

SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE [2-(3-FLUORO-5-METANOSULFONILFENOXI)ETIL](PROPI)AMINA Y USOS DE LAS MISMAS

Campo técnico

5 La presente descripción se refiere a sales farmacéuticamente aceptables del compuesto [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina. De manera más específica, la presente descripción se refiere a una sal de ácido tartárico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil]-
10 (propil)amina y una sal de ácido fumárico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina, respectivamente. La presente descripción también se refiere a un método para la preparación de las sales antes mencionadas, así como a los usos de las sales anteriormente mencionadas.

15

Antecedentes de la invención

El documento WO 2012/143337 describe derivados de fenoxietilamina útiles como moduladores de la neurotransmisión glutamatérgica mediada por el receptor dopaminérgico y N-metil-D-aspartato (NMDA) de los ganglios corticales y basales, y de
20 manera más específica para el tratamiento de enfermedades que responden a la modulación de la función dopaminérgica y glutamatérgica en el sistema nervioso central. El compuesto [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)-etil](propil)amina se
25 describe en su forma no salina así como en forma de sal de

ácido clorhídrico en el Ejemplo 1. Se indica que dicha sal de ácido clorhídrico tiene un punto de fusión de 191°C.

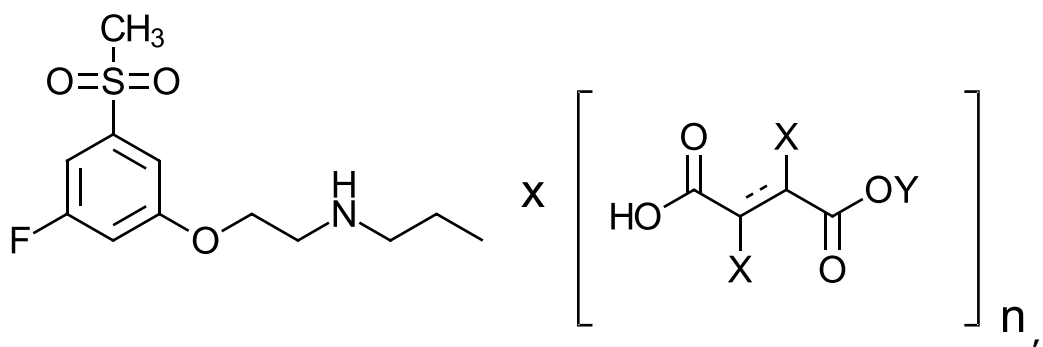
El compuesto 2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)-etil](propil)amina se encuentra actualmente en desarrollo
5 clínico para el tratamiento de la discinesia en la enfermedad de Parkinson, es decir, movimientos involuntarios que a menudo siguen después de varios años de tratamiento con L-dopa, y para el tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson.

La investigación adicional y el desarrollo de 2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina ha revelado
10 la necesidad de una forma de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina que presenta propiedades farmacéuticas satisfactorias, así como una manipulación y propiedades farmacológicas satisfactorias, en
15 particular a escala industrial.

Sumario de la invención

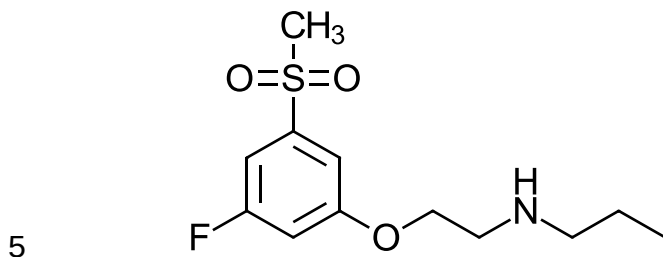
Un objeto de la presente descripción es proveer una forma de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)-
20 amina que presenta propiedades farmacéuticas satisfactorias, así como manipulación y propiedades del fármaco.

La presente descripción provee una sal de la Fórmula III:

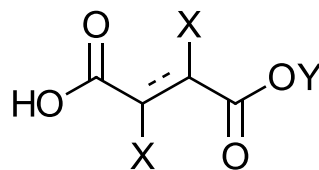


Fórmula III

siendo dicha sal una combinación de un compuesto de la Fórmula I y un ácido de la Fórmula II:



Fórmula I



Fórmula II

en una relación de 1:n,

en donde

X es H u OH,

10 Y es H o un catión seleccionado del grupo que consiste en Li, Na y K,

--- es un enlace sencillo o un doble enlace,

y n es 0.5 o 1.

La presente descripción también provee una
15 composición farmacéutica que comprende una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento mezclada con un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente

aceptable.

La presente descripción también provee una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento para su uso como medicamento en terapia.

5 La presente descripción también provee una sal de la
Fórmula III como se describe en el presente documento para su
uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad,
trastorno y/o afección que es al menos uno de los siguientes:
psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme,
10 trastorno bipolar, trastorno psicótico, trastorno psicótico
inducido por fármacos, trastorno del estado de ánimo, trastorno
de ansiedad, depresión, enfermedad obsesivo-compulsiva,
demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad,
trastornos del espectro autista, ADHD, parálisis cerebral,
15 síndrome de Gilles de la Tourette, lesión cerebral, trastorno
del sueño, trastorno sexual, trastorno de la alimentación,
obesidad, dolor de cabeza, dolores en condiciones
caracterizadas por aumento del tono muscular, enfermedad de
Parkinson, síndrome parkinsoniano, discinesia, discinesias
20 inducidas por L-DOPA, discinesias tardías, distonía, demencia
con tics y temblores, enfermedad de Huntington, trastorno del
movimiento inducido por fármacos, piernas inquietas,
narcolepsia, enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados
con la enfermedad de Alzheimer.

25 La presente descripción también provee el uso de una

sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que es al menos uno de los siguientes: psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno bipolar, trastorno psicótico, trastorno psicótico inducido por fármacos, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión, enfermedad obsesivo-compulsiva, demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastornos del espectro autista, ADHD, parálisis cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette, lesión cerebral, trastorno del sueño, trastorno sexual, trastorno de la alimentación, obesidad, dolor de cabeza, dolores en condiciones caracterizadas por aumento del tono muscular, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, discinesia, discinesias inducidas por L-DOPA, discinesias tardías, distonía, demencia con tics y temblores, enfermedad de Huntington, trastorno del movimiento inducido por fármacos, piernas inquietas, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

La presente descripción también provee un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que es al menos uno de los siguientes: psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno bipolar, trastorno psicótico, trastorno psicótico inducido por

fármacos, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión, enfermedad obsesivo-compulsiva, demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastornos del espectro autista, ADHD, parálisis cerebral, síndrome de Gilles de la
5 Tourette, lesión cerebral, trastorno del sueño, trastorno sexual, trastorno de la alimentación, obesidad, dolor de cabeza, dolores en afecciones caracterizadas por aumento del tono muscular, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, discinesia, discinesias inducidas por L-DOPA,
10 discinesias tardías, distonía, demencia con tics y temblores, enfermedad de Huntington, trastorno del movimiento inducido por fármacos, piernas inquietas, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer y trastorno(s) relacionado(s) con la enfermedad de Alzheimer; que comprende administrar a un mamífero, tal como
15 un ser humano o un animal, que lo necesite, una cantidad eficaz de una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento.

La presente descripción también provee un método para preparar una sal de la Fórmula III como se describe en el
20 presente documento dicho método comprende los pasos de:

- proveer un compuesto de la Fórmula I, como se describe en el presente documento, y un ácido de la Fórmula II, como se describe en el presente documento, en una relación de 1:0.5 o 1:1,
- 25 - combinar dicho compuesto de la Fórmula I con dicho

ácido de la Fórmula II en un solvente para formar una solución,
y

- dejar reposar dicha solución hasta que se forme un
precipitado, y

5 - aislar dicho precipitado por filtración proveyendo
así la sal de la Fórmula III.

