

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293511 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.27

(22) Дата подачи заявки
2021.06.04

(51) Int. Cl. *A61K 31/5375* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 10 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ТУРЕТТА

(31) 63/035,310; 63/160,302

(32) 2020.06.05; 2021.03.12

(33) US

(86) PCT/EP2021/065074

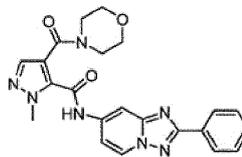
(87) WO 2021/245280 2021.12.09

(71) Заявитель:
НОЭМА ФАРМА АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Гарибальди Джордж (CH)

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

(57) Настоящее изобретение относится к способам лечения синдрома Туретта у субъекта, нуждающегося в этом, введением субъекту ингибитора PDE10 формулы (I). Изобретение также относится к кристаллическим твердым формам соединения формулы (I) и их применению.



A1

202293511

202293511

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576704EA/23

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 10 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ТУРЕТТА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет временной заявки на патент США 63/035310, поданной 5 июня 2020 года, и временной заявки на патент США 63/160302, поданной 12 марта 2021 года, содержание которых полностью включено в настоящее описание в качестве ссылок.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

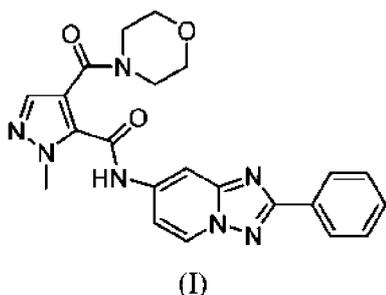
[002] Синдром Туретта (СТ) - неврологическое расстройство, характеризующееся тиками, которые представляют собой характерные произвольные вокализации или повторяющиеся нецеленаправленные движения. Подсчитано, что у почти 200000 американцев наблюдается самая тяжелая форма СТ, и у одного из 100 американцев проявляются более легкие и менее сложные симптомы СТ, которые могут включать хронические двигательные или голосовые тики (NIH Handbook on Tourette Syndrome (2012)). По некоторым оценкам, распространенность СТ в США среди детей в возрасте 6-17 лет составляет 0,3%, хотя есть предположение, что это значение может быть заниженным показателем его распространенности (Cohen S., et al. *Neurosci Biobehav Rev.* 37(6): 997- 1007 (2013)).

[003] В настоящее время не существует лекарств, которые были бы полезны всем пациентам с ТС. Хотя нейролептические лекарственные средства (т.е. антипсихотические лекарственные средства) были эффективны для лечения тиков у некоторых пациентов, эти лекарства ассоциируются со значительными побочными эффектами, и они не устраняют симптомы тиков полностью. Кроме того, лечение нейроповеденческих расстройств, связанных с СТ, таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), может быть затруднено, поскольку некоторые лекарства, используемые для лечения СДВГ, противопоказаны пациентам с СТ (см. *Prescribing Information for Ritalin*) (2013).

[004] Таким образом, существует нереализованная потребность в разработке новых способов лечения ряда симптомов СТ, включая тики и нейроповеденческие расстройства.

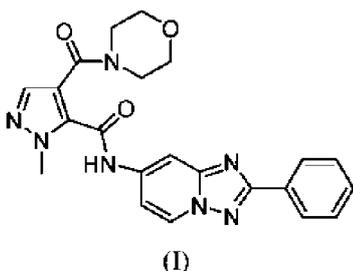
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[005] В одном аспекте целью настоящего изобретения являются способы лечения синдрома Туретта, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического средства или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтическое средство представляет собой соединение формулы I:



[006] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения общая оценка тяжести тика у пациента равна по меньшей мере 22 в соответствии с Йельской общей шкалой оценки тяжести тиков.

[007] В другом аспекте целью настоящего изобретения являются способы лечения синдрома Туретта, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического средства или его фармацевтически приемлемой соли, где общая оценка тяжести тика у пациента составляет по меньшей мере 22 в соответствии с Йельской общей шкалой оценки тяжести тиков, и терапевтическое средство представляет собой соединение формулы I:

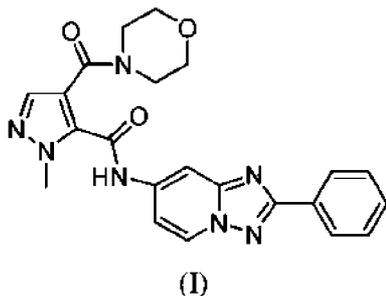


[008] В определенных вариантах осуществления пациенту ранее вводили другую терапию для лечения синдрома Туретта. В определенных вариантах осуществления предыдущее введение другой терапии для лечения синдрома Туретта представляет собой введение пимозиды, галоперидола или арипипразола. В определенных вариантах осуществления предыдущее введения другой терапии для лечения синдрома Туретта представляет собой введение психостимулирующего средства (например, метилфенидата, декстроамфетамина или лисдексамфетамина) или антагониста альфа-2-адренергического рецептора (например, атипамезола, эфароксана или идазоксана).

[009] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли включает введение от примерно 2,5 мг до примерно 5 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день. В определенных вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль вводится перорально. В определенных вариантах осуществления соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль вводится в стандартной дозе.

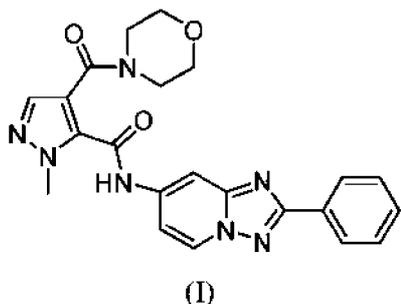
[0010] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I вводится в форме свободного основания. В определенных вариантах осуществления соединения формулы I вводится в форме фармацевтически приемлемой соли.

[0011] В другом аспекте целью настоящего изобретения являются способы лечения синдрома Туретта, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора фосфодиэстеразы 10 (phosphodiesterase 10 - PDE10) или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор PDE10 представляет собой соединение формулы I:



[0012] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пациент страдает синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). В определенных вариантах осуществления пациент не страдает СДВГ. В определенных вариантах осуществления пациент страдает обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР). В определенных вариантах осуществления пациент не страдает ОКР.

[0013] В объем настоящего изобретения также входит твердая форма соединения формулы I:

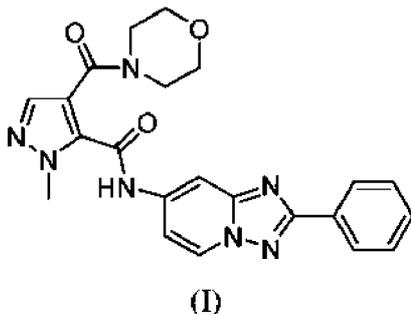


где твердая форма представляет собой кристаллическую твердую форму свободного основания соединения формулы I, и температура плавления твердой кристаллической формы, в соответствии с данными дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), равна примерно 210-214°C (например, примерно 210°C, примерно 211°C, примерно 212°C, примерно 213°C или примерно 214°C).

[0014] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанная выше твердая форма представляет собой кристаллическую твердую форму свободного основания соединения формулы I, порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ) которой по существу представлена на фигуре 1.

[0015] В некоторых вариантах осуществления описанная выше твердая форма представляет собой кристаллическую твердую форму свободного основания соединения формулы I, кривая ДСК которой по существу представлена на фигуре 2.

[0016] Настоящее изобретение также относится к способу лечения синдрома Туретта, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество кристаллической твердой формы свободного основания соединения формулы I:



где температура плавления кристаллической твердой формы, согласно данным ДСК, равна примерно 210-214°C.

[0017] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения описанный выше способ включает твердую кристаллическую форму свободного основания формулы I, порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ) которой по существу представлена на фигуре 1.

[0018] В некоторых вариантах осуществления описанный выше способ включает кристаллическую твердую форму свободного основания формулы I, кривая ДСК которой по существу представлена на фигуре 2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

[0019] На фигуре 1 представлена иллюстративная ПРДГ твердой кристаллической формы свободного основания соединения формулы I.

[0020] На фигуре 2 представлена иллюстративная кривая ДСК твердой кристаллической формы свободного основания соединения формулы I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0021] Как в целом описано в настоящем документе, настоящее изобретение также относится к способам лечения синдрома Туретта у пациента, нуждающегося в этом. В настоящем изобретении также описывается кристаллическая форма свободного основания соединения формулы I, а также ее применение.

Определения

[0022] Для облегчения понимания настоящего изобретения ниже представлено определение ряда терминов и фраз.

[0023] Если не указано иное, значения всех технических и научных терминов, используемых в настоящем описании, соответствуют значениям, которые обычно имеют в виду специалисты в области, к которой относится настоящее изобретение. Значения

аббревиатур, используемых в настоящем описании, являются общепризнанными значениями в области химии и биологии. Химические структуры и формулы, представленные в настоящем описании, получены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

[0024] В описании, где композиции описаны как «имеющие», «включающие» или «содержащие» конкретные компоненты, или где способы и методы описаны как «имеющие», «включающие» или «содержащие» конкретные стадии, подразумевается, что существуют также композиции по настоящему изобретению, которые состоят по существу из перечисленных компонентов или состоят из перечисленных компонентов, и что существуют способы и методы по настоящему изобретению, которые состоят по существу или состоят из перечисленных стадий технологической обработки.

[0025] Когда в настоящей заявке говорится, что элемент или компонент включен в список перечисленных элементов или компонентов и/или выбран из него, следует иметь в виду, что указанный элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или компонентов, или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или более указанных элементов или компонентов.

[0026] Кроме того, следует иметь в виду, что элементы и/или отличительные признаки композиции или способа, которые описаны в настоящем документе, могут быть объединены различными способами без отступления от существа и объема настоящего изобретения, как явного, так и подразумеваемого в настоящем документе. Например, когда делается ссылка на конкретное соединение, это соединение может быть использовано в различных вариантах осуществления композиций по настоящему изобретению и/или способов по настоящему изобретению, если из контекста не следует иное. Другими словами, в рамках настоящего документа варианты осуществления описаны и изображены таким образом, чтобы обеспечить ясное и краткое изложение заявки, но предполагается и будет принято во внимание, что варианты осуществления могут по-разному объединяться или разделяться без выделения их из общей идеи и предмета(ов) по настоящему изобретению. Например, следует иметь в виду, что все признаки, описанные и показанные в настоящем документе, могут применяться ко всем аспектам предмета(ов), описанного(ых) и показанного(ых) в настоящем документе.

