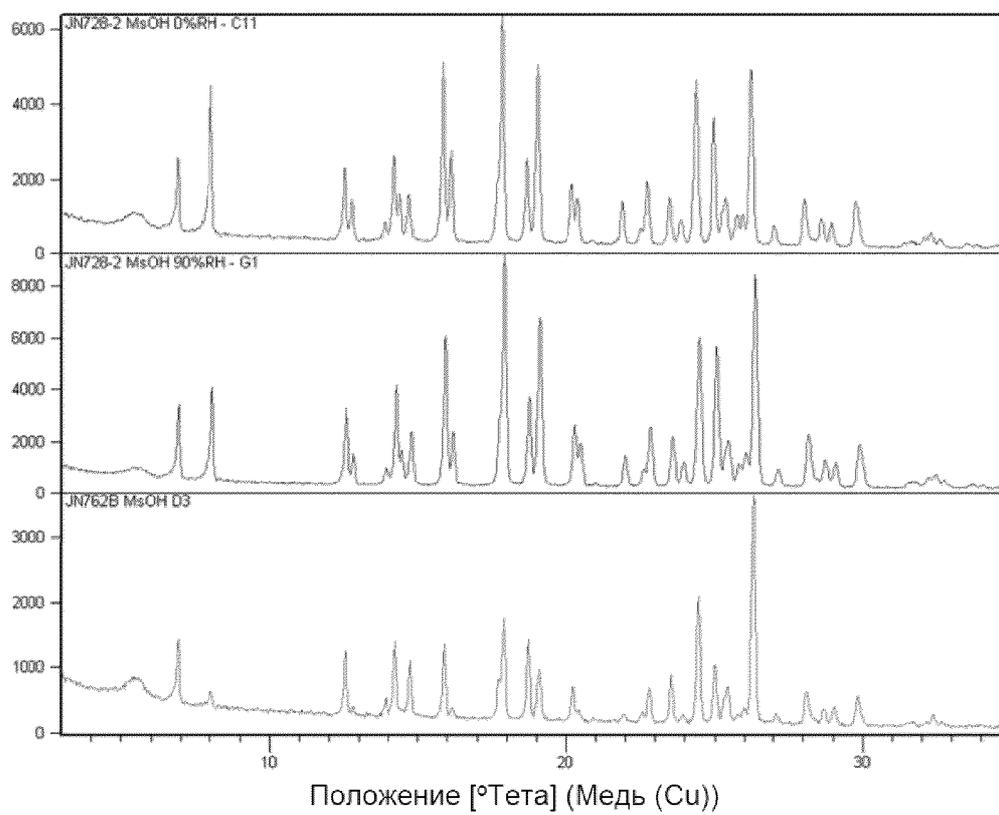
Положение [°Тета] (Медь (Cu))