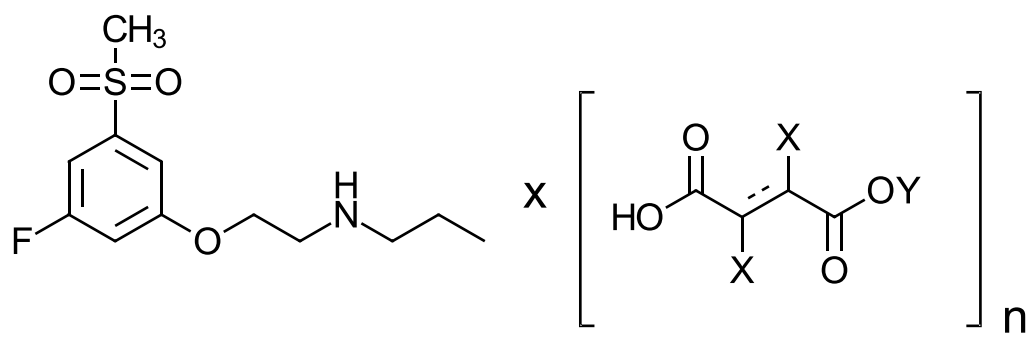
Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un difractograma XRP de la sal
10 de la Fórmula IVa.

La Figura 2 muestra un difractograma XRP de la sal
de la Fórmula Va.

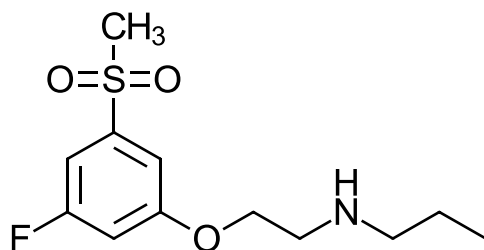
Descripción

15 La presente descripción provee una sal de la Fórmula
III:

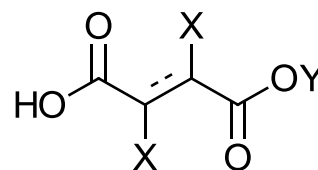


Fórmula III

siendo dicha sal una combinación de un compuesto de
20 la Fórmula I y un ácido de la Fórmula II:



Fórmula I



Fórmula II

en una relación de 1:n,

en donde

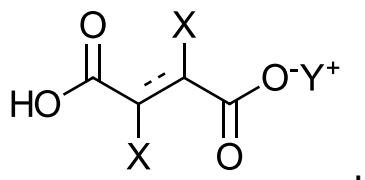
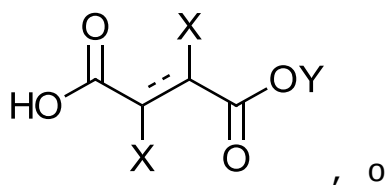
5 X es H u OH,

Y es H o un catión seleccionado del grupo que consiste en Li, Na y K,

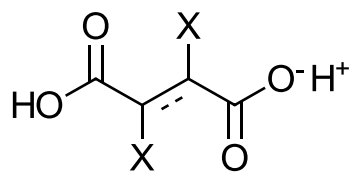
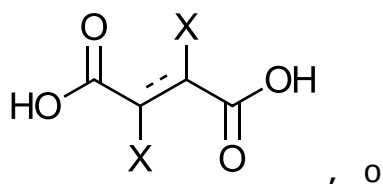
--- es un enlace sencillo o un doble enlace, y

n es 0.5 o 1.

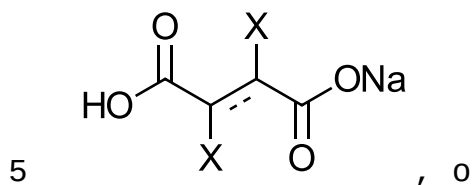
10 Se apreciará que el ácido de la Fórmula II descrito en el presente documento se puede representar como.



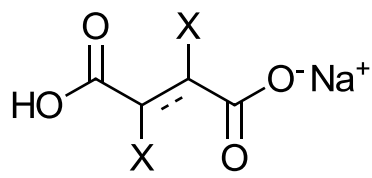
15 Por ejemplo, cuando Y es H, es decir, hidrógeno; el ácido de la Fórmula II se puede representar como



En un ejemplo adicional, cuando Y es Na, es decir, sodio, el ácido de la Fórmula II puede representarse como



5



A continuación seguirán más valores de X, Y, --- y n. Se apreciará que dichos valores se pueden usar con cualquiera de las definiciones, ejemplos y/o reivindicaciones
10 descritos en el presente documento.

Por ejemplo, cuando

X es OH,

Y es H y

--- es un enlace sencillo,

15 el ácido de la Fórmula II es ácido tartárico tal como ácido L-(+)-tartárico y/o ácido D-(-)-tartárico. El ácido

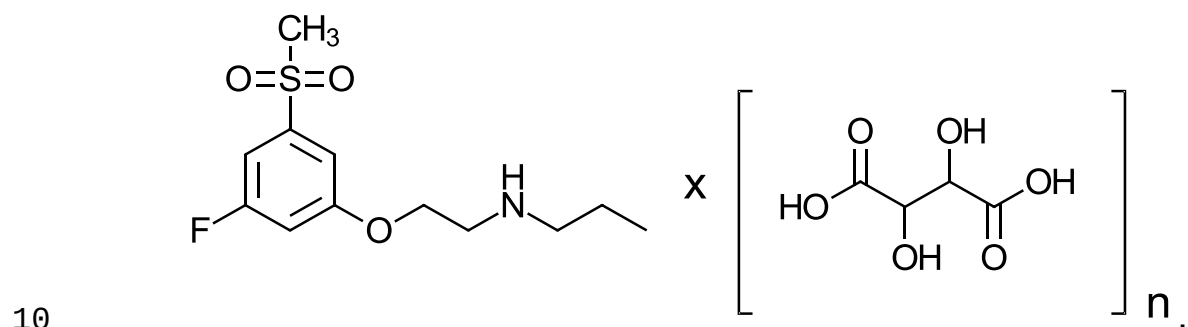
tartárico se puede combinar con el compuesto de la Fórmula I como se describe en el presente documento.

Por lo tanto, para la sal de la Fórmula III cuando X es OH,

5 Y es H y

--- es un enlace sencillo,

se provee una sal de la Fórmula IV que es una combinación de un compuesto de la Fórmula I y ácido tartárico: Fórmula IV.



Fórmula IV

El ácido tartárico descrito aquí puede ser ácido L-(+)-tartárico y/o ácido D-(-)-tartárico. Por ejemplo, el ácido tartárico puede ser ácido L-(+)-tartárico. En otro ejemplo, el

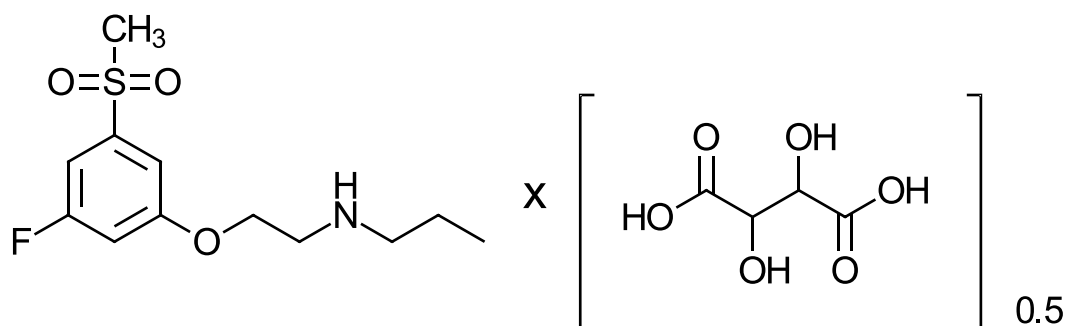
15 ácido tartárico puede ser ácido D-(-)-tartárico. En otro ejemplo más, el ácido tartárico puede ser una mezcla tal como una mezcla racémica de ácido L-(+)-tartárico y ácido D-(-)-tartárico.

La relación del compuesto de la Fórmula I y el ácido

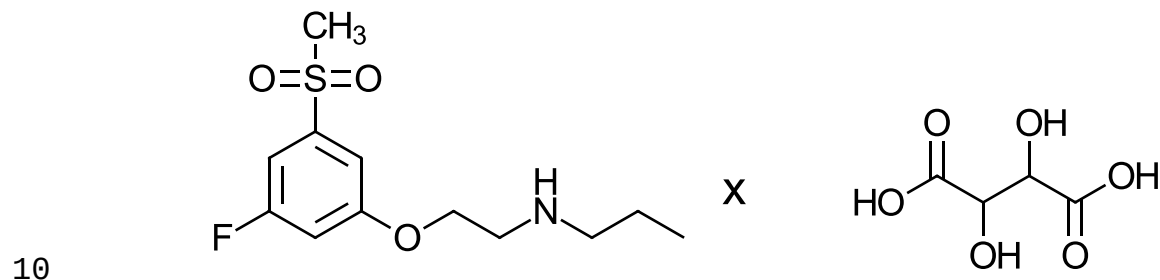
20 tartárico puede ser 1:n, es decir, la relación del compuesto

de la Fórmula I al ácido tartárico, en donde n es un número tal como 0.5 o 1.