[0027] Артикли “a” и “an” используются в настоящем описании для обозначения одного или нескольких (т.е. по меньшей мере одного) грамматического предмета статьи, если в контексте не указано иное. Например, термин «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0028] Союз «и/или» используется в настоящем описании обозначения либо союза «и», либо союза «или», если не указано иное.

[0029] Следует иметь в виду, что выражение «по меньшей мере один из» включает отдельно каждый из предметов, перечисленных после данного выражения, и различные комбинации двух или более перечисленных предметов, если иное не следует из контекста и применения. Следует также иметь в виду, что союз «и/или», относящийся к трем

указанным предметам или большему их количеству, имеет такое же значение, если иное не следует из контекста.

[0030] Использование термина «включают», «включает», «включающий», «имеют», «имеет», «имеющий», «содержат», «содержит» или «содержащий», в том числе его грамматических эквивалентов, следует рассматривать в целом как открытое и не ограничивающее, например не исключающее дополнительные, не перечисленные элементы или стадии, если иное не указано конкретно или не следует из контекста.

[0031] В тех случаях, когда термин «примерно» используется перед количественным значением, настоящее изобретение также включает само указанное конкретное количественное значение, если специально не указано иное. Термин «примерно», когда используется в настоящем документе, относится к вариативности, составляющей $\pm 10\%$ номинального значения, если иное не указано или не следует из контекста.

[0032] В различных местах настоящего документа переменные или параметры описаны как группы переменных или параметров или с использованием интервалов значений. В частности подразумевается, что описание включает каждый отдельный представитель и каждую отдельную комбинацию представителей таких групп и интервалов значений. Например, целое число в интервале от 0 до 40 конкретно предназначено для раскрытия каждого значения из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 и 40, и целое число в интервале от 1 до 20 конкретно предназначено для раскрытия каждого значения из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

[0033] Применение любого и всех примеров или водных слов перед примерами в настоящем описании, а частности «такой как» или «включая», предназначено только для лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не ограничивает его объем, если это не указано конкретно. Никакие формулировки в описании не должны интерпретироваться как указывающие на какой-либо не заявленный элемент как значимый для практического осуществления настоящего изобретения.

[0034] Как правило, процентное содержание композиций приводится из расчета на массу, если не указано иное. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то регулирующим для переменной является его предыдущее определение.

[0035] Термин «фармацевтическая композиция» или «фармацевтический препарат», когда используется в настоящем описании, относится к комбинации активного ингредиента с эксципиентом или носителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического применения в условиях *in vivo* или *ex vivo*.

[0036] Термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный или утвержденный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата либо соответствующим органом в странах, отличных от США, или включенный в Фармакопею США или другую общепризнанную фармакопею для применения на животных, точнее на людях.

[0037] Термин «фармацевтически приемлемая соль», когда используется в настоящем описании, относится к любой соли кислотной или основной группы, которая может присутствовать в соединении по настоящему изобретению (например, в соединении формулы (I)), где соль подходит для введения в фармацевтический препарат.

[0038] Как известно специалистам в данной области, «соли» соединений могут быть получены из неорганических и органических кислот и оснований. Примеры кислот включают, но не ограничиваются ими, соляную, бромистоводородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-п-сульфоновую, винную, уксусную, лимонную, метансульфоновую, этансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоты. Другие кислоты, такие как щавелевая кислота, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, могут использоваться для получения солей, применимых в качестве промежуточных продуктов при получении соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

[0039] Примеры оснований включают, но не ограничиваются ими, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия и калия), гидроксиды щелочно-земельных металлов (например, магния и кальция), соли аммония, соединения формулы NW_4^+ , где W представляет собой C_{1-4} алкил, и т.п.

[0040] Примеры солей включают, но не ограничиваются ими, ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, флюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат, ундеканоат и т.п. Другие примеры солей включают соединения анионов соединений по настоящему изобретению с подходящим катионом, таким как Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , NH_4^+ , NW_4^+ (где W может представлять собой C_{1-4} алкильную группу) и т.п.

[0041] Подходящими для терапевтического применения считаются соли соединений по настоящему изобретению, которые являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

[0042] Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент», когда используется в настоящем описании, относится к веществу, которое способствует введению активного ингредиента и/или его абсорбции в организме пациента и может быть включено в композиции по настоящему изобретению, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают воду, NaCl, физиологические

растворы, такие как фосфатно-буферный физиологический раствор, эмульсии (например, такие как эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле»), раствор Рингера с лактатом, обычную сахарозу, обычную глюкозу, связующие вещества, наполнители, дезинтегранты, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, солевые растворы (например, раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин, красители и т.п. Такие препараты можно стерилизовать и, при желании, смешивать со вспомогательными веществами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для регулирования осмотического давления, буферы, красители и/или ароматические вещества и т.п., которые не вступают в неблагоприятную реакцию с соединениями по настоящему изобретению. Примеры эксципиентов см. в Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975).

[0043] Термин «субъект», относящийся к тому, кому предназначено введение, включает, но не ограничивается ими, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, в частности пациента детского возраста (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого пациента (например, взрослого молодого человека, взрослого человека среднего возраста или взрослого пожилого человека)) и/или животное кроме человека, например млекопитающих, таких как приматы (например, циномопгусовые обезьяны, макаки-резус), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, животные отряда грызунов, кошки и/или собаки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является животное кроме человека.

[0044] Термин «твердая лекарственная форма», когда используется в настоящем описании, означает фармацевтическую(ие) дозу(ы) в твердой форме, например таблетки, капсулы, гранулы, порошки, саше, восстанавливаемые порошки, сухие порошковые ингаляторы и жевательные таблетки.

[0045] Термин «введение», когда используется в настоящем описании, означает пероральное введение, введение в виде суппозитория, местное введение, внутривенное введение, парентеральное введение, интраперитонеальное введение, внутримышечное введение, интратекальное введение, внутричерепное введение, интраназальное введение или подкожное введение, трансмукозальное (например, буккальное, сублингвальное, назальное или трансдермальное) введение или имплантацию субъекту устройства медленного высвобождения действующего вещества, например мини-осмотического насоса. Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, интраперитонеальное, внутрижелудочковое и внутричерепное введение. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, использование липосомальных препаратов, внутривенную инфузию, трансдермальные пластыри и т.д.

[0046] Термин «совместное введение» означает, что композиция, описанная в

настоящем документе, вводится одновременно с введением, непосредственно перед введением или сразу после введения одного или нескольких дополнительных терапевтических средств (например, противоракового средства, химиотерапевтического средства или средства для лечения нейродегенеративного заболевания). Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль может вводиться пациенту отдельно или при совместном введении. Считается, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение соединения или введение в комбинации (т.е. введение более одного соединения или средства). Таким образом, препараты при желании также могут объединяться с другими активными ингредиентами (например, для снижения метаболического расщепления).

[0047] Термины «лечить», «лечащий» и «лечение», когда используются в настоящем описании и если не указано иное, подразумевают действие, которое осуществляют, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, и которое снижает тяжесть заболевания, расстройства или состояния либо задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или состояния (например, «терапевтическое лечение»).

[0048] Фраза «терапевтически эффективное количество», когда используется в настоящем описании, означает количество композиции (например, композиции, описанной в настоящем документе) либо соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое эффективно для получения некоторого желательного терапевтического эффекта у субъекта.

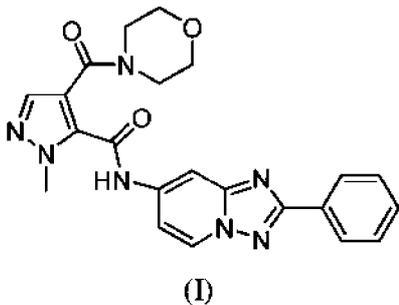
[0049] Синдром Туретта описан в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5, 2013) как расстройство, характеризующееся одновременным наличием множественных моторных и одного или нескольких голосовых тиков с симптомами, сохраняющимися более одного года. Тики представляют собой внезапное, быстрое, повторяющееся неритмичное моторное движение или вокализацию. Как правило, симптомы появляются в возрасте до 18 лет. Термин «синдром Туретта», когда используется в настоящем описании, включает каждое из «персистентного (хронического) моторного тикового расстройства», «персистентного (хронического) голосового расстройства», «условного тикового расстройства» и «тикового расстройства». У пациента с синдромом Туретта могут быть как моторные, так и голосовые симптомы типа, которые наблюдаются в течение по меньшей мере одного года. Однако у пациента с «тиковым расстройством» может наблюдаться только моторный или только голосовой тик. У пациента с «персистентным (хроническим) моторным тиковым расстройством» могут наблюдаться только моторные тики. У пациента с «персистентным (хроническим) моторным тиковым расстройством» могут наблюдаться только голосовые тики. У пациента с «условным тиковым расстройством» могут наблюдаться симптомы в течение периода, составляющего менее одного года.

[0050] Пациенты с СТ также могут страдать невнимательностью, гиперактивностью, тревогой, нарушением настроения и сна. В настоящее время СТ можно диагностировать с

использованием одной или нескольких оценочных шкал. Примером типовой оценочной шкалы является Йельская общая шкала оценки тяжести тиков, которая описана в публикации Storch et al., Psychol Assess., 2005, 17(4):486-91.

Соединение

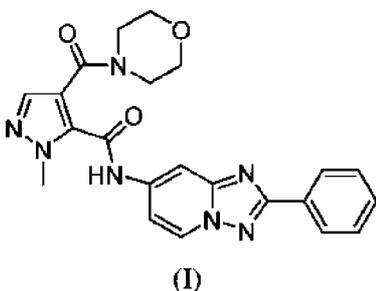
[0051] Соединение формулы I, как показано ниже, является ингибитором фосфодиэстеразы 10 (PDE10) и известно также как 1-метил-4-(морфолин-4-карбонил)-N-(2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид.



[0052] Способ химического синтеза соединения формулы I (включая пример 1, представленный в настоящем описании ниже) описан в Патенте США № 8349824, содержание которого полностью включено в настоящее описание в качестве ссылки.

[0053] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I может представлять собой соль соединения формулы I с физиологически совместимыми минеральными кислотами, такими как соляная кислота, серная кислота, сульфуронозная кислота или фосфорная кислота; или с органическими кислотами, такими как метансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота.

[0054] Настоящее изобретение включает также твердую форму соединения формулы I:



где твердая форма представляет собой твердую кристаллическую форму свободного основания соединения формулы I, и температура плавления твердой кристаллической формы, согласно дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), равна примерно 210-214°C (например, примерно 210°C, примерно 211°C, примерно 212°C, примерно 213°C или примерно 214°C).