Фиг.1

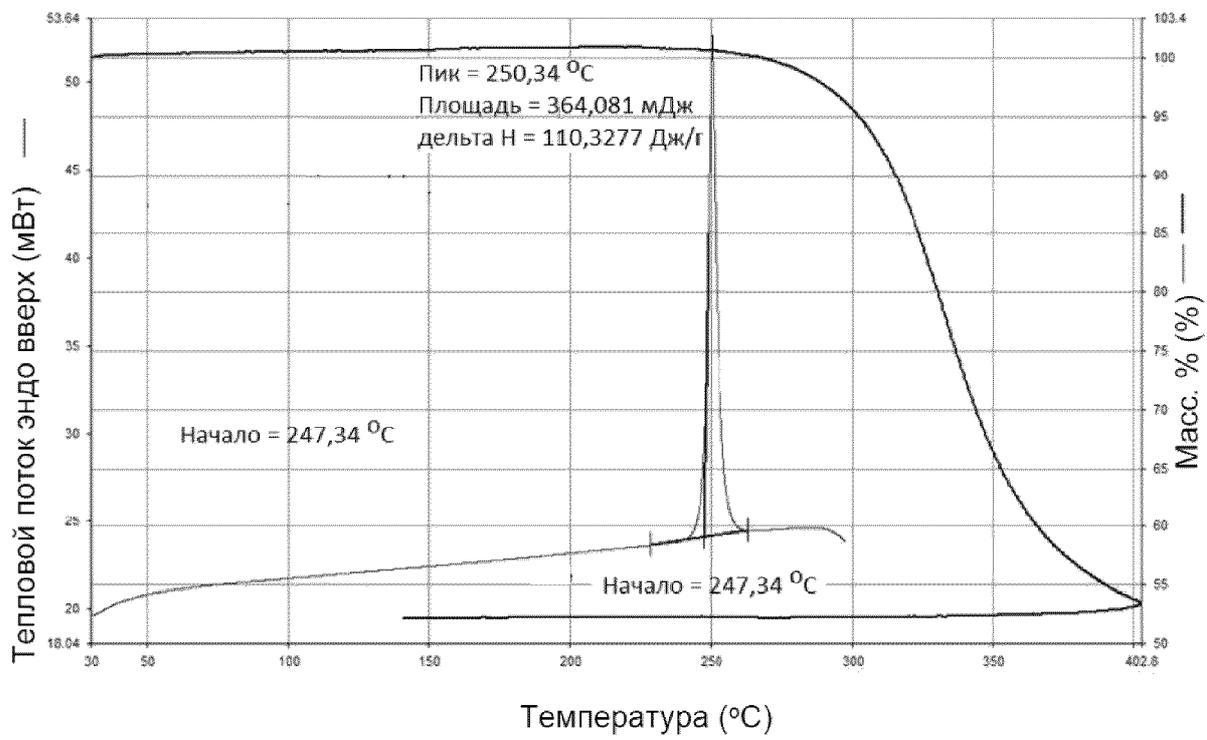


Фиг.2

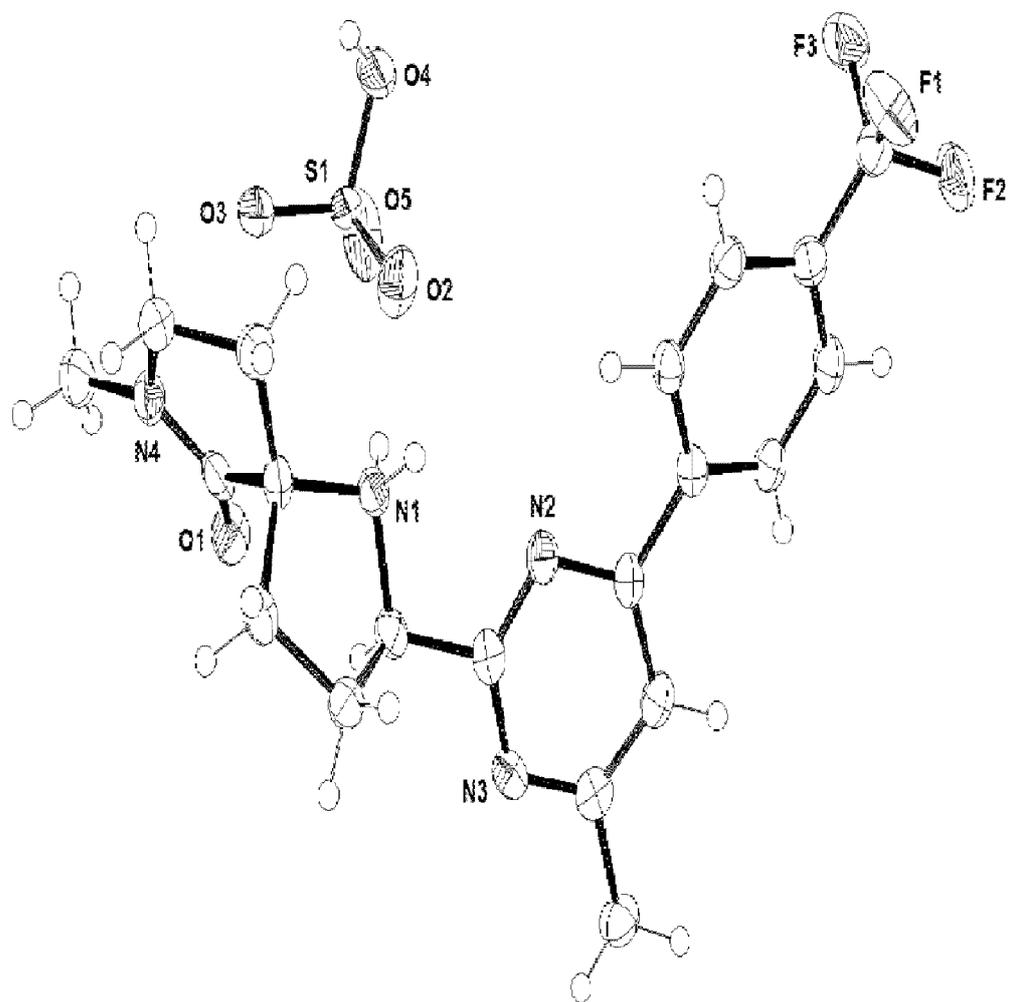