Por ejemplo, cuando la relación del compuesto de la Fórmula I al ácido tartárico es 1:0.5, se provee una sal de la
 5 Fórmula IVa. En un ejemplo adicional, cuando la relación del compuesto de la Fórmula I al ácido tartárico es 1:1, se provee una sal de la Fórmula IVb.



Fórmula IVa



10

Fórmula IVb

En otro ejemplo, cuando

X es H,

Y es H y

15

--- es un doble enlace,

el ácido de la Fórmula II es ácido fumárico. El ácido fumárico se puede combinar con el compuesto de la Fórmula I

como se describe en el presente documento.

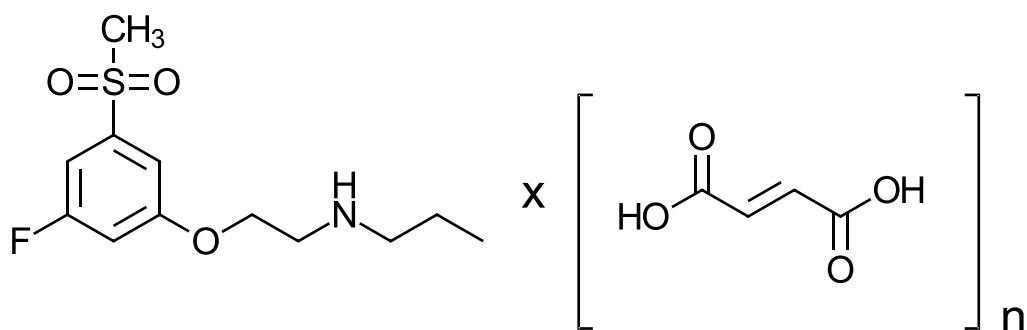
Por lo tanto, para la sal de la Fórmula III cuando

X es H,

Y es H y

5 $\equiv$ es un doble enlace,

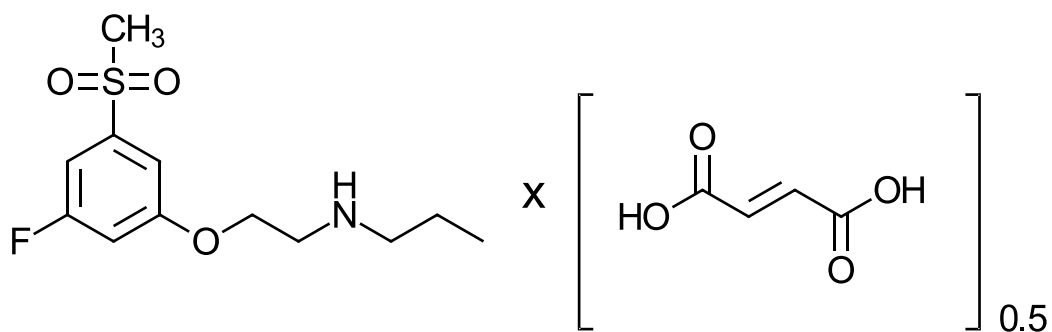
se provee una sal de la Fórmula V que es una combinación de un compuesto de la Fórmula I y ácido fumárico:



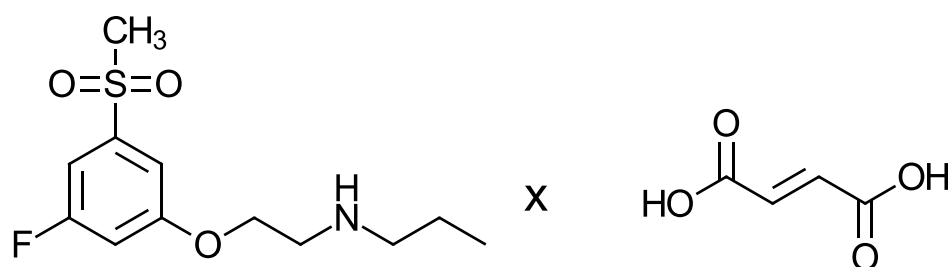
Fórmula V

10 La relación del compuesto de la Fórmula I y el ácido fumárico puede ser 1:n, en donde n es un número tal como 0.5 o 1. Por ejemplo, n puede ser 0.5. En otro ejemplo, n puede ser 1.

15 Por ejemplo, cuando la relación del compuesto de la Fórmula I al ácido fumárico es 1:0.5, se provee una sal de la Fórmula Va. En un ejemplo adicional, cuando la relación del compuesto de la Fórmula I al ácido fumárico es 1:1 se provee una sal de la Fórmula Vb.



Fórmula Va



Fórmula Vb

5 También se provee una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento, tal como una sal de la Fórmula IV o una sal de la Fórmula V, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del compuesto de la Fórmula I están reemplazados por deuterio. Adicional o alternativamente, la

10 sal de la Fórmula III puede marcarse con isótopos distintos del deuterio como se describe en el presente documento.

La sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento es farmacéuticamente aceptable e inesperadamente se ha encontrado que presenta propiedades de

15 cristalinidad alta (es decir, es sustancialmente cristalina), no es higroscópica, presenta un punto de fusión alto y/o una solubilidad en agua satisfactoria. Además, la sal de la Fórmula

III puede aislarse con buen rendimiento químico y alta pureza.

Se provee una sal de la Fórmula III, como se describe en el presente documento, caracterizada por ser cristalina. La cristalinidad se puede determinar mediante XRPD o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. La cristalinidad alta de la sal de la Fórmula III la hace bien definida con respecto, por ejemplo, al punto de fusión y XRPD. Este es un beneficio en la fabricación de tabletas y se cree que mejora la estabilidad durante el almacenamiento. En el presente documento, cristalinidad alta significa un grado de cristalinidad de aproximadamente 80% o más, como aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 99% o aproximadamente 100% medido por XRPD o cualquier otro método apropiado de medición conocido en la técnica.

La sal de la Fórmula III, como se describe en el presente documento, puede caracterizarse por un difractograma de XRP como se muestra en la Figura 1 o en la Figura 2. La sal de la Fórmula III tal como la sal de la Fórmula IVa puede caracterizarse por un difractograma de XRP que comprende un pico en aproximadamente $13.02\ 2\theta$ como $13.0\ 2\theta$, y opcionalmente al menos un pico adicional seleccionado entre los siguientes:

aproximadamente	12.43	tal como	aproximadamente	12.4,
aproximadamente	14.40	tal como	aproximadamente	14.4,
aproximadamente	21.10	tal como	aproximadamente	21.1,

aproximadamente 24.36 tal como aproximadamente 24.4 2θ . La sal de la Fórmula IVa también se puede caracterizar por un difractograma XRP que comprende un pico en aproximadamente 12.43, aproximadamente 13.02, aproximadamente 14.40. aproximadamente 21.10, aproximadamente 24.36 2θ y opcionalmente al menos un pico adicional seleccionado entre los siguientes: aproximadamente 18.07, aproximadamente 19.92 2θ Por ejemplo, el difractograma XRP puede comprender picos a aproximadamente 12.4, aproximadamente 13.0. aproximadamente 14.4, aproximadamente 21.1 y aproximadamente 24.4 2θ . La sal de la Fórmula IVa también se puede caracterizar por un difractograma XRP que comprende un pico en aproximadamente 12.43, aproximadamente 13.02, aproximadamente 14.40. aproximadamente 18.07, aproximadamente 19.92, aproximadamente 21.10. aproximadamente 24.36 2θ , y opcionalmente al menos un pico adicional seleccionado de la siguiente: aproximadamente 19.62, aproximadamente 21.44 2θ . Además, la sal de la Fórmula III tal como la sal de la Fórmula Va puede caracterizarse por un difractograma de XRP que comprende un pico en aproximadamente 15.27 2θ , y opcionalmente al menos un pico adicional seleccionado de lo siguiente: aproximadamente 7.62 tal como aproximadamente 7.6, aproximadamente 12.98 tal como aproximadamente 13.0. aproximadamente 21.84 tal como aproximadamente 21.8, aproximadamente 22.98 tal como aproximadamente 23.0 2θ . La sal de la Fórmula Va también puede

caracterizarse por un difractograma XRP que comprende un pico en aproximadamente 7.62, aproximadamente 12.98, aproximadamente 15.27, aproximadamente 21.84, aproximadamente 22.98 2θ y opcionalmente al menos un pico adicional seleccionado entre los siguientes: aproximadamente 18.55, aproximadamente 24.08 2θ . Por ejemplo, el difractograma XRP puede comprender picos en aproximadamente 7.6, aproximadamente 13.0, aproximadamente 15.3, aproximadamente 21.8 y aproximadamente 23.0 2θ . La sal de la Fórmula Va también se puede caracterizar por un difractograma XRP que comprende un pico en aproximadamente 7.62, aproximadamente 12.98, aproximadamente 15.27, aproximadamente 18.55, aproximadamente 21.84, aproximadamente 22.98, aproximadamente 24.08 2θ , y opcionalmente al menos un pico adicional seleccionado de la siguiente: aproximadamente 22.65, aproximadamente 30.79 2θ .