[0055] В некоторых вариантах осуществления описанная выше твердая форма

представляет собой твердую кристаллическую форму свободного основания соединения формулы I, порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ) которой по существу представлена на фигуре 1.

[0056] В некоторых вариантах осуществления описанная выше твердая форма представляет собой твердую кристаллическую форму свободного основания соединения формулы I, кривая ДСК которой по существу представлена на фигуре 2.

Фармацевтические композиции

[0057] В одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения синдрома Туретта у субъекта, нуждающегося в этом. Следует иметь в виду, что соединение формулы I, которое описано в настоящем документе, включает твердую кристаллическую форму свободного основания соединения формулы I, которое описано в настоящем документе.

[0058] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять от примерно 1 мг до примерно 10 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 10 мг, от примерно 2 мг до примерно 10 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 10 мг, от примерно 3 мг до примерно 10 мг, от примерно 3,5 мг до примерно 10 мг, от примерно 4 мг до примерно 10 мг, от примерно 4,5 мг до примерно 10 мг, от примерно 5 мг до примерно 10 мг, от примерно 6 мг до примерно 10 мг, от примерно 7 мг до примерно 10 мг, от примерно 8 мг до примерно 10 мг, от примерно 9 мг до примерно 10 мг, от примерно 1 мг до примерно 9 мг, от примерно 1 мг до примерно 8 мг, от примерно 1 мг до примерно 7 мг, от примерно 1 мг до примерно 6 мг, от примерно 1 мг до примерно 5 мг, от примерно 1 мг до примерно 4,5 мг, от примерно 1 мг до примерно 4 мг, от примерно 1 мг до примерно 3,5 мг, от примерно 1 мг до примерно 3 мг, от примерно 1 мг до примерно 2,5 мг, от примерно 1 мг до примерно 2 мг, от примерно 1 мг до примерно 1,5 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 9 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 8 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 7 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 6 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 5 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 4,5 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 4 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 3,5 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 3 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 2,5 мг, от примерно 1,5 мг до примерно 2 мг, от примерно 2 мг до примерно 9 мг, от примерно 2 мг до примерно 8 мг, от примерно 2 мг до примерно 7 мг, от примерно 2 мг до примерно 6 мг, от примерно 2 мг до примерно 5 мг, от примерно 2 мг до примерно 4,5 мг, от примерно 2 мг до примерно 4 мг, от примерно 2 мг до примерно 3,5 мг, от примерно 2 мг до примерно 3 мг, от примерно 2 мг до примерно 2,5 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 9 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 8 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 7 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 6 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 5 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 4,5 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 4 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 3,5 мг, от примерно 2,5 мг до примерно 3 мг, от примерно 3 мг до примерно 9 мг, от примерно 3 мг до примерно 8 мг, от примерно 3 мг до

примерно 7 мг, от примерно 3 мг до примерно 6 мг, от примерно 3 мг до примерно 5 мг, от примерно 3 мг до примерно 4,5 мг, от примерно 3 мг до примерно 4 мг, от примерно 3 мг до примерно 3,5 мг, от примерно 3,5 мг до примерно 9 мг, от примерно 3,5 мг до примерно 8 мг, от примерно 3,5 мг до примерно 7 мг, от примерно 3,5 мг до примерно 6 мг, от примерно 3,5 мг до примерно 5 мг, от примерно 3,5 мг до примерно 4,5 мг, от примерно 3,5 мг до примерно 4 мг, от примерно 4 мг до примерно 9 мг, от примерно 4 мг до примерно 8 мг, от примерно 4 мг до примерно 7 мг, от примерно 4 мг до примерно 6 мг, от примерно 4 мг до примерно 5 мг, от примерно 4 мг до примерно 4,5 мг, от примерно 4,5 мг до примерно 9 мг, от примерно 4,5 мг до примерно 8 мг, от примерно 4,5 мг до примерно 7 мг, от примерно 4,5 мг до примерно 6 мг, от примерно 4,5 мг до примерно 5 мг, от примерно 5 мг до примерно 9 мг, от примерно 5 мг до примерно 8 мг, от примерно 5 мг до примерно 7 мг, от примерно 5 мг до примерно 6 мг, от примерно 6 мг до примерно 9 мг, от примерно 6 мг до примерно 8 мг, от примерно 6 мг до примерно 7 мг, от примерно 7 мг до примерно 9 мг, от примерно 7 мг до примерно 8 мг, от от примерно 8 мг до примерно 9 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять от примерно 2,5 мг до примерно 5 мг.

[0059] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять примерно 0,5 мг, примерно 1 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5 мг, примерно 5,5 мг, примерно 6 мг, примерно 6,5 мг, примерно 7 мг, примерно 7,5 мг, примерно 8 мг, примерно 8,5 мг, примерно 9 мг, примерно 9,5 мг или примерно 10 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять примерно 2,5 мг. В некоторых вариантах осуществления количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, может составлять примерно 5 мг.

[0060] В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, включающая от примерно 2,5 мг до примерно 5 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения синдрома Туретта у субъекта, нуждающегося в этом. В еще одном аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, включающая от примерно 5 мг до примерно 15 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент, для лечения синдрома Туретта у субъекта, нуждающегося в этом.

[0061] В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, включающая от примерно 2,5 мг до примерно 5 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент, для

лечения синдрома Туретта у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект страдает тиком, общая оценка которого по Йельской общей шкале оценки тяжести тика равна по меньшей мере 22 баллам.

[0062] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения для эффективного лечения синдрома Туретта у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект страдает тиком, общий балл которого по Йельской общей шкале оценки тяжести тика составляет по меньшей мере 22 балла, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль в фармацевтической композиции может вводиться в суточной дозе от примерно 1 мг до примерно 20 мг, от примерно 2 мг до примерно 19 мг, от примерно 3 мг до примерно 18 мг, от примерно 4 мг до примерно 17 мг, от примерно 5 мг до примерно 16 мг, от примерно 5 мг до примерно 15 мг, от примерно 6 мг до примерно 14 мг, от примерно 7 мг до примерно 13 мг, от примерно 8 мг до примерно 12 мг, от примерно 9 мг до примерно 11 мг или от примерно 9 мг до примерно 10 мг. В некоторых вариантах осуществления количество суточная доза может составлять от примерно 2,5 мг до примерно 5 мг. В определенных вариантах осуществления суточная доза может составлять от примерно 5 мг до примерно 15 мг.

[0063] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения для эффективного лечения синдрома Туретта у субъекта, нуждающегося в этом, где субъект страдает тиком, общая оценка которого по Йельской общей шкале оценки тяжести тика равна по меньшей мере 22 баллам, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль в фармацевтической композиции может вводиться в суточной дозе примерно 1 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5 мг, примерно 5,5 мг, примерно 6 мг, примерно 6,5 мг, примерно 7 мг, примерно 7,5 мг, примерно 8 мг, примерно 8,5 мг, примерно 9 мг, примерно 9,5 мг, примерно 10 мг, примерно 10,5 мг, примерно 11 мг, примерно 11,5 мг, примерно 12 мг, примерно 12,5 мг, примерно 13 мг, примерно 13,5 мг, примерно 14 мг, примерно 14,5 мг, примерно 15 мг, примерно 15,5 мг, примерно 16 мг, примерно 16,5 мг, примерно 17 мг, примерно 17,5 мг, примерно 18 мг, примерно 18,5 мг, примерно 19 мг, примерно 19,5 мг, примерно 20 мг, примерно 20,5 мг. В определенных вариантах осуществления суточная доза может составлять примерно 2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, от примерно 5 мг. В некоторых вариантах осуществления суточная доза может составлять примерно 5 мг, примерно 7,5 мг, примерно 10 мг, примерно 12,5 мг или примерно 15 мг.

[0064] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество формы свободного основания соединения формулы I.

[0065] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, включают терапевтически эффективное количество фармацевтически приемлемой соли соединения

формулы I. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I может представлять собой соль соединения формулы (I) с физиологически совместимыми минеральными кислотами, такими как соляная кислота, серная кислота, сульфуронозная кислота или фосфорная кислота; или органическими кислотами, такими как метансульфонозная кислота, п-толуолсульфонозная кислота, уксусная кислота, молочная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, мелеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота.

[0066] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут вводиться различными способами, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное (энтеральное) введение, парентеральное введение (введение инъекцией), ректальное введение, трансдермальное введение, интрадермальное введение, интратекальное введение, подкожное (subcutaneous - SC) введение, внутривенное (intravenous - IV) введение, внутримышечное (intramuscular - IM) введение и интраназальное введение. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводятся перорально.

[0067] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, также могут вводиться постоянно («длительное введение»). Термин «длительное введение» относится к введению соединения или его фармацевтической композиции, которое может продолжаться в течение длительного периода времени, например в течение 3 месяцев, 6 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 5 лет и т.д., или может продолжаться неопределенно долго, например до конца жизни субъекта. В определенных вариантах осуществления изобретения длительное введение предназначено для обеспечения постоянного уровня соединения в крови, например в пределах терапевтического окна в течение длительного периода времени.

[0068] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть представлены в лекарственных формах стандартной дозы для облегчения точного дозирования. Термин «лекарственная форма стандартной дозы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для введения людям и другим млекопитающим, причем каждая единица содержит predetermined количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим эксципиентом. В различных вариантах осуществления фармацевтические лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут вводиться в лекарственной форме стандартной дозы. Типичные лекарственные формы стандартной дозы включают ампулы и шприцы, предварительно заполненные определенным количеством жидких композиций, или, в случае твердых композиций, таблетки, пилюли, капсулы с предварительно помещенным в них заданным количеством твердых композиций.

[0069] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, вводятся пациенту в виде твердой лекарственной формы. В определенных вариантах осуществления твердая

лекарственная форма представляет собой капсулу. В определенных вариантах осуществления твердая лекарственная форма представляет собой таблетку.

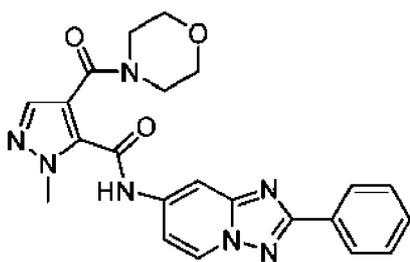
[0070] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, включают соединение формулы I в качестве единственного активного ингредиента или соединение формулы I в комбинации с другими активными ингредиентами.