Одиночных
импульсов



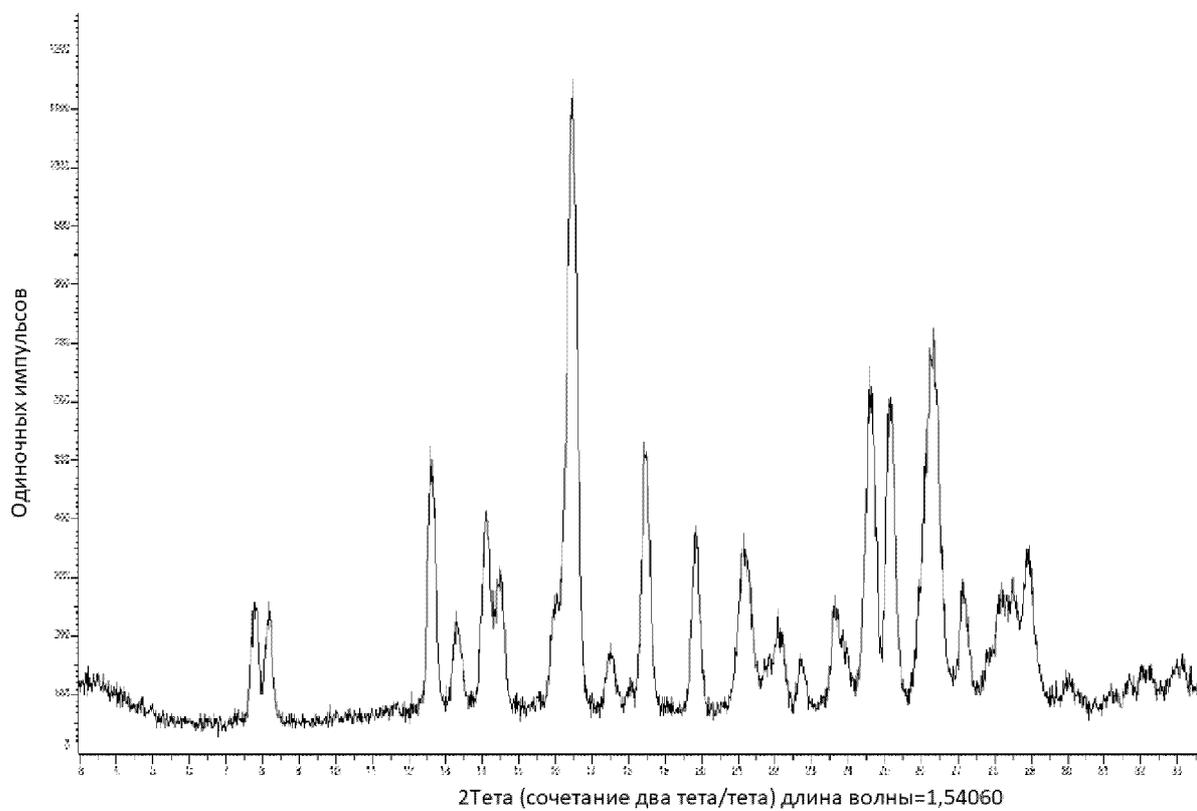
Фиг.3