Se ha encontrado que la sal de la Fórmula III, tal como la sal de la Fórmula IV y la sal de la Fórmula V, tiene un punto de fusión alto y una hidrosolubilidad satisfactoria. El punto de fusión alto de la sal de la Fórmula III es un beneficio, por ejemplo, en la fabricación de tabletas. La solubilidad satisfactoria en agua de la sal de la Fórmula III la hace adecuada para cualquier administración a un ser humano, tal como la administración oral. La sal de fórmula IVa se ha encontrado que tienen un punto de fusión de 187.6°C. Además, se ha encontrado que la solubilidad en agua de la sal de fórmula

IvA es de aproximadamente 185 mg/mL. Se ha encontrado que la sal de fórmula Va tienen un punto de fusión de 184.9°C. Además, se ha encontrado que la solubilidad en agua de la sal de fórmula Va es de aproximadamente 92 mg/mL. El punto de fusión y/o la solubilidad en agua pueden determinarse como se describe en la sección de Ejemplos de este documento.

Además, se ha descubierto que la sal de la Fórmula IV no es higroscópica a ninguna humedad relativa probada y eso es ventajoso ya que permite el almacenamiento sin ser alterada por la humedad circundante. Se ha encontrado que la sal de la Fórmula IV cambia su peso en $\pm 0.3\%$ en peso o menos a cualquier humedad tal como cualquier humedad relativa como se describe en el presente documento, es decir, no es higroscópica o sustancialmente no es higroscópica. En un ejemplo, la sal de la Fórmula IV no cambia su peso a ninguna humedad, como cualquier humedad relativa probada.

También se provee una composición farmacéutica que comprende:

una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento tal como una sal de la Fórmula IV o una sal de la Fórmula V mezclada con un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede proveer en una única forma de dosificación, tal como tableta, píldora, cápsula o similar. La cantidad del compuesto de la Fórmula I de la sal de la Fórmula

III en la forma de dosificación única puede variar. Por ejemplo, la cantidad del compuesto de la Fórmula I de dicha sal puede ser de aproximadamente 2.0 mg hasta aproximadamente 10.0 mg, tal como de aproximadamente 2.5 mg a aproximadamente 7.5 mg. Además, la cantidad del compuesto de la Fórmula I de dicha sal puede ser de aproximadamente 5.0 mg, aproximadamente 7.5 mg o aproximadamente 2.5 mg.

Sorprendentemente, se ha descubierto que la administración de las cantidades anteriormente mencionadas a un paciente, como un ser humano, reduce los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección como se describe en el presente documento, en particular discinesias inducidas por L-DOPA, en mayor medida en comparación con la administración del compuesto de la Fórmula I de la sal de la Fórmula III en una cantidad mayor, tal como una cantidad igual o superior a 10 mg. Por lo tanto, la administración de una cantidad menor es más ventajosa que la administración de una cantidad mayor.

Además, se provee una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento, tal como una sal de la Fórmula IV o una sal de la Fórmula V para su uso como medicamento.

Además, se provee una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento, tal como una sal de la Fórmula IV o una sal de la Fórmula V, o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, para

su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que sea al menos una de las siguientes: psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno bipolar, trastorno psicótico, trastorno psicótico
5 inducido por fármacos, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión, enfermedad obsesivo-compulsiva, demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastornos del espectro autista, ADHD, parálisis cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette, lesión cerebral, trastorno
10 del sueño, trastorno sexual, trastorno de la alimentación, obesidad, dolor de cabeza, dolores en condiciones caracterizadas por aumento del tono muscular, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, discinesia, Disquinesias inducidas por L-DOPA, discinesias tardías,
15 distonía, demencia con tics y temblores, enfermedad de Huntington, trastorno del movimiento inducido por fármacos, piernas inquietas, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

Además, se provee una sal de la Fórmula III como se
20 describe en el presente documento, tal como una sal de la Fórmula IV o una sal de la Fórmula V, o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o condición que es esquizofrenia, discinesias
25 inducidas por L-DOPA y/o enfermedad de Huntington. Además, se

proporciona una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento, o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, tal como una sal de la Fórmula IV o una sal de la Fórmula V para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o condición que es discinesias inducidas por L-DOPA.

También se proporciona una sal de la Fórmula III para usarse como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica para usarse como se describe en el presente documento, en donde la sal o la composición farmacéutica se administra a un paciente tal como un ser humano en una dosis de aproximadamente 2.0 mg hasta aproximadamente 10.0 mg, tal como aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 5.0 mg o aproximadamente 7.5 mg. Como resultado, la enfermedad, trastorno y/o afección, o los síntomas asociados con dicha enfermedad, trastorno y/o afección, se alivian o reducen en mayor medida en comparación con la administración de la sal o la composición farmacéutica a un paciente en una dosis igual o superior a 10 mg. La administración en una dosis igual o superior a aproximadamente 10 mg y la administración para proveer la dosis desde aproximadamente 2.0 mg hasta aproximadamente 10.0 mg puede tener lugar un igual número de veces, tal como un igual número de veces al día, tal como dos veces al día.

Como se usa en el presente documento, la expresión

“desde...hasta...” significa “desde...hasta pero sin incluir...”. Por ejemplo, la expresión “desde 2.0 mg hasta 10.0 mg” significa “desde 2.0 mg hasta pero sin incluir 10.0 mg”. En este último caso, se incluye la cantidad de 9.99 mg mientras
5 que no se incluye la cantidad de 10.0 mg.

También se provee el uso de una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento, tal como una sal de la Fórmula IV o una sal de la Fórmula V, o una composición farmacéutica como se describe en el presente
10 documento, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que sea al menos uno de los siguientes: psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno bipolar, trastorno psicótico, trastorno psicótico inducido por
15 fármacos, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión, enfermedad obsesivo-compulsiva, demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastornos del espectro autista, ADHD, parálisis cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette, lesión cerebral, trastorno del sueño, trastorno
20 sexual, trastorno de la alimentación, obesidad, dolor de cabeza, dolores en afecciones caracterizadas por un aumento del tono muscular, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, discinesia, discinesias inducidas por L-DOPA, discinesias tardías, distonía, demencias con tics y temblores,
25 enfermedad de Huntington, trastorno del movimiento inducido

por fármacos, piernas inquietas, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

Además, se provee el uso de una sal de la Fórmula
5 III como se describe en el presente documento, tal como una
sal de la Fórmula IV o una sal de la Fórmula V, o una
composición farmacéutica como se describe en el presente
documento, para la fabricación de un medicamento para su uso
en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno
10 y/o afección que es esquizofrenia, discinesias inducidas por
L-DOPA y/o enfermedad de Huntington. Además, se provee el uso
de una sal de la Fórmula III como se describe en el presente
documento, tal como una sal de la Fórmula IV o una sal de la
Fórmula V, o una composición farmacéutica como se describe en
15 el presente documento, para la fabricación de un medicamento
para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad,
trastorno y/o afección que son discinesias inducidas por L-
DOPA.

También se ha probado el uso de una sal de la Fórmula
20 III como se describe en el presente documento, o una
composición farmacéutica como se describe en el presente
documento, en donde la sal o la composición farmacéutica se
administra a un paciente tal como un ser humano en una dosis
desde aproximadamente 2.0 mg hasta aproximadamente 10.0 mg,
25 tal como aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 5.0 mg o

aproximadamente 7.5 mg. Como resultado, la enfermedad, trastorno y/o afección, o los síntomas asociados con dicha enfermedad, trastorno y/o afección, se alivian o reducen en mayor medida en comparación con la administración de la sal o la composición farmacéutica a un paciente en una dosis igual o superior a 10 mg. La administración para proveer la dosis igual o superior a aproximadamente 10 mg y la administración para proveer la dosis desde aproximadamente 2.0 mg hasta aproximadamente 10.0 mg puede tener lugar un igual número de veces, tal como un igual número de veces al día, tal como dos veces al día.