[0071] Хотя описание фармацевтических композиций в настоящем документе относится, главным образом, к фармацевтическим композициям, которые подходят для введения людям, квалифицированному специалисту будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, для получения композиций, подходящих для введения различным животным, хорошо известна, и обычный квалифицированный ветеринарный фармаколог может разработать и/или выполнить такую модификацию с помощью обычных экспериментов. Общие соображения по составлению и/или изготовлению фармацевтических композиций можно найти, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Способы применения и лечения

[0072] В одном аспекте в настоящем изобретении предложены способы лечения синдрома Туретта у субъекта, нуждающегося в этом.

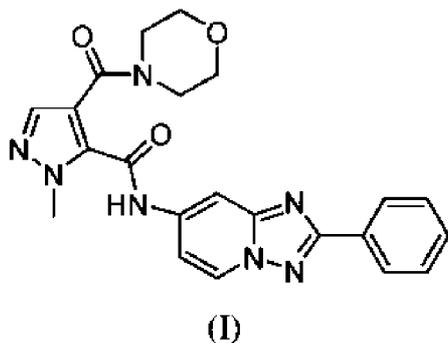
[0073] В различных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы лечения синдрома Туретта у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического средства или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтическое средство представляет собой соединение формулы I:



(I)

[0074] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения общая оценка тика (total tic score - TTS), которым страдает субъект, равна по меньшей мере 18, по меньшей мере 19, по меньшей мере 20, по меньшей мере 21, по меньшей мере 22, по меньшей мере 23, по меньшей мере 24 или по меньшей мере 25 по Йельской общей шкале оценки тяжести тика. В определенных вариантах осуществления общая оценка тика, которым страдает субъект, равна по меньшей мере 22 по Йельской общей шкале оценки тяжести тика.

[0075] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения синдрома Туретта у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, включающей терапевтически эффективное количество терапевтического средства или его фармацевтически приемлемой соли, где субъект страдает тиком, общая оценка которого по Йельской общей шкале оценки тяжести тика составляет по меньшей мере 22 балла, и терапевтическое средство представляет собой соединение формулы I:



[0076] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения субъекту ранее вводилась другая терапия для лечения синдрома Туретта. В определенных вариантах предыдущее введение другой терапии для лечения синдрома Туретта представляет собой введение пимозида, галоперидола или арипипразола. В определенных вариантах осуществления предыдущее введение другой терапии для лечения синдрома Туретта представляет собой введение психостимулятора (например, метилфенидата, декстроамфетамина или лиздексамфетамина) или антагониста альфа-2-адренергического рецептора (например, атипамезола, эфароксана или идазоксана). В определенных вариантах осуществления предыдущее введение другой терапии для лечения синдрома Туретта представляет собой введение пимозида, галоперидола, арипипразола, метилфенидата, декстроамфетамина, лиздексамфетамина, атипамезола, эфароксана или идазоксана.

[0077] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли включает введение композиции, содержащей количество соединения, которое описано выше в настоящем документе.

[0078] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция включает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в качестве единственного активного ингредиента.

[0079] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция включает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с другим активным ингредиентом. В определенных вариантах осуществления другой активный ингредиент представляет собой оланзапин или рisperидон.

[0080] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция включает неактивные ингредиенты, выбранные из группы, состоящей из миннита,

микrokристаллической целлюлозы, натрия крахмала гликолята, монопальмитата сахарозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарилфумарата натрия.

[0081] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в капсуле.

[0082] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения оболочка капсулы состоит из желатина, диоксида титана, красного оксида железа и желтого оксида железа желтого.

[0083] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения капсула, описанная выше, включает от примерно 1 мг до примерно 10 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

[0084] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения капсула включает от примерно 2,5 мг до примерно 5 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

[0085] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 2,5 мг до примерно 5 мг один раз в день.

[0086] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

[0087] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 1 мг до примерно 20 мг один раз в день.

[0088] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 5 мг, примерно 7,5 мг, примерно 10 мг, примерно 12,5 мг или примерно 15 мг один раз в день.

[0089] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 1 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2 мг, примерно 2,5 мг, примерно 3 мг, примерно 3,5 мг, примерно 4 мг, примерно 4,5 мг, примерно 5 мг, примерно 5,5 мг, примерно 6 мг, примерно 6,5 мг, примерно 7 мг, примерно 7,5 мг, примерно 8 мг, примерно 8,5 мг, примерно 9 мг, примерно 9,5 мг, примерно 10 мг, примерно 10,5 мг, примерно 11 мг, примерно 11,5 мг, примерно 12 мг, примерно 12,5 мг, примерно 13 мг, примерно 13,5 мг, примерно 14 мг, примерно 14,5 мг, примерно 15 мг, примерно 15,5 мг, примерно 16 мг, примерно 16,5 мг, примерно 17 мг, примерно 17,5 мг, примерно 18 мг, примерно 18,5 мг, примерно 19 мг, примерно 19,5 мг или примерно 20 мг один раз в день. В вариантах осуществления настоящего изобретения введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 2,5 мг один раз в день.

В вариантах осуществления введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 5 мг один раз в день. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в препарате немедленного высвобождения действующего вещества.

[0090] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в препарате пролонгированного высвобождения действующего вещества.

[0091] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение сохраняет эффективность в течение дня.

[0092] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз, два раза, три раза, четыре раза или пять раз в день. В определенных вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль вводится один раз в день.

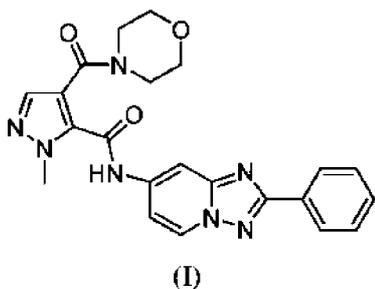
[0093] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль вводится перорально.

[0094] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль вводится в стандартной (единичной) дозе.

[0095] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I вводится в форме свободного основания.

[0096] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I вводится в форме фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I может представлять собой соль соединения формулы (I) с физиологически совместимыми минеральными кислотами, такими как соляная кислота, серная кислота, сульфуроная кислота или фосфорная кислота, или с органическими кислотами, такими как метансульфоная кислота, п-толуолсульфоная кислота, уксусная кислота, молочная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, янтарная кислота или салициловая кислота. В определенных вариантах осуществления соединение формулы I вводится в кристаллической форме.

[0097] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения относится к способам лечения синдрома Туретта у субъекта, нуждающегося в этом, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора фосфодиэстеразы 10 (PDE10) или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор PDE10 представляет собой соединение формулы I:



[0098] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения у субъекта с СТ было также диагностировано одно или несколько заболеваний, расстройств или состояний, выбранных из группы, состоящей из синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), оппозиционно-вызывающего расстройства (ОВР), поведенческого расстройства, тревожного расстройства, аутизма, расстройства настроения, фобии и депрессии. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения субъект с СТ не страдает СДВГ, ОКР, ОВР, поведенческим расстройством, тревожным расстройством, аутизмом, расстройством настроения, фобией и депрессией. В определенных вариантах осуществления субъект страдает СДВГ. В определенных вариантах осуществления субъект не страдает СДВГ. В определенных вариантах осуществления субъект страдает ОКР. В определенных вариантах осуществления субъект не страдает ОКР.

[0099] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы I вводится в качестве монотерапии.

[00100] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения способы, предложенные в настоящем документе, включают введение субъекту терапевтически эффективного количества второго терапевтического средства.

[00101] Без дальнейших уточнений считается, что специалист в данной области, основываясь на приведенном выше описании, может в полной мере использовать настоящее изобретение. Поэтому приведенные далее конкретные примеры следует рассматривать только как иллюстративные и не ограничивающие остальную часть описания каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

[00102] Для более полного понимания изобретения, описанного в настоящем документе, приведены представленные ниже примеры. Примеры, описанные в настоящей заявке, приведены только для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, описанных в настоящем документе, и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример 1: Синтез 1-метил-4-(морфолин-4-карбонил)-N-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение формулы I) [см. Патент США № 8349824]

Метилловый эфир 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты

[00103] Стадия А - 2,4,6-триметилбензолсульфонат 1,2-диамино-4-бромпиридиния: к охлажденной суспензии О-(мезитилсульфонил)гидроксиамина (11,22 г, 52,1 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (130 мл) небольшими порциями добавляют 4-бромпиридин-2-амин (9,3 г, 52,1 ммоль, 1 экв.) (экзотермическая реакция, необходимо некоторое охлаждение) с получением белой суспензии. Спустя 1 час полученную белую суспензию разбавляют диэтиловым эфиром (120 мл). Твердое белое вещество собирают фильтрацией, промывают диэтиловым эфиром и сушат с получением 1,2-диамино-4-бромпиридиния 2,4,6-триметилбензолсульфоната (16,74 г, 82,7%) в виде белых кристаллов, т. пл.: 176-180°C. МС: $m/z=188,2, 190,2$ (M+H⁺).

[00104] Стадия В - 7-бром-2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин: 2,4,6-триметилбензолсульфонат 1,2-диамино-4-бромпиридиния (15,6 г, 40,2 ммоль) в пиридине (106 мл) нагревают до 100°C и выдерживают с бензоилхлоридом (9,4 мл, 80 ммоль) при указанной температуре в течение ночи, получая раствор красновато-коричневого цвета, который через 2 часа представляет собой коричневую суспензию. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растирают в течение 2,5 часа в насыщенном водном растворе хлорида аммония (300 мл), нейтрализуя до pH 6-7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Твердый продукт собирают фильтрацией, промывают водой (40 мл) и сушат с получением 7-бром-2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (6,78 г, 61,6%) в виде твердого не совсем белого вещества, т. пл.: 189-191°C. МС: $m/z=276,1, 274,2$ (M+H⁺).

[00105] Стадия С - трет-бутиловый эфир (2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбаминовой кислоты: к суспензии 7-бром-2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (9 г, 32,8 ммоль) в диоксане (180 мл), дегазированной газообразным азотом, добавляют трет-бутилкарбамат (4,71 г, 39,4 ммоль), трис(дибензилиденацето)дипалладий(0) (601 мг, 657 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (760 мг, 1,31 ммоль) и карбонат цезия (15 г, 46 ммоль). Смесь коричневого цвета перемешивают в течение 22 часов при 100°C в атмосфере азота. Растворитель удаляют в вакууме и остаток коричневого цвета распределяют между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагируют дважды этилацетатом, объединенные органические слои промывают водой (3 × 120 мл) и насыщенным раствором соли и сушат сульфатом магния. Раствор концентрируют в вакууме до объема 80 мл: кристаллизация. Суспензию перемешивают в течение 10 минут на ледяной бане, твердый продукт собирают фильтрацией, промывают небольшим количеством охлажденного этилацетата и сушат с получением трет-бутилового эфира 2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбаминовой кислоты (7,09 г) в виде твердого не совсем белого вещества. Маточную жидкость выпаривают и остаток (4,79 г) загружают на диоксид кремния (16 г). Продукт выделяют хроматографией на картридже диоксида кремния массой 120 г (элюент: гептан/этилацетат 10-50%, 45 мин.) с получением второй порции продукта (1,748 г) в виде твердого белого вещества, т. пл.: 200-201°C (разл.). МС: $m/z=311,3$ (M+H⁺). Общий выход: 86,7%.