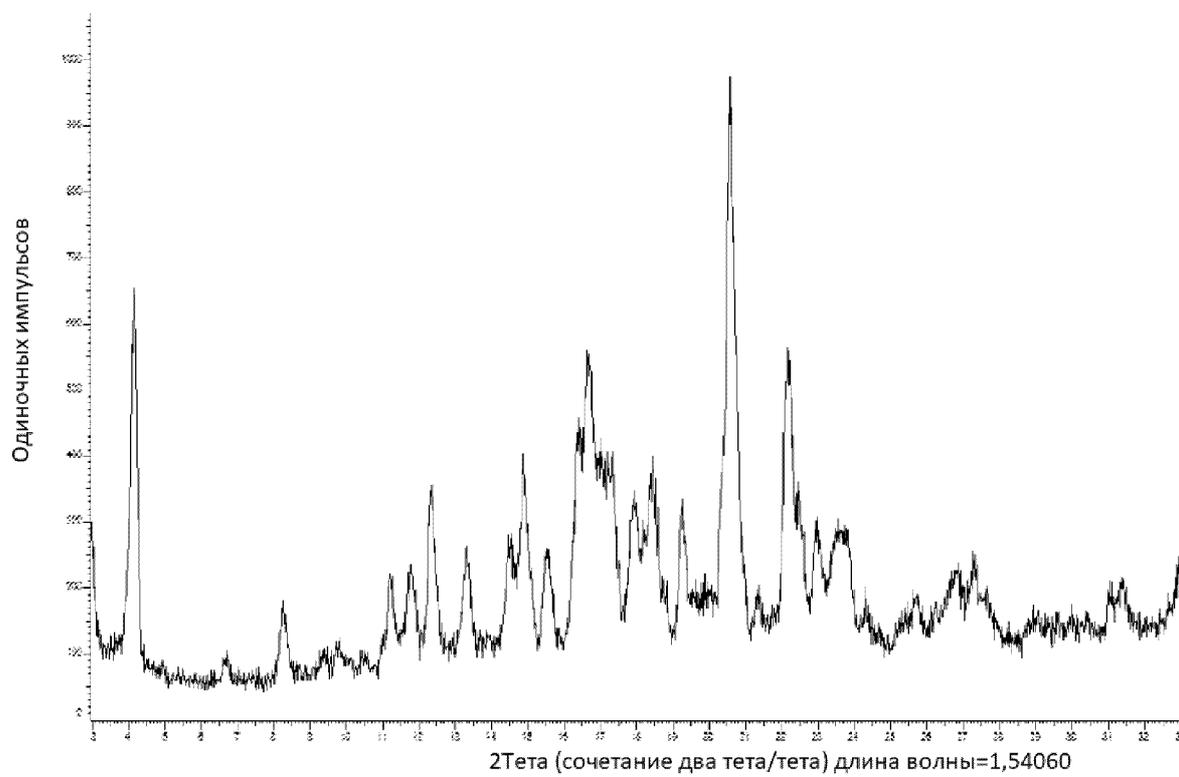
ФИГ.4



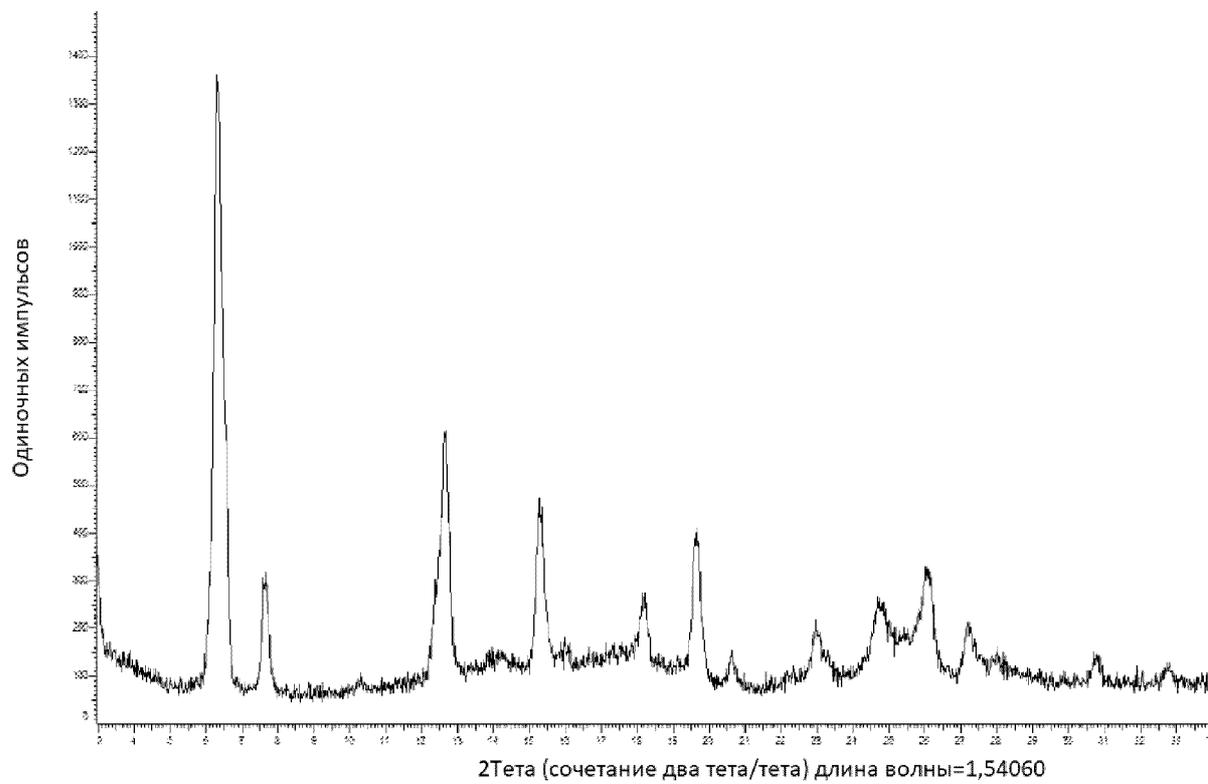