También se provee un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que sea al menos uno de los siguientes: psicosis, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno bipolar, trastorno psicótico, trastorno psicótico inducido por fármacos, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión, enfermedad obsesivo-compulsiva, demencia, deterioro cognitivo relacionado con la edad, trastornos del espectro autista, ADHD, parálisis cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette, lesión cerebral, trastorno del sueño, trastorno sexual, trastorno de la alimentación, obesidad, dolor de cabeza, dolores en afecciones caracterizadas por aumento del tono muscular, enfermedad de Parkinson, síndrome parkinsoniano, discinesia, discinesias inducidas por L-DOPA,

discinesias tardías, distonía, demencias con tics y temblores, enfermedad de Huntington, trastorno del movimiento inducido por fármacos, piernas inquietas, narcolepsia, enfermedad de Alzheimer y trastorno(s) relacionado(s) con la enfermedad de Alzheimer; que comprende administrar a un paciente, tal como un mamífero, un ser humano o un animal, que lo necesite, una cantidad eficaz de una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento, tal como una sal de la Fórmula IV o una sal de la Fórmula V, o una composición farmacéutico como se describe en el presente documento.

También se provee un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que es esquizofrenia, discinesias inducidas por L-DOPA y/o enfermedad de Huntington; que comprende administrar a un paciente, tal como un mamífero, un ser humano o un animal, que lo necesite, una cantidad eficaz de una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento, tal como una sal de la Fórmula IV o una sal de la Fórmula V, o un producto farmacéutico composición como se describe en el presente documento. Además, se provee un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno y/o afección que son discinesias inducidas por L-DOPA que comprende administrar a un paciente, tal como un mamífero, un ser humano o un animal, que lo necesite, una cantidad eficaz de la sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento, tal como una sal de la

Fórmula IV o una sal de la Fórmula V, o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

En el método de tratamiento y/o prevención, descrito en el presente documento, la cantidad eficaz de la sal de la
5 Fórmula III o la composición farmacéutica puede implicar la administración de una dosis de aproximadamente 2.0 mg hasta aproximadamente 10.0 mg, tal como aproximadamente 2.5 mg, aproximadamente 5.0 mg o aproximadamente 7.5 mg. Como resultado, la enfermedad, trastorno y/o afección, o los
10 síntomas asociados con dicha enfermedad, trastorno y/o afección, se alivian o reducen en mayor medida en comparación con la administración de la sal o la composición farmacéutica a un paciente para dar el compuesto de la Fórmula I en una dosis igual o superior a 10 mg. La administración para proveer
15 la dosis en una cantidad igual o superior a aproximadamente 10 mg y la administración para proveer la dosis desde aproximadamente 2.0 mg hasta aproximadamente 10.0 mg puede tener lugar un igual número de veces, tal como un igual número de veces al día, tal como dos veces al día.

20 Se apreciará que la dosis descrita en el presente documento, como una dosis de aproximadamente 2.0 mg a aproximadamente 10.0 mg de la sal de la Fórmula III o la composición farmacéutica descrita en el presente documento, pretende el cálculo de la dosis basado en el compuesto de la
25 Fórmula I, es decir, el compuesto de la Fórmula I en forma sin

sal. Por ejemplo, cuando la dosis es de 7.5 mg, esto significa que se provee una cantidad de 7.5 mg del compuesto de la Fórmula I.

La sal de la Fórmula III se puede preparar combinando un compuesto de la Fórmula I como se describe en el presente documento con un ácido de la Fórmula II como se describe en el presente documento. El compuesto de la Fórmula I se puede preparar como se describe en el presente documento, como se describe en el documento WO 2012/143337 y/o usando métodos conocidos en la técnica.

Por consiguiente, la presente descripción también provee un método para preparar una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento, tal como una sal de la Fórmula IV o una sal de la Fórmula V, dicho método comprendiendo los pasos de:

-proveer un compuesto de la Fórmula I como se describe en el presente documento y un ácido de la Fórmula II como se describe en el presente documento en una relación de 1:n tal como una relación de 1:0.5 o 1:1,

-combinar dicho compuesto de la Fórmula I con dicho ácido de la Fórmula II en un solvente para formar una solución, y

-dejar reposar dicha solución hasta que se forme un precipitado, y

-aislar dicho precipitado por filtración dando así

la sal de la Fórmula III.

En el método para preparar una sal de la Fórmula III como se describe en el presente documento, la relación del compuesto de la Fórmula I al ácido de la Fórmula II puede ser 1:0.5 o 1:1. Además, el solvente puede ser un solo solvente o una mezcla de solventes. El solvente o la mezcla de solventes puede comprender o consistir en un solvente o solventes orgánicos tales como etanol. Además, el paso de formación de un precipitado se puede realizar a temperatura ambiente. En el presente documento, temperatura ambiente significa una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, tal como de aproximadamente 20°C a aproximadamente 22°C. El ácido de la Fórmula II puede ser ácido tartárico o ácido fumárico.

15

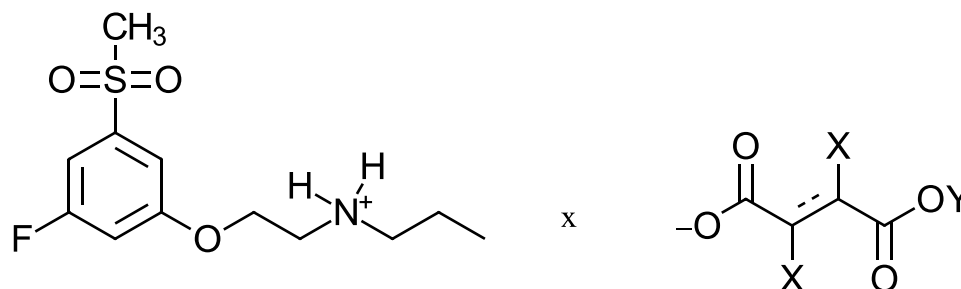
Sales

En el presente documento, la estructura química de la sal de la Fórmula III que comprende una combinación del compuesto de la Fórmula I y un ácido de la Fórmula II se ha dibujado como un complejo en el que el protón o protones ácidos del ácido están unidos a dicho ácido. Sin embargo, el experto entenderá que el protón o protones ácidos del ácido de la Fórmula II pueden estar unidos al átomo de nitrógeno del compuesto de la Fórmula I y/o compartidos entre el átomo de nitrógeno del compuesto de la Fórmula I y el ácido de la Fórmula

25

II, y también se pretende que esto esté abarcado por los complejos/sales descritos en el presente documento. Por ejemplo, la sal de la Fórmula III que es una combinación 1:1 del compuesto de la Fórmula I y el ácido de la Fórmula II

5 también se puede representar como:



Fórmula III

Se apreciará que las sales de la Fórmula III descritas en el presente documento se pueden convertir en otra sal de la Fórmula III usando procedimientos estándar conocidos

10 en la técnica.

Isótopos

El compuesto de la Fórmula I de la sal de la Fórmula III de la presente descripción puede contener un isótopo atómico en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos, es decir, dicho compuesto puede estar marcado con un isótopo. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula I puede estar marcado con uno o más isótopos, tales como, por ejemplo,

15 tritio (^3H), deuterio (^2H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C).

20 En un ejemplo, el compuesto está marcado con uno o más átomos

de deuterio. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente descripción, sean radiactivos o no, estén incluidas dentro del alcance de la presente descripción.

5 Por lo tanto, la presente descripción provee un compuesto como se describe en el presente documento, como un compuesto de la Fórmula I, que está marcado con uno o más isótopos tales como el deuterio. Los compuestos marcados con un isótopo como se describe en el presente documento pueden
10 combinarse con un ácido como se describe en el presente documento dando así una sal como se describe en el presente documento.

La descripción se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

15

Ejemplos

En el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el dibujo de los compuestos químicos se ha realizado usando el paquete de software Chem Doodle, ver. 9.0.3. La
20 nomenclatura de los compuestos se realizó mediante el programa MarvinSketch 16.10.17.0. Si el dibujo y el nombre químico son inconsistentes, la estructura química se considerará correcta.