[00106] Стадия D - 2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-иламин: суспензию трет-бутилового эфира (2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)карбаминовой

кислоты (8,5 г, 27,4 ммоль) в соляной кислоте (6 N, в диэтиловом эфире, 175 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Суспензию разбавляют охлажденной водой (примерно 2 л) и этилацетатом, водный слой промывают один раз этилацетатом, подщелачивают 32% водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют дважды этилацетатом. Объединенные органические слои сушат сульфатом магния и удаляют растворитель в вакууме с получением 2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-иламина (5,52 г, 95,9%) в виде твердого вещества светло-розового цвета, т. пл.: 212-213°C. МС: $m/z=211,2$ ($M+H^+$).

[00107] Стадия E - метиловый эфир 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты: раствор 2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-иламина (1,534 г, 7,3 ммоль), 4-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (1,61 г, 8,76 ммоль), пропилфосфонового ангидрида (50% в этилацетате, 10,7 мл, 18,2 ммоль) и диизопропилэтиламина (5,1 мл, 29,2 ммоль) в тетрагидрофуране (54 мл) перемешивают при 70°C в течение 1,25 часа с получением белой суспензии. Охлажденную суспензию выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (200 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут, полученный твердый продукт собирают фильтрацией, промывают водой и сушат с получением метилового эфира 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (2,596 г, 94,5%) в виде твердого белого вещества, т. пл.: 243-247°C. МС: $m/z=377,2$ ($M+H^+$).

1-Метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

[00108] Белую суспензию метилового эфира 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (2,37 г, 6,3 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (291 мг, 6,93 ммоль) в метаноле (100 мл) и воде (20 мл) перемешивают в течение 1,25 часа при 70°C и спустя 20 минут получают бесцветный раствор. Метанол удаляют в вакууме, остаток разбавляют водой и охлажденный водный раствор нейтрализуют 2N водной соляной кислотой (3,46 мл, 6,03 ммоль). Твердый продукт собирают фильтрацией и сушат с получением 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (2,21 г, 97%) в виде твердого белого вещества, т. пл.: > 300°C. МС: $m/z=361,1$ ($M+H^+$).

1-Метил-4-(морфолин-4-карбонил)-N-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид

[00109] Смесь 1-метил-5-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илкарбамоил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (100 мг, 276 мкмоль), морфолина (240 мкмоль, 2,76 ммоль) и пропилфосфонового ангидрида (50% в этилацетате, 407 мкл, 690 мкмоль) в тетрагидрофуране (7 мл) перемешивают в течение 3 часов при 70°C. Смесь разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли. Органический слой отделяют, сушат сульфатом магния и растворитель выпаривают. Остаток (76 мг, белая пена) растирают с диэтиловым эфиром и

этилацетатом с получением 1-метил-4-(морфолин-4-карбонил)-N-(2-фенил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (53 мг, 44,5%) в виде твердого белого вещества, т. пл.: 203-207°C. МС: m/z=432,4 (M+H⁺).

Пример 2: Исследование эффективности соединения формулы I для лечения субъектов, страдающих синдромом Туретта

Цели исследования

[00110] Основная цель оценки эффективности: в двойном слепом исследовании оценить эффективность введения подросткам и взрослым пациентам с синдромом Туретта (СТ) в течение 12 недель один раз в день дозы соединения формулы I (от 2,5 мг до 5 мг) в сравнении с плацебо. Основным результатом является изменение к 12 неделе (конечная точка) общей оценки тяжести тика относительно исходного уровня в соответствии с Йельской общей шкалой оценки тяжести тика (Yale Global Tic Severity Scale - YGTSS).

[00111] Вторичные цели:

1. Изменение в процентах общих оценок тяжести тика (total tic scores - TTS) к 12 неделе (или конечной точке) относительно исходного уровня по YGTSS; эффективность оценивают по изменению в процентах TTS по шкале YGTSS у субъектов от момента рандомизации до последнего визита (12-я неделя).

2. Процент положительного клинического ответа, рассчитанный исследователем по шкале клинического общего впечатления об изменении состояния пациента с синдромом Туретта (Tourette Syndrome-Clinical Global Impression (TS-CGI); процент положительного клинического ответа (доля пациентов в процентах с оценкой 1 или 2 балла) рассчитывают по шкале TS-CGI на 12-й неделе (или в конечной точке исследования) относительно исходного уровня.

3. Процент положительного клинического ответа в соответствии со шкалой общей оценки пациентом общего впечатления об изменении собственного состояния (Patient Global Impression of Change - PGIC); ответ по оценке пациентами (процент пациентов с оценкой 1 или 2) регистрируют на 12-й неделе исследования (в конечной точке исследования).

4. Показатель частичной ремиссии по шкале клинического общего впечатления об улучшении состояния пациента (TS-CGI-улучшение); показатель частичной ремиссии (долю пациентов в процентах с балльной оценкой 3) определяют по шкале клинического общего впечатления об улучшения состояния пациента (TS-CGI - улучшение) на 12-й неделе (или в конечной точке исследования) относительно исходного состояния.

5. Изменения к 12-й неделе (или конечной точке исследования) относительно исходного уровня оценок по шкале оценки клинического общего впечатления о тяжести синдрома Туретта TS-CGI; этот показатель определяют как изменение оценки по шкале клинического общего впечатления о тяжести заболевания (TS-CGI-тяжесть) относительно исходного уровня к 12-й неделе (или конечной точке исследования).

План клинического исследования

[00112] Это исследование представляет собой многоцентровое рандомизированное

двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пациентов с признаками неоптимальной пользы от текущего лечения.

[00113] Пациентов с диагностированным СТ, подписавших информированное согласие, соответствующих критериям приемлемости и давших согласие участвовать в исследовании, вводят в период скрининга продолжительностью до 30 дней.

[00114] Подходящих пациентов рандомизируют с помощью интерактивной системы голосового/веб-ответа для получения одного из двух видов лечения:

лечение А: соединение формулы I в дозе 2,5 мг или 5 мг;

лечение В: плацебо.

[00115] В конце периода скрининга пациентов, которые продолжают соответствовать всем критериям отбора, рандомизируют для получения двойного слепого лечения.

Фазы исследования

[00116] Общая продолжительность исследования составляет до 16 недель.

1. Период скрининга и стабилизации: 4 недели
2. Период рандомизированного лечения: 12 недель

Количество пациентов

[00117] Всего для лечения рандомизируют 90 пациентов. Установлено, что для рандомизации 90 подходящих пациентов отобрано 120 человек.

Целевая популяция

[00118] Пациенты, участвующие в исследовании, соответствуют следующим критериям:

1. Способность и готовность дать письменное информированное согласие и следовать методикам исследования.
2. Владение языком исследователя, персонала исследования и информированного согласия.
3. Возраст от 11 до 50 лет.
4. Субъект соответствует текущим диагностическим критериям СТ согласно Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) и нуждается в лекарственной терапии.
5. TTS субъекта > 22 согласно YGTSS во время исходного посещения.
6. Для пациентов женского пола - согласие на использование двух адекватных методов контрацепции, включая по меньшей мере один барьерный метод контрацепции и по меньшей мере один метод контрацепции с процентом неэффективности < 1% в год, в период от начала скрининга до 90 дней после приема последней дозы исследуемого препарата.

[00119] Пациентов, соответствующих одному из следующих критериев, исключают из участия в исследовании:

1. Женщины с положительным результатом теста на беременность, беременные или кормящие грудью.

2. Субъекты с симптомами вторичных тиков, сопровождающими тиками с поздними началом, с хореей Гентингтона, нейроакантоцитозом, умственной отсталостью или аутизмом;

3. Субъекты с сопутствующими заболеваниями, при которых необходима лекарственная терапия, такими как дефицит внимания/гиперактивность с дефицитом внимания, обсессивно-компульсивное расстройство или оппозиционно-девиантное расстройство (если, по мнению исследователя, во время исследования не требуется медикаментозная терапия для лечения одного из вышеперечисленных заболеваний, то пациент имеет право участвовать в данном исследовании).

4. Субъекты с пониженным интеллектом.

5. Субъекты с актуальным диагнозом биполярного расстройства, психического расстройства, шизофрении или депрессивного расстройства.

6. Субъекты с эпизодами эпилептических приступов в течение последнего года.

7. Субъекты с тяжелой черепно-мозговой травмой или инсультом в анамнезе.

8. Субъекты с какими-либо нестабильными медицинскими состояниями или страдающие ими в настоящее время (например, с врожденными пороками сердца, аритмией или раком), которые, по мнению исследователя, подвергнут их риску серьезных неблагоприятных событий во время испытания или помешают оценке безопасности и эффективности.

9. Субъекты, которым требуется как лекарственная терапия, так и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), включая инверсионную терапию привычек, когнитивную терапию, обучение релаксации и т.д., в течение периода испытания.

10. Субъекты, которые в течение последнего месяца участвовали в любом клиническом испытании любой исследуемой терапии.

Показатели эффективности и результаты

[00120] Основным результатом является изменение общей оценки тяжести тика к 12 неделе (или конечной точке исследования) относительно исходного уровня по Йельской общей шкале оценки тяжести тика (YGTTSS).

[00121] Вторичными показателями эффективности в данном исследовании являются следующие:

1. Изменение в процентах оценки общей тяжести тика к 12-й неделе (или конечной точке исследования) относительно исходного уровня по YGTSS TTS; эффективность оценивают по доле пациентов в пациентах с изменениями общей оценки тяжести тика (TTS) от рандомизации до последнего визита (12-я неделя) по Йельской общей шкале оценки тяжести тика (YGTSS).

2. Процент положительного клинического ответа (доля в процентах пациентов, положительно отвечающих на лечение) по шкале оценки клинического общего впечатления об улучшении состояния пациента с СТ (TS-CGI-улучшение); процент положительного клинического ответа (процент пациентов с оценкой тяжести 1 или 2) оценивают по шкале TS-CGI-улучшение к 12-й неделе (или конечной точке исследования) относительно

исходного уровня.