Фиг.5А



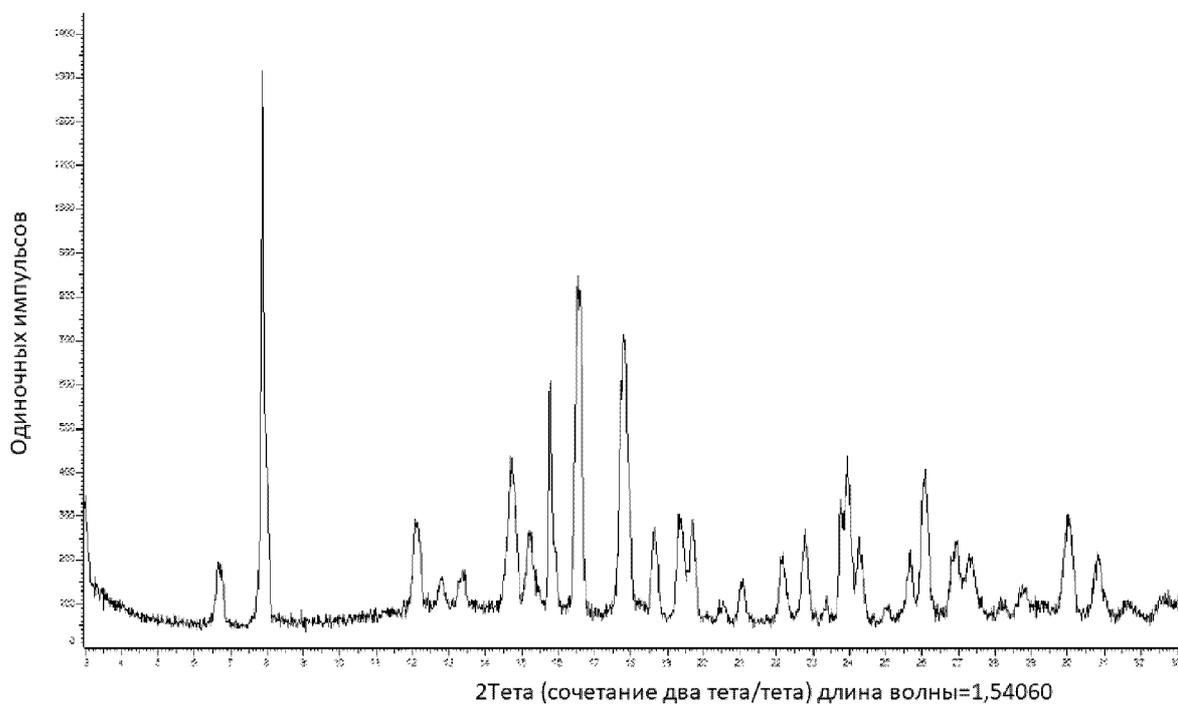
Фиг.5В



Фиг.6



Фиг.7



Фиг.8