Generalidades

25 Los reactivos y solventes se usaron tal como se

adquirieron sin purificación.

Los análisis de HPLC se realizaron en un módulo de HPLC Dionex con detector Dionex UVD 170U y un Thermo Finnigan MS. Columna: Waters XBridge™ C18, 4.6 x 50 mm, Fase móvil A: 5 ácido fórmico al 0.1% (acuoso), Fase móvil B: acetonitrilo, Flujo: 1 ml/min, Volumen de inyección: 3-20 µL, Detección: 220-320 nm, Gradiente: 0% a 100% B en 5 min, se usaron reguladores de pH A o C.

Los análisis de NMR se realizaron en un instrumento 10 Varian Mercury 400 que funcionaba a 400 MHz. El pico de solvente residual se usó como patrón interno.

El ensayo y la determinación de la pureza de los compuestos se realizaron mediante cromatografía de líquidos en gradiente con detección UV a 260 nm. Eso significa que se 15 evaporó un volumen específico de la solución y el residuo se analizó por cromatografía y se comparó con el de un cromatograma de una cantidad conocida de dicho intermedio.

Columna: Hypersil Gold C18, 4.6 x 150 mm, 3 µm (Thermo), Temperatura de la columna: 40°C, Horno de columna: 20 Dionex TCC-3000 SD, Bomba: Dionex LPG-3400 SD, Caudal: 1 ml/min, Inyector: Dionex WPS-3000 SL, Volumen de inyección: 10 µL, Detector: Dionex DAD-3000. Longitud de onda: 260 nm, Sistema de recolección de datos: Chromeleon.

Los datos de XRPD se recopilaban en un instrumento 25 Bruker D8 Advance (2005). Radiación Cobre Ka, $\lambda = 1.54180 \text{ \AA}$,

Filtro Kb 0.020 mm Lámina de Ni, Voltaje del ánodo: 40 kV, Corriente del ánodo 40 mA, Detector: LynxEye (sensible a la posición 1D), Ranuras de 0.6 mm y 8 mm, Tamaño de paso 0.02°, Velocidad de escaneo 0.2 s/paso, intervalo (2 θ) (3-35)° en
 5 escala 2 θ .

Prueba regular de solubilidad en agua

Las pruebas de solubilidad en agua para las sales como se describen en el presente documento se realizaron como
 10 sigue, a menos que se indique lo contrario. Se pesaron 0.05 g de cada sal en un matraz y se registró la masa de matraz + sal (m-vs). Se añadió lentamente agua gota a gota al matraz con sal hasta que se logró la disolución completa como se observó a simple vista. Se registró la masa de matraz + sal + solvente
 15 (m-svs). La solubilidad expresada como “gramos de soluto/kg de solvente”, es decir, “gramos de sal/kg de solvente”, se calculó de acuerdo con la ecuación:

$$\text{Solubilidad} = \frac{(s) \times 1000}{(m - svs) - (m - vs)} \quad \text{Ecuación 1}$$

En la Ecuación 1

20 (s) representa el peso de la sal medido en kg, (m-svs) representa la masa del matraz + sal + solvente medida en kg, y (m-vs) representa la masa del matraz + sal medida en kg. El valor de (s) fue 0.05/1000 kg. Dado que la solubilidad se midió en agua, y el agua tiene una densidad de 1 g/mL, la
 25 unidad de solubilidad puede ser g/L o mg/mL.

Prueba de solubilidad en agua con método de matraz

En algunos casos, se realizó una prueba de solubilidad en agua adicional (prueba de solubilidad en agua con método de matraz) de la siguiente manera. Se añadió un exceso de sal al agua. La mezcla se equilibró (agitando) durante al menos 24 horas dando así una solución salina saturada. Luego, la solución saturada se filtró transparente y se transfirió a un matraz limpio previamente pesado (mv). Se registró la masa de matraz + solución saturada (mvs). El solvente se evaporó a presión reducida hasta masa constante. Se pesó el matraz que contenía el residuo seco (mvdr). La solubilidad expresada como "gramos de soluto/kg de solvente", es decir, "gramos de sal/kg de solvente", se calculó de acuerdo con la ecuación:

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

En la Ecuación 2:

(mvdr-mv) es la diferencia de peso en kg entre (i) la masa del matraz que contiene el residuo seco después de la evaporación del solvente y (ii) la masa del matraz, y (mvs-mvdr) es la diferencia de peso en kg entre (i) la masa del matraz que incluye la solución salina saturada y (ii) la masa del matraz que contiene el residuo seco. Dado que la solubilidad se midió en agua, y el agua tiene una densidad de 1 g/mL, la unidad de solubilidad puede ser g/L o mg/mL.

Pruebas de higroscopicidad

La prueba de higroscopicidad de la sal L-tartárica de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)-etil](propil)amina se realizó manteniendo muestras de peso exacto de la sal a una humedad variable a 30°C. Después de una semana, las muestras se pesaron de nuevo y, con base en el peso original, se calculó la diferencia de peso porcentual.

La prueba de higroscopicidad de la sal de ácido clorhídrico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonil-fenoxi)etil]-(propil)amina se registró en un instrumento TA Q550000SA. La temperatura fue de 25°C usando intervalos de pasos de 10% entre 0% y 95% de HR en dos ciclos consecutivos.

Abreviaturas

15	g	gramo(s)
	mg	miligramo(s)
	HCl	Ácido clorhídrico
	EtOH	Etanol
	HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
20	M	molar, es decir, mol(es)/litro
	MTBE	Éster metil ter-butílico
	min.	minuto(s)
	mg	miligramo(s)
	mL	mililitros
25	mol	mol

mmol(es) milimol(es)

MS Espectrometría de masas

nM nanoMolar

NMR Resonancia magnética nuclear

5 i-PrOAc Acetato de isopropilo

THF Tetrahidrofurano

XRP Polvo de rayos X

XRPD Difracción de rayos X en polvo

UV ultravioleta

10 Å Angstrom

DVS Absorción dinámica de vapor

Rh Humedad relativa

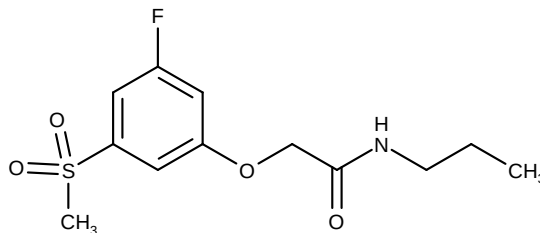
b.i.d. Dos veces (dos veces) al día

TA Análisis térmico

15

Ejemplo 1

Síntesis de 2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)-N-propilacetamida:



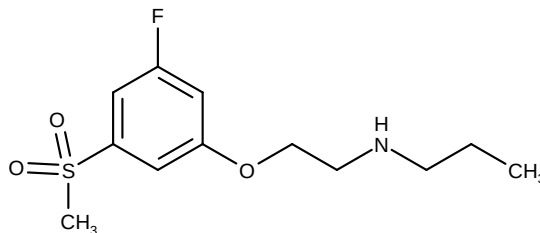
20 A una solución de 3-fluoro-5-metanosulfonilfenol (véase el documento WO 2006/137790; 20.6 g, 152 mmol) en i-

PrOAc (290 ml) se le añadió 2-cloro-N-propilacetamida (29.0 g, 152 mmol) seguido de carbonato de potasio (42.0 g, 304 mmol). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se agitó a esta temperatura durante 20 hr. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadió agua (320 ml). La suspensión espesa formada se agitó durante 2 hr y el precipitado se aisló por filtración. La torta del filtro se lavó con agua (2 x 115 mL) y luego con etanol (3 x 90 mL). El producto se secó haciendo pasar aire a través de él durante 4 hr. Se obtuvieron 40.0 g (91%) de 2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)-N-propilacetamida como un sólido con una pureza de > 99% de área (HPLC). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.83 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.23 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 8.20 (m, 1H).