3. Процент положительного клинического ответа по шкале оценки общего впечатления пациента об изменении собственного состояния (Patient Global Impression of Change - PGIC); процент положительного ответа по шкале оценки общего впечатления пациента об изменении собственного состояния (процент пациентов с оценкой 1 или 2) определяют на 12-й неделе исследования (или в конечной точке исследования) относительно исходного уровня.

4. Показатель частичной ремиссии по шкале TS-CGI-улучшение; показатель частичной ремиссии (процент пациентов с оценкой тяжести 3) оценивают по шкале TS-CGI-улучшение на 12-й неделе (или в конечной точке исследования) относительно исходного уровня.

5. Изменения от исходного уровня к 12-й неделе (или конечной точке исследования) по шкале оценки TS-CGI-тяжесть; эффективность оценивают по изменению балльных оценок относительно исходного уровня к 12-й неделе (или конечной точке исследования) по шкале оценки клинического общего впечатления тяжести синдрома Туретта (TS-CGI-тяжесть).

Результаты оценки безопасности

[00122] Показателями безопасности являются:

1. Частота, природа и тяжесть нежелательных событий.
2. Результаты лабораторных анализов, оценка жизненно важных показателей и параметры ЭКГ.

Схема исследования

Таблица 1. Схема исследования

Посещение	Скрининг	Исходный уровень	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12	Конец исследования
Информированное согласие	X						
Соответствие критериям отбора/демографии/история болезни	X						
Показатели жизненно важных функций		X	X	X	X	X	X
Физиологическое/неврологическое обследование	X	X	X	X	X	X	X
YGTTs	X	X	X	X	X	X	X

Посещение	Скрининг	Исходный уровень	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12	Конец исследования
CGI-C		Клинические наблюдения	X	X	X	X	X
PGI-C		Собственное наблюдение	X	X	X	X	X
CGI-S	X	X	X	X	X	X	X
Шкала инвалидности Шихана		X				X	X
ECG	X						X
Лабораторные анализы	X						X
Анализ мочи на беременность	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X
Анализ мочи на лекарственные средства	X	X	По мере необходимости				X
Нежелательные явления		X	X	X	X	X	X
Сопутствующие лекарственные средства	X	X	X	X	X	X	X

Пример 3: Изучение безопасности и эффективности соединения формулы I для лечения субъектов с синдромом Туретта

[00123] Ниже описано проспективное, многоцентровое исследование фазы III с открытой маркировкой продолжительностью 12 недель для оценки безопасности и эффективности соединения формулы I при ведении в суточной дозе от 5 мг до 15 мг взрослым пациентам с синдромом Туретта (СТ).

Цели и оцениваемые показатели

[00124] Основные и вторичные цели и оцениваемые показатели представлены в таблице 2 ниже.

Таблица 2: Основные и вторичные цели и оцениваемые показатели

Цели	Оцениваемые показатели
Основная цель	
<p>Определить оптимальный интервал доз соединения формулы I для контроля тика у взрослых пациентов с СТ</p>	<p>«Ответ» оценивают по шкале клинического общего впечатления об изменении состояния пациента с синдромом Туретта (the Tourette Syndrome Clinical Global Impression of Change - TS-CGI-C) на 12-й неделе или после лечения; ответ определяют как «Минимальное улучшение», «Значительное улучшение», «Очень значительное улучшение»</p>

Вторичные цели:	
<ul style="list-style-type: none"> - оценить безопасность и переносимость соединения формулы I; - оценить изменение тяжести симптомов СТ; - оценить изменение тяжести заболевания пациента; - оценить общее клиническое впечатление пациентов об изменении собственного состояния в соответствии с общей клинической шкалой изменения состояния пациентов (patient reported Clinical Global Impression of Change - PGI-C); - определить рейтинг лекарственного средства по оценкам пациентов собственного состояния в соответствии с опросником удовлетворенности приемом лекарственного средства (Medication Satisfaction Questionnaire - MSQ) 	<ul style="list-style-type: none"> - определяют частоту нежелательных явлений и оценивают их тяжесть; оценивают также лабораторную и безопасность для сердечно-сосудистой системы; - определяют изменение общей балльной оценки (TTS) тяжести тика по Йельской общей шкале тяжести тика (Yale Global Tic Severity Scale - YGTSS) к 12 неделе (или после лечения) по сравнению с исходным уровнем; - оценивают изменение по шкале TS-CGI-тяжесть (TS-CGI Severity - TS-CGIS) к 12-й неделе (или после лечения) относительно исходного уровня; - пациенты оценивают общее впечатление об изменениях собственного состояния (Patient-reported Clinical Global Impression of Change - PGI-C) к 12-й неделе (или после лечения) относительно исходного уровня; - пациенты оценивают рейтинг лекарственного средства в соответствии с опросником удовлетворенности приемом лекарственного средства (MSQ) от исходного уровня до 12 недели (или после лечения)

План исследования

[00125] Данное исследование представляет собой проспективное, многоцентровое исследование фазы IIa с открытой маркировкой продолжительностью 12 недель для оценки безопасности и эффективности введения взрослым пациентам с синдромом Туретта (СТ) соединения формулы I, которое должно вызывать противотиковый ответ согласно оценке в соответствии со шкалой клинического общего впечатления об изменении состояния пациента с синдромом Туретта (Tourette Syndrome Clinical Global Impression of change - TS-CGI-C) к 12 неделе или после лечения. Ответ определяют как «Минимальное улучшение», «Значительное улучшение», «Очень значительное улучшение».

[00126] В исследование принимают участие всего 10 пациентов. Это взрослые пациенты мужского пола, у которых предыдущее лечение показало неоптимальное полезное действие.

[00127] Потенциальные пациенты проходят скрининговую оценку. Подходящим пациентам назначают начальную дозу 5 мг один раз в день. Лечение продолжают максимум в течение 12 недель или до неприемлемой непереносимости либо отзыва согласия пациента. По усмотрению исследователя допускается увеличение дозы на 2,5 мг, максимум до 15 мг один раз в день. В ходе исследования в случае возникновения непереносимости при любой заданной дозе суточную дозу соединения снижают на 2,5 мг.

[00128] Скрининговые оценки, клинические оценки эффективности и безопасности,

а также оценки результатов, которые сообщают пациенты, получают в соответствии с планом мероприятий (Schedule of Activities - SoA) (таблица 3 ниже).

Таблица 3. План мероприятий

МЕТОДИКА	СКРИНИНГ	ЛЕЧЕНИЕ В РАМКАХ ИССЛЕДОВАНИЯ			ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
		1-12 недели			
	Скрининг				28 дней после последней дозы
	До 4 недель	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12/конец лечения	
Информирование согласие	X				
Соответствие критериям отбора/демография/история болезни	X				
Проверка физического/неврологического состояния	X			X	X
Клиническое обследование		X ^{2,3}		X ^{2,3}	X
YGTTS	X	X ⁴	X ⁴	X	
TS-CGI-S	X	X ⁴	X ⁴	X	
TS-CGI-C	Клинические замечания	X ⁴	X ⁴	X	
PGI-C	Оценка пациента			X	
Оценка удовлетворенности лекарственным средством в соответствии с опросником				X	
ECG	X			X	
Лабораторные исследования	X			X	
Важнейшие показатели состояния организма	X	По необходимости ³		X	
C-SSRS	X			X	
Тест определения содержания лекарственного средства в моче	X	По необходимости ³		X	
Неблагоприятные явления	X	X		X	
Сопутствующие лекарственные средства	X	X		X	X

¹Пациент не может завершить 12-недельную терапию или выбывает из исследования.

²Проводится по телефону по усмотрению исследователя. На основании оценки исследователя доза может быть увеличена или уменьшена с шагом 2,5 мг.

³Проводится с 1 по 11 неделю включительно по усмотрению и решению исследователя.

⁴Визит в клинику.

[00129] Ответ на лечение оценивают по шкале оценки общего впечатления врача об изменении состояния пациента с синдромом Туретта (Tourette Syndrome Clinical Global Impression of Change - TS-CGI-C) на 12 неделе или в конце лечения. Ответ определяют как «Минимальное улучшение», «Значительное улучшение» и «Очень значительное улучшение». Вторичные оценки эффективности включают общую оценку тика (TTS) по Йельской общей шкале оценки тяжести тика (Yale Global Tic Severity Scale - YGTSS) и по шкале общего впечатления врача об изменении тяжести заболевания (TS-CGI Severity - TS-CGI-S). Безопасность оценивают с помощью физического осмотра, определения основных показателей здоровья, ЭКГ, лабораторных анализов, мониторинга нежелательных явлений и тяжелых нежелательных явлений. Результаты, о которых сообщают пациенты, оценивают по шкале оценки пациентами общего впечатления об изменении собственного состояния (Clinical Global Impression of Change - PGI-C) и в соответствии с удовлетворенностью пациента лекарственными средствами (MSQ).

Лечение в рамках исследования

[00130] Лечение в рамках исследования определяют как любое(ые) вмешательство(а) в рамках исследования, поставляемый(е) в продажу продукт(ы), плацебо или медицинское(ие) устройство(а), предназначенные для введения пациенту в соответствии с протоколом исследования.

[00131] Применяемое(ые) в исследовании лечение(я) представлено(ы) в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Лечение в рамках исследования

Название применяемого лечения	Соединение формулы I
Тип	Лекарственное средство
Лекарственный препарат	Капсула
Величина разовой дозы	2,5 мг, 5,0 мг
Дозировка	Один раз в день
Способ введения	Пероральный

[00132] Препарат/технологичность/хранение/учет: Клинический препарат соединения формулы I представляет собой твердые желатиновые капсулы красновато-коричневого цвета для перорального введения. Наполнитель капсулы состоит из соединения формулы I и неактивных ингредиентов: маннита, микрокристаллической целлюлозы, натрия крахмала гликолята, монопальмитата сахарозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарилфумарата натрия.

[00133] Оболочка капсулы состоит из желатина, диоксида титана, красного оксида железа и желтого оксида железа. Все эксципиенты, используемые в препарате, являются компендиальными (Ph. Eur. и/или USP/NF).

[00134] Доступны твердые желатиновые капсулы, содержащие 2,5 мг и 5 мг соединения формулы I. Капсулы соединения хранят в в рекомендованных условиях хранения: «Хранить при 15-25°C», «Защищать от света и влаги».

Пример 4: Кристаллическая форма соединения формулы I

[00135] Получение кристаллической формы: Аморфную форму соединения формулы I перемешивают в воде или в 50% растворе метанола в воде при 65°C в течение 3 дней с получением кристаллической формы свободного основания соединения формулы I. Кристаллическая форма является термодинамически стабильной при температуре по меньшей мере в интервале от 20°C до 60°C. Графические изображения ПРДГ и кривой ДСК по существу представлены на фигуре 1 и фигуре 2, соответственно. ПРДГ получена в соответствии с протоколами, известными в данной области техники.

[00136] Температура плавления: Пик максимальной температуры плавления (T_m) кристаллической формы определяют с помощью ДСК, которую проводят с использованием Mettler Toledo DSC 821e с роботом-пробоотборником Sample Robot TSO 801RO. Образец массой 2-5 мг помещают в алюминиевые тигли объемом 40 мкл с перфорированными алюминиевыми крышками, образец нагревают со скоростью 10°C/мин. от 25°C до 300°C. Собирают данные о температуре начала пика плавления кристалла, начала пика, максимума пика и конца пика. ДСК показывает, что T_m кристаллической формы равна 213,16°C.

[00137] Растворимость: Описанная выше кристаллическая форма показывает очень низкую растворимость в водных растворах при $pH > 3$ (<0,004 мг/мл). Растворимость в моделированном желудочной соке (simulated gastric fluid - SGF), моделированной кишечной жидкости в состоянии натощак (fasted state simulated intestinal fluid - FaSSIF) и моделированной кишечной жидкости в состоянии после приема пищи (fed state simulated intestinal fluid - FeSSIF) составляет 0,019 мг/мл, 0,006 мг/мл и 0,022 мг/мл, соответственно. Растворимость повышается в 50-100 раз в присутствии поверхностно-активных веществ (например, Tween-80, натрийдодецилсульфата, диоктилсульфосукцината или Pluronic F68) и циклодекстринов; однако она остается довольно низкой. В целом, кристаллическая форма проявляет плохую растворимость при температуре окружающей среды (22°C) не только в водных системах, но и в большинстве протестированных органических растворителей (< 50 мг/мл).

[00138] Стабильность: Предварительное исследование ускоренного разложения кристаллической формы свободного основания соединения формулы I в условиях кислотного, основного, окислительного и фотолитического стресса проводят для определения жизнеспособности кристаллической формы в различных стрессовых условиях. Поскольку растворимость соединения формулы I является низкой в стандартном растворителе этаноле, этанол заменяют N-метил-2-пирролидоном (NMP).

[00139] Определенное количество кристаллической формы свободного основания соединения формулы I (0,2-0,8 мг) взвешивают во флаконе для ВЭЖХ объемом 1,8 мл и хранят его открытым (75% RH) или закрытым (окружающая среда) при указанной температуре и в течение указанного времени. После инкубации соединение растворяют в 1-1,5 мл NMP до конечной концентрации 0,2-0,5 мг/мл и анализируют с помощью СВЭЖХ (254 нм). Результаты по существу представлены в таблице 5 ниже. Полученные данные

показывают, что кристаллическая форма стабильна при различных температурах в твердом состоянии (<0,5% продуктов разложения), например стабильна в течение по меньшей мере 4 недель при 40-60°C.

Таблица 5. Предварительная стабильность в твердом состоянии

Условия хранения	СВЭЖХ анализ (% площади основного пика)
4 недели, 40°C	100
4 недели, 60°C	100
4 недели, 40°C, 75% RH	100
4 недели, КТ	100
4 недели, 4°C	100
1 час, 80°C	100
1 день, 80°C	100
8 дней, 80°C	100

[00140] Кристаллическая форма свободного основания соединения формулы I стабильна в твердом состоянии в течение до 8 дней при 80°C и в растворе при pH от 3 до 7 при КТ. При более высоких или более низких значениях pH наблюдается разложение. Кристаллическая форма стабильна в твердом состоянии после воздействия света. В растворе она стабильна при дневном свете и, в зависимости от времени, является от умеренно стабильной до нестабильной в тесте на солнце. Она также стабильна к окислению в течение 1 дня, но показывает некоторую чувствительность при длительном воздействии. Кристаллическая форма совместима почти со всеми эксципиентами; однако выделение лекарственного средства в CompaS анализе зависит от используемого для экстракции растворителя.

[00141] В разбавителе для получения суспензии, используемом для исследования ФК, ФД и токсичности (0,5% НРС/1% Tween 80), кристаллическая форма также стабильна в течение до 5 недель при КТ при незначительном росте частиц и без образования гидратов. Для парентерального введения разработан препарат с 30% Kleptose (1,5 мг/мл, физиологическая осмоляльность, pH 6,2), который стабилен в течение по меньшей мере 4 недель при 40°C.

ВКЛЮЧЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ССЫЛКИ

[00142] В настоящей заявке представлены ссылки на различные выданные патенты, опубликованные патентные заявки, журнальные статьи и другие публикации, и все они включены в настоящий документ в качестве ссылок. Если существует противоречие между любой из включенных ссылок и настоящим описанием, описание будет иметь преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который относится к предшествующему уровню техники, может быть явно исключен из одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления известны специалисту в данной области

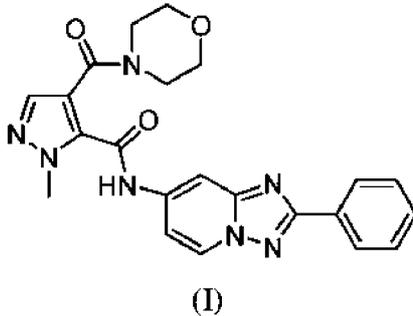
техники, они могут быть исключены, даже если исключение не указано в явном виде в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связана ли она с существованием предшествующего уровня техники или нет.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[00143] Изобретение может быть реализовано в других конкретных формах без выделения их из объема изобретения или его существенных признаков. Поэтому приведенные выше варианты осуществления следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие описанное здесь изобретение. Таким образом, объем изобретения определен в прилагаемой формуле изобретения, а не в предыдущем описании, и предполагается, что все изменения, которые входят в смысл и диапазон эквивалентности формулы изобретения, будут учтены в ней.

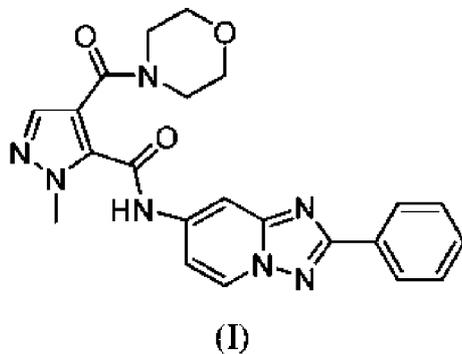
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения синдрома Туретта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического средства или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтическое средство представляет собой соединение формулы I:



2. Способ по п.1, где в начале лечения общая оценка тика у субъекта по Йельской общей шкале оценки тяжести тика равна по меньшей мере 22.

3. Способ лечения синдрома Туретта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического средства или его фармацевтически приемлемой соли, где в начале лечения общая оценка тика у субъекта по Йельской общей шкале оценки тяжести тика равна по меньшей мере 22, и терапевтическое средство представляет собой соединение формулы I:



4. Способ по любому из пп.1-3, в котором субъект ранее получал другую терапию для лечения синдрома Туретта.

5. Способ по п.4, в котором предыдущее введение другой терапии для лечения синдрома Туретта представляет собой введение пимозида, галоперидола, арипипразола, метилфенидата, декстроамфетамина, лиздексамфетамина, атипамезола, эфароксана или идазоксана.

6. Способ по п.5, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

7. Способ по п.5., в котором введение включает пероральное введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

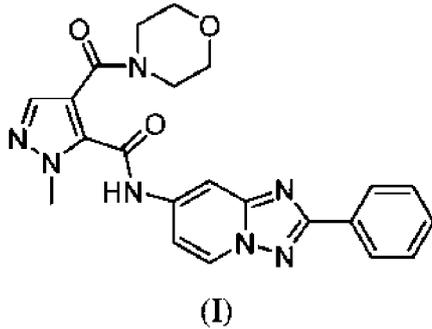
8. Способ по п.5, в котором введение включает введение соединения формулы I или

его фармацевтически приемлемой соли в стандартной дозе.

9. Способ по п.1, в котором введение включает введение соединения формулы I в форме его свободного основания.

10. Способ по п.1, в котором введение включает введение соединения формулы I в форме его фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ лечения синдрома Туретта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ингибитора фосфодиэстеразы 10 (PDE10) или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор PDE10 представляет собой соединение формулы I:



12. Способ по любому из пп.1-11, в котором композиция включает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в качестве единственного активного ингредиента.

13. Способ по любому из пп.1-11, в котором композиция включает соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с другим активным ингредиентом.

14. Способ по п.13, в котором другой активный ингредиент представляет собой оланзапин или рисперидон.

15. Способ по любому из пп.1-14, в котором композиция включает неактивные ингредиенты, выбранные из группы, состоящей из маннита, микрокристаллической целлюлозы, натрия крахмала гликолята, монопальмитата сахарозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, коллоидного диоксида кремния и стеарилфумарата натрия.

16. Способ по любому из пп.1-15, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в капсуле.

17. Способ по п.16, в котором оболочка капсулы состоит из желатина, диоксида титана, красного оксида железа и желтого оксида железа.

18. Способ по п.16, в котором капсула включает от примерно 1 мг до примерно 10 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ по п.18, в котором капсула включает от примерно 2,5 мг до примерно 5 мг соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ по любому из пп.1-19, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 2,5 мг до

примерно 5 мг один раз в день.

21. Способ по любому из пп.1-19, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

22. Способ по п.21, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве примерно 5 мг, примерно 7,5 мг, примерно 10 мг, примерно 12,5 мг или примерно 15 мг один раз в день.

23. Способ по любому из пп.1-22, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в препарате с немедленным высвобождением действующего вещества.

24. Способ по любому из пп.1-22, в котором введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в препарате с пролонгированным высвобождением действующего вещества.

25. Способ по любому из пп.1-24, в котором введение сохраняет эффективность в течение дня.

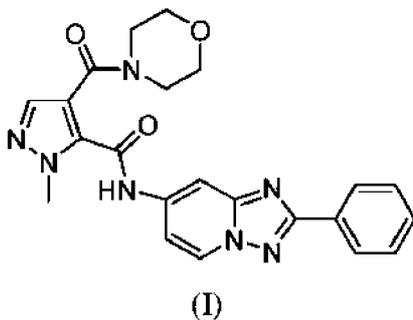
26. Способ по любому из пп.1-25, в котором субъект страдает синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

27. Способ по любому из пп.1-25, в которое субъект не страдает СДВГ.