15

Ejemplo 2

Síntesis de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)-etil](propil)amina:



20

Una mezcla de 2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)-N-propilacetamida (39.0 g, 135 mmol) y THF (390 ml) se calentó a

35°C y una solución 1 M de complejo $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ en THF (277 mL, 277 mmol) durante 1 hr. La mezcla se agitó a 35°C durante 4 hr, luego a temperatura ambiente durante la noche y luego se enfrió a 7°C. Se añadió lentamente agua (195 mL) seguido de HCl al 37% (6.3 mL, 200 mmol) y la mezcla se calentó a 56°C durante 3.5 hr. Se añadió una cantidad adicional de agua (40 mL) seguida de HCl al 37% (2.5 mL) y se continuó agitando durante 28 h a 56°C. Después de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua (195 mL) y luego se lavó con MTBE (2 x 200 mL). El pH se ajustó a 11.1 añadiendo una solución acuosa de NaOH (50%) y luego la mezcla se extrajo con MTBE (2 x 215 mL). Las soluciones orgánicas se lavaron con agua (2 x 120 mL) y luego se concentraron a presión reducida hasta que el volumen restante fue de 60 mL. Se añadió EtOH (120 mL) y la destilación continuó hasta que el volumen restante fue de aproximadamente 60 mL. La co-evaporación con EtOH se repitió dos veces y finalmente la evaporación continuó hasta que el volumen restante fue de aproximadamente 60 mL. La [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil]-(propil)amina deseada se obtuvo como una solución de EtOH (1.5 M) con una pureza de > 99% de área (HPLC) y el rendimiento (66%) se determinó usando un método de evaporación de alícuotas. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H).

Ejemplo 3

Síntesis de hemi-L-tartrato de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina:

5 La solución en EtOH de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina del Ejemplo 2 (cantidad estimada: 24.5 g, 88.9 mmol) se diluyó con EtOH hasta que la concentración fue de 0.40 M. Una solución de ácido L-tartárico (6.81 g, 45.4 mmol) en agua (20 ml). La suspensión
10 espesa formada se calentó a la temperatura de reflujo y se añadieron cantidades adicionales de EtOH (50 ml) y agua (5 ml). Se continuó el calentamiento hasta que se disolvieron todos los sólidos. Después de dejar que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, la suspensión espesa formada se agitó a
15 temperatura ambiente durante la noche y luego de 5 a 10°C durante 5 hr. El precipitado se aisló por filtración y la torta del filtro se lavó con EtOH (3 x 35 ml). El producto se secó haciendo pasar aire a través de él durante 20 min. Se obtuvieron 29.9 g (96%) de hemi-L-tartrato de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina como un sólido con una
20 pureza por CL del 99.9%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.89 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 4.27 (t, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H).

El análisis de difracción de rayos X en polvo se
25 realizó en una muestra de los cristales de la sal de hemi-L-

tartrato de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil]-(propil)amina como se preparó anteriormente de acuerdo con métodos estándar usando el instrumento, equipo y las condiciones descritas en la descripción general. El análisis dio el difractograma que se muestra en la Figura 1. Los picos principales característicos, con posiciones e intensidades relativas, se extrajeron del difractograma en la Figura 1 y se muestran a continuación en la Tabla 1.

Se entenderá que las intensidades relativas de los picos pueden variar de acuerdo con la orientación de la muestra bajo prueba y del tipo y configuración del instrumento usado, de modo que las intensidades en las trazas de XRD incluidas en el presente documento son ilustrativas y no están destinadas a ser usadas para comparación absoluta.

Tabla 1: Posiciones e intensidades de los picos principales en el difractograma de XRP de la sal de la Fórmula IVa que es una combinación del compuesto de la Fórmula I y ácido L-(+)-tartárico en una relación de 1:0.5.

Ángulo $2\theta/^\circ$	Valor d/Å	% de intensidad relativa
7.18	12.3	9
11.44	7.73	1
11.78	7.51	3
12.43	7.11	49
13.02	6.79	100
13.94	6.35	2
14.40	6.15	71
15.33	5.78	19
16.09	5.50	5
18.07	4.90	41
18.64	4.76	21
19.62	4.52	41
19.92	4.45	46
20.65	4.30	4
21.10	4.21	46
21.44	4.14	36
21.66	4.10	32
22.13	4.01	21
22.35	3.97	20
22.99	3.86	10
23.86	3.73	15
24.36	3.65	50
24.75	3.59	17
25.02	3.56	3
25.66	3.47	10
26.06	3.42	4
26.35	3.38	10
27.66	3.22	13
28.01	3.18	1
28.44	3.14	8
29.20	3.06	1
30.16	2.96	4
30.43	2.94	2
30.96	2.89	20

31.44	2.84	8
32.48	2.75	7
33.21	2.69	2
33.74	2.65	2
34.15	2.62	2
34.81	2.58	5

Ejemplos 4-7: Procedimiento general para la síntesis de diversas sales de adición de ácido de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina

- 5 Se añadió el ácido apropiado a una solución en EtOH de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina en etanol y la mezcla se calentó a reflujo hasta disolución completa, luego se enfrió a temperatura ambiente. Si se produjo precipitación, el sólido resultante se recogió por filtración.
- 10 La relación base/ácido de las sales obtenidas se determinó mediante espectroscopía de ^1H NMR con un tiempo de relajación de al menos 10 segundos. El punto de fusión se determinó mediante DSC (calorimetría diferencial de barrido) y la caracterización del estado sólido se determinó mediante XRPD,
- 15 que se usó para determinar si la sal precipitada era cristalina.

Ejemplo 4

Sal de ácido fumárico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina

- 20 La sal del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior. La sal era cristalina según se

determinó por XRPD.

Rendimiento: 78%.

Relación base/ácido: 2:1.

Punto de fusión: 184.9°C.

5 Solubilidad en agua: 92 mg/mL.

El análisis XRPD dio el difractograma de la Figura 2. Los picos principales característicos, con posiciones e intensidades relativas, se han extraído del difractograma de la Figura 2 y se muestran a continuación en la Tabla 2.

10

Tabla 2: Posiciones e intensidades de los picos principales en el difractograma de XRP de la sal de la Fórmula Va que es una combinación del compuesto de la Fórmula I y ácido fumárico en una relación de 1:0.5.

Ángulo $2\theta/^\circ$	Valor $d/\text{\AA}$	% de intensidad relativa
7.62	11.6	42
11.17	7.92	1
12.66	6.98	4
12.98	6.82	12
13.79	6.42	1
15.27	5.80	100
15.54	5.70	6
16.23	5.46	1
16.64	5.32	1
18.55	4.78	11
18.88	4.70	2
19.15	4.63	2
19.51	4.55	2
19.92	4.45	4
21.10	4.21	2
21.47	4.14	2

21.84	4.07	12
22.60	3.93	5
22.65	3.92	8
22.98	3.87	22
23.47	3.79	1
24.08	3.69	9
24.89	3.57	1
25.34	3.51	2
25.78	3.45	3
26.01	3.42	3
27.47	3.24	1
28.62	3.12	1
29.33	3.04	1
29.52	3.02	1
30.79	2.90	7
31.40	2.85	3
32.83	2.73	1
33.11	2.70	1
34.00	2.64	1

Ejemplo 5

Sal de ácido maleico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina

5 La sal del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general anterior. La sal era cristalina según se determinó por XRPD.

Rendimiento: 88%.

Relación base/ácido: 1:1.

10 Punto de fusión: 141.5°C.

Solubilidad en agua: 35 mg/mL.

Ejemplo 6

Sal de ácido succínico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina

La sal del título se preparó de acuerdo con el
5 procedimiento general anterior con la excepción de que la
solución se enfrió a -18°C hasta que se produjo la
precipitación. La sal era cristalina según se determinó por
XRPD.

Rendimiento: 75%.

10 Relación base/ácido: 1:1.

Punto de fusión: 109.2°C.

Solubilidad en agua: 285 mg/mL.

Ejemplo 7

15 Sal de ácido L-tartárico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil](propil)amina

La sal del título se preparó de acuerdo con el
procedimiento general anterior. La sal era cristalina según se
determinó por XRPD.

20 Rendimiento: 73%.

Relación base/ácido: 2:1.

Punto de fusión: 187.6°C.

Solubilidad en agua (prueba regular de solubilidad
en agua): 185 mg/mL.

25 Solubilidad en agua (ensayo de solubilidad en agua

con método de matraz): 252.6 mg/mL.

Ejemplo comparativo (solubilidad en agua)

En pruebas comparativas para la determinación de la solubilidad en agua para la sal de ácido clorhídrico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)-etil](propil)amina se concluyó que dicha sal de ácido clorhídrico (es decir, Ejemplo 1 del documento WO 2012/143337) tenían una solubilidad en agua de 197 mg/mL (prueba regular de solubilidad en agua) y 270 mg/mL (prueba de solubilidad en agua con método de matraz), respectivamente.

Determinación de la higroscopicidad de la sal del ácido L-tartárico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)-etil](propil)amina de acuerdo con el Ejemplo 7.