28. Способ по любому из пп.1-25, в котором субъект страдает обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР).

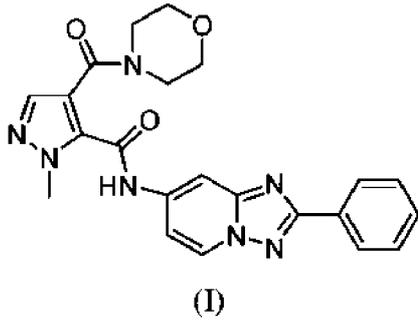
29. Способ по любому из пп.1-25, в котором субъект не страдает ОКР.

30. Способ лечения синдрома Туретта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество терапевтического средства или его фармацевтически приемлемой соли, где в начале лечения общая оценка тика у субъекта по Йельской общей шкале оценки тяжести тика равна по меньшей мере 22, и терапевтическое средство представляет собой соединение формулы I:



где введение включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от примерно 5 мг до примерно 15 мг один раз в день.

31. Твердая форма соединения формулы I:



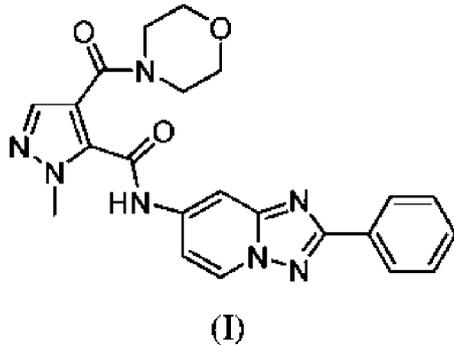
где твердая форма представляет собой кристаллическую твердую форму свободного основания соединения формулы I, и температура начала плавления кристаллической твердой формы, определенная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), равна примерно 210-214°C.

32. Твердая форма по п.31, порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ) которой по существу представлена на фигуре 1.

33. Твердая форма по п.31, кривая ДСК которой по существу представлена на фигуре 2.

34. Твердая форма по любому из пп.31-33, которая присутствует в капсуле в количестве от примерно 1 мг до примерно 10 мг.

35. Способ лечения синдрома Туретта, включающий введение субъекту, нуждающегося в этом, композиции, содержащей терапевтически эффективное количество кристаллической твердой формы свободного основания соединения формулы I:

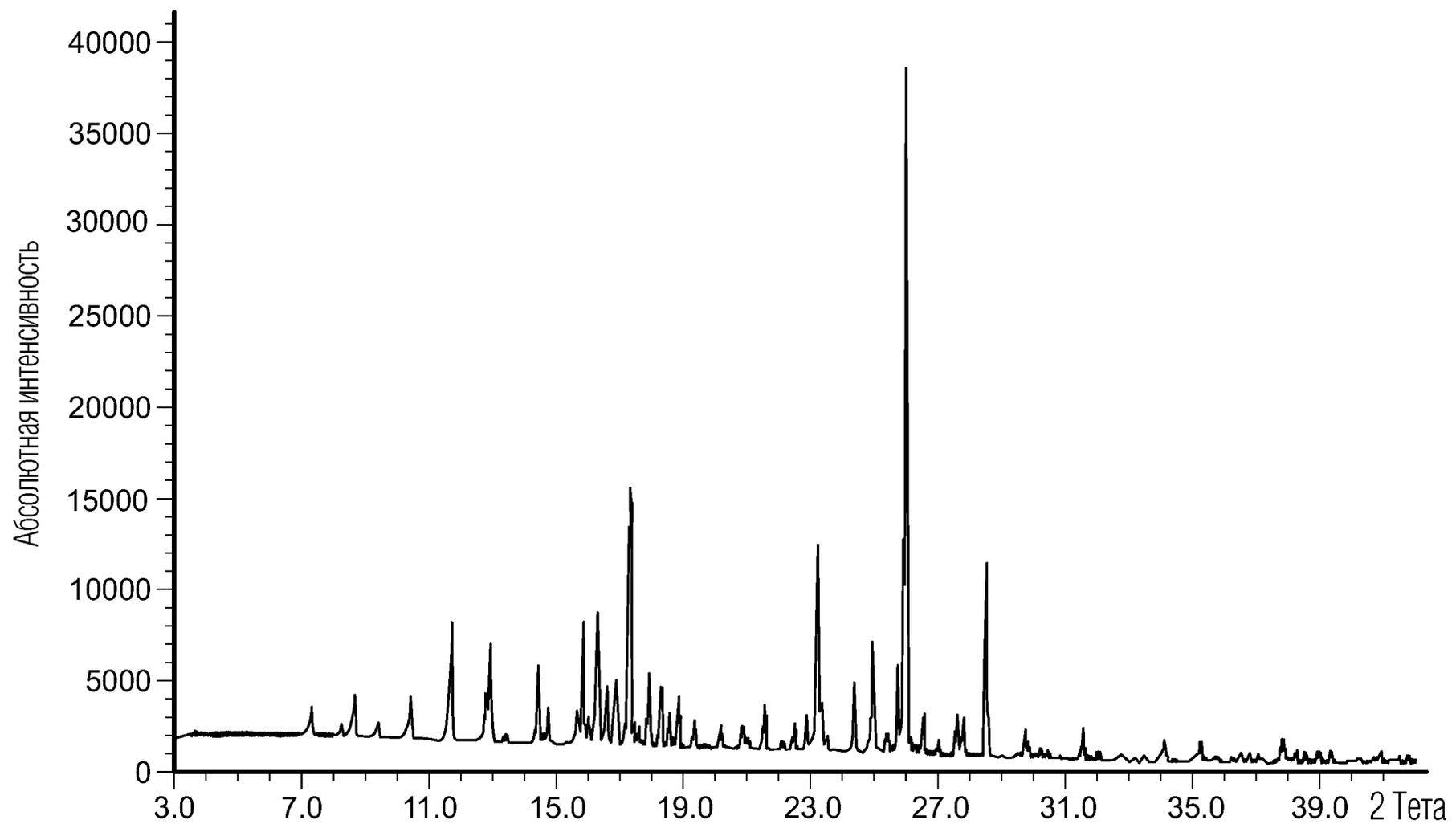


где температура начала плавления указанной кристаллической твердой формы вещества, определенная с помощью ДСК, равна примерно 210-214°C.

36. Способ по п.35, в котором ПРДГ кристаллической твердой формы по существу представлена на фигуре 1.

37. Способ по п.35, в котором кривая ДСК кристаллической твердой формы по существу представлена на фигуре 2.

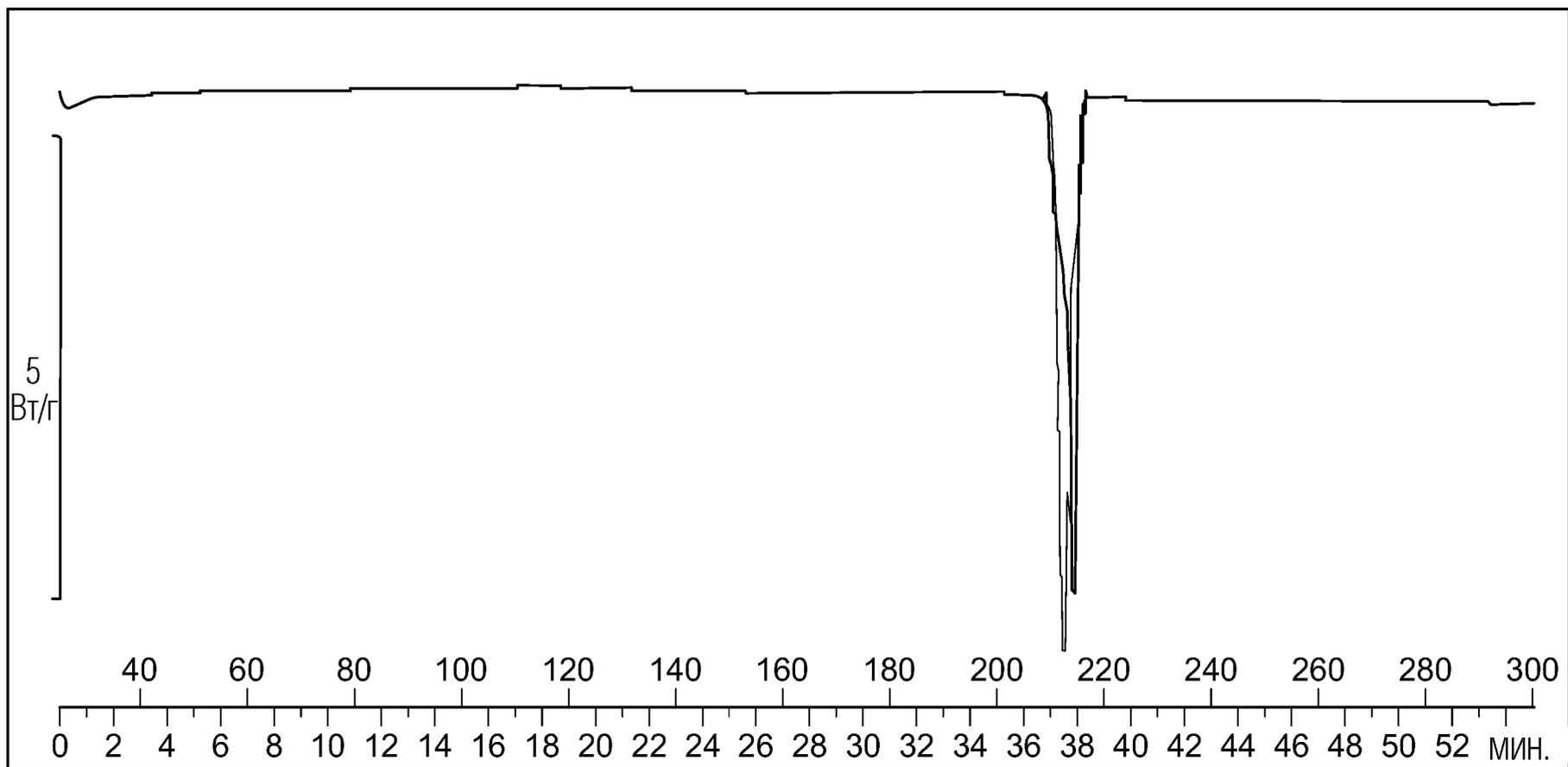
По доверенности



ФИГ. 1

1/2

576704



2/2

ФИГ. 2