Tabla 3

Humedad relativa (%)	Diferencia de peso (%) Ejemplo 7
0	-0.26
6	0.00
11	-0.06
22	0.12
33	-0.18
45	-0.13
56	-0.15
73	-0.24
75	-0.07
83	0.06
97	-0.08

Como se muestra en la Tabla 3, la sal de ácido L-tartárico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)etil]-(propil)amina de acuerdo con el Ejemplo 7 no adsorbe ni desorbe ninguna cantidad significativa de agua a ninguna humedad. Por lo tanto, la sal tiene una higroscopicidad muy baja, es decir, un cambio de peso de $\pm 0.3\%$ o menos, incluso cuando se expone a una humedad relativa muy alta, tal como 73%, 75%, 83% o 97% durante 7 días a 30°C.

10 Ejemplo comparativo (higroscopicidad)

En otra prueba que utilizó la técnica DVS para la determinación de la higroscopicidad de la sal de ácido clorhídrico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonilfenoxi)-etil]-(propil) amina, se concluyó que dicha sal de ácido clorhídrico (es decir, Ejemplo 1 de WO 2012/143337) ganó aproximadamente un 3% de peso al 95% de humedad relativa y 25°C. Los ciclos fueron repetibles.

Observaciones

20 Como puede verse en los ejemplos anteriores, la sal de ácido maleico tiene una baja solubilidad y un punto de fusión relativamente bajo mientras que la sal de ácido succínico tiene una muy buena solubilidad pero un punto de fusión bajo. Por otro lado, la sal de ácido fumárico y, en particular, la sal de ácido L-tartárico tienen puntos de fusión

altos, así como solubilidades altas en agua. Además, aunque la sal de ácido clorhídrico de acuerdo con el Ejemplo 1 del documento WO 2012/143337 tiene un punto de fusión alto y una solubilidad en agua alta, es higroscópica a humedades relativas elevadas. La sal de ácido L-tartárico de conformidad con la presente descripción no es higroscópica a ninguna humedad relativa. Estas propiedades físicas beneficiosas tomadas en conjunto hacen que la sal de ácido fumárico y en particular la sal de ácido L-tartárico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonyl-fenoxy)etil](propil)amina sean muy buenos candidatos a fármacos cuando se trata de poseer propiedades farmacéuticas, es decir, propiedades que lo hacen adecuado para su uso como producto farmacéutico, tales como propiedades de manipulación y/o almacenamiento.

15

Estudio clínico humano en pacientes de Parkinson con discinesia inducida por L-dopa (LID) usando la sal de ácido L-tartárico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonyl-fenoxy)etil]-(propil)amina del Ejemplo 7

20

Los diarios domésticos han ganado una amplia aceptación como criterios de valoración para el desarrollo clínico de terapias destinadas a reducir las complicaciones motoras relacionadas con el tratamiento [2]. Las fluctuaciones motoras están asociadas con el compromiso de las actividades de la vida diaria y la calidad de vida relacionada con la

25

salud. En los ensayos clínicos realizados por Integrative Research Laboratories Sweden AB, los pacientes registran su función motora de 24 horas en intervalos de 30 minutos, comenzando a la medianoche. Para cada intervalo de 30 minutos, el paciente califica el estado en el que ha estado durante los últimos 30 minutos; APAGADO, ENCENDIDO sin discinesia problemática o ENCENDIDO con discinesia problemática. El paciente también denota el momento en que ha estado dormido. Se ha demostrado que el tiempo de APAGADO y el tiempo de ENCENDIDO con discinesia problemática son generalmente considerados por los pacientes como un “mal tiempo” con respecto a la función motora, mientras que el tiempo de ENCENDIDO sin discinesia y el tiempo de ENCENDIDO sin discinesia problemática se consideran generalmente como “Buen tiempo de ENCENDIDO” [3, 4].

En general, una reducción del tiempo de “APAGADO” o un aumento de “buen tiempo de ENCENDIDO” de 1 hora puede considerarse clínicamente significativo y se ha usado como una suposición en los cálculos de potencia en ensayos clínicos [2]. Por lo tanto, se puede suponer que el cambio hacia un “buen tiempo de ENCENDIDO” de un mínimo de 1 hora diaria representa un efecto clínicamente significativo, considerando que el tiempo total pasado en el estado de ENCENDIDO diario (ENCENDIDO con y sin discinesia problemática) no es afectado negativamente por el tratamiento.

Para su inclusión en el ensayo clínico, los pacientes deben demostrar la capacidad de completar los diarios del hogar del paciente de 24 horas. Un diario válido se define como no tener más de 2 horas de entradas de datos no válidas (4 entradas no válidas) durante un período determinado de 24 horas. Una entrada de diario no válida se define como más de una entrada registrada en cada intervalo de media hora, una entrada ilegible o la ausencia de una entrada en cada intervalo de media hora. La información del diario promedio de 3 diarios válidos (si está disponible) para cada visita se usará para calcular los criterios de valoración de eficacia basados en el diario. Si solo hay 2 diarios válidos para una visita, se usará la información promedio de los 2 diarios válidos. Si solo un diario es válido, se usará la información del único diario válido. Si no se disponía de diarios válidos para la visita de un paciente, se consideraba que faltaba la información del diario.

Método

En el inicio y después del tratamiento, se pidió a los pacientes que completaran diarios domésticos que describieran su estado motor en intervalos de 30 minutos durante 24 horas. Se pidió a los pacientes que describieran su estado motor de los últimos 30 minutos en una de cuatro categorías: dormido, APAGADO, ENCENDIDO o ENCENDIDO con

discinesia preocupante. Las descripciones de cada categoría se incluyeron en el diario de la siguiente manera:

ENCENDIDO: Movilidad buena o prácticamente normal.

ENCENDIDO con discinesia preocupante: preocupado por
5 torsiones involuntarias, movimientos giratorios. Estos movimientos son diferentes del "temblor" rítmico que es un síntoma de la enfermedad de Parkinson en sí.

APAGADO: Rigidez, marcada disminución de la movilidad o inmovilidad.

10 Dormido: tiempo que se pasa dormido.

Resultados y conclusión

Se ha encontrado en estudios en humanos que, a través de la reducción de discinesias molestas (LIDs) en pacientes
15 con enfermedad de Parkinson tratados con L-DOPA (levodopa), se obtuvieron más horas diarias de buena movilidad (buen tiempo de ENCENDIDO) a concentraciones plasmáticas de 50-200 nM del fármaco medido 2 horas después de la administración del fármaco por la mañana. Este intervalo de concentración plasmática se
20 obtuvo administrando a los pacientes 2.5 mg dos veces al día-10 mg dos veces al día de la sal del ácido L-tartárico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonil-fenoxi)etil](propil)amina. Las dosis (2.5 mg-10 mg) se calculan sobre la forma no salina de
25 [2-(3-fluoro-5-metanosulfonil-fenoxi)etil](propil)amina.

Tabla 4. Mejoría en el buen tiempo de ENCENDIDO (es decir, el tiempo que el paciente indicó como "ENCENDIDO", que significa movilidad buena o prácticamente normal) en pacientes de Parkinson con discinesia inducida por L-dopa (LID) usando la sal de ácido L-tartárico de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonil-fenoxi)etil](propil)amina de acuerdo con el Ejemplo 7 o placebo.

Dosis de tratamiento dos veces al día (b.i.d.)	Mejoría en buen tiempo de ENCENDIDO (valores medios)	Número de pacientes
5 mg o menos (2.5 mg en algunos pacientes)	2.1 h	9
7.5 mg	5.6 h	8
10 mg o más (12.5 mg en algunos pacientes)	1.4 h	20
Placebo	1.0	34

Se concluyó que la administración de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonil-fenoxi)etil](propil)amina en una cantidad de 2.0 mg hasta 10 mg como 2.5 mg, 5.0 mg o 7.5 mg a un paciente que padece de la enfermedad de Parkinson dio como resultado la reducción de la discinesia problemática (LID) en más horas diarias de buena movilidad (buen tiempo de ENCENDIDO). Además, se concluyó que la administración de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonil-fenoxi)etil](propil)amina en una cantidad de 2.0 mg hasta 10 mg, tal como 2.5 mg, 5.0 mg o 7.5 mg, aumentó el buen tiempo de ENCENDIDO en mayor medida que la administración de [2-(3-fluoro-5-metanosulfonil-fenoxi)etil](propil)amina en una cantidad igual o superior a 10 mg.