

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035989**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2020.09.09**

(21) Номер заявки  
**201391233**

(22) Дата подачи заявки  
**2012.02.24**

(51) Int. Cl. **C07D 403/04** (2006.01)  
**A61K 31/416** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

---

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МОДУЛЯТОРОВ  
КАННАБИНОИДНОГО РЕЦЕПТОРА**

---

(31) **61/446,732; 61/448,542**

(32) **2011.02.25; 2011.03.02**

(33) **US**

(43) **2014.02.28**

(86) **PCT/US2012/026506**

(87) **WO 2012/116276 2012.08.30**

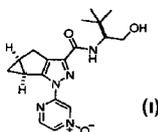
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.**  
**(US)**

(56) **WO-A1-2011025541**  
**FR-A1-2875230**  
**WO-A1-2006129178**  
**US-B1-7741350**

(72) Изобретатель:  
**Блэкберн Энтони К., Хан Сангдон,**  
**Джонс Роберт М., Монтальбан**  
**Антонио Гарридо, Пэл Байман Б.,**  
**Рютер Джейми Карин (US)**

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

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1) и содержащим их фармацевтическим композициям, которые модулируют активность каннабиноидного рецептора CB<sub>2</sub> и поэтому применимы для лечения опосредуемых рецептором CB<sub>2</sub> нарушений, например остеоартрита; боли; гипералгезии; аллодинии; воспалительной гипералгезии; невропатической гипералгезии; острой ноцицепции; остеопороза; спастичности, связанной с рассеянным склерозом; аутоиммунных нарушений; аллергических реакций; воспаления ЦНС, например атеросклероза; нежелательной активности иммунных клеток и воспаления, связанного с нарушением, выбранным из группы, включающей остеоартрит, анафилаксию, болезнь Бехчета, отторжение трансплантата, васкулит, подагру, спондилит, вирусное заболевание, бактериальное заболевание, волчанку, воспалительную болезнь кишечника, аутоиммунный гепатит и сахарный диабет типа 1; возрастной дегенерации желтого пятна; кашля; лейкоза; лимфомы; опухолей ЦНС; рака предстательной железы; болезни Альцгеймера; вызванного ударом поражения; слабоумия; бокового амиотрофического склероза и болезни Паркинсона.

**B1****035989****035989****B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

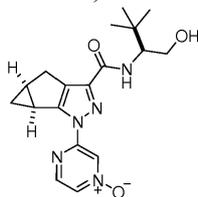
Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1) и содержащим их фармацевтическим композициям, которые модулируют активность каннабиноидного рецептора CB<sub>2</sub> и поэтому применимы для лечения опосредуемых рецептором CB<sub>2</sub> нарушений, например остеоартрита; боли, например боли в костях и суставах, боли в мышцах, зубной боли, мигрени и другой головной боли, воспалительной боли, невропатической боли, боли, которая возникает вследствие побочного эффекта лекарственного средства, и боли, связанной с нарушением, выбранным из группы, включающей остеоартрит, рак, рассеянный склероз, аллергические реакции, нефритический синдром, склеродермию, тиреоидит, диабетическую невропатию, фибромиалгию, связанную с ВИЧ невропатию, ишиалгию и аутоиммунные патологические состояния; гипералгезии; аллодинии; воспалительной гипералгезии; невропатической гипералгезии; острой ноцицепции; остеопороза; спастичности, связанной с рассеянным склерозом; аутоиммунных нарушений, например аутоиммунного нарушения, выбранного из группы, включающей рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, полирадикулоневропатию, хроническую воспалительную демиелинизацию, ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит и реактивный артрит; аллергических реакций, например аллергической реакции, связанной с нарушением, выбранным из группы, включающей атопический дерматит, пруриг, крапивницу, астму, конъюнктивит, аллергический ринит и анафилаксию; воспаления ЦНС (центральная нервная система), например воспаления ЦНС, связанного с нарушением, выбранным из группы, включающей болезнь Альцгеймера, удар, слабоумие, боковой амиотрофический склероз и вирус иммунодефицита человека; атеросклероза; нежелательной активности иммунных клеток и воспаления, связанного с нарушением, выбранным из группы, включающей остеоартрит, анафилаксия, болезнь Бехчета, отторжение трансплантата, васкулит, подагру, спондилит, вирусное заболевание, бактериальное заболевание, волчанку, воспалительную болезнь кишечника, аутоиммунный гепатит, и сахарный диабет типа 1; возрастной дегенерации желтого пятна; кашля; лейкоза; лимфомы; опухолей ЦНС; рака предстательной железы; болезни Альцгеймера; вызванного ударом поражения; слабоумия; бокового амиотрофического склероза и болезни Паркинсона. Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным продуктам, применимым для получения кристаллических форм и сольватов соединения 1 и содержащих их фармацевтических композиций.

### Уровень техники

Каннабиноиды являются группой внеклеточных сигнальных молекул, которые обнаруживаются в растениях и животных. Сигналы этих молекул животных опосредуются двумя связанными с белком G рецепторами, каннабиноидным рецептором 1 (CB<sub>1</sub>) и каннабиноидным рецептором 2 (CB<sub>2</sub>). CB<sub>1</sub> чаще всего экспрессируется в нейронах ЦНС, но в меньших концентрациях также содержится в различных периферических тканях и клетках (Matsuda L. A. et al. (1990) Nature 346:561-564). В отличие от этого CB<sub>2</sub> экспрессируется преимущественно, но не исключительно в тканях, не являющихся нервными, например в гематопоэтических клетках, эндотелиальных клетках, остеобластах, остеокластах эндокринных клетках поджелудочной железы и в линиях раковых клеток (Munro S. et al. (1993) Nature 365:61-65; и обзор в публикации Pacher P. et al. (2006) Pharmacol. Rev. 58(3): 389-462). Предполагается, что сами по себе CB<sub>1</sub> в первую очередь ответственны за опосредование психотропных воздействий каннабиноидов на организм, тогда как CB<sub>2</sub> предположительно в первую очередь ответственны за большинство из их не связанных с нервами воздействий.

### Сущность изобретения

Одним объектом настоящего изобретения являются кристаллические формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1)



Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1).

Одним объектом настоящего изобретения являются способы получения безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, включающие стадии:

1) кристаллизация ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS, 5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты из кристаллизующейся смеси с получением кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида

(1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты в кристаллизующейся смеси, где кристаллизующаяся смесь содержит ацетонитрил и воду; и

2) выделение кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты из кристаллизующейся смеси с получением безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, полученная способом, описанным в настоящем изобретении.

Одним объектом настоящего изобретения являются композиции, содержащие безводную кристаллическую форму ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, описанную в настоящем изобретении.

Одним объектом настоящего изобретения являются композиции, содержащие безводную кристаллическую форму ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, описанную в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы получения композиции, включающие смешивание безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, описанной в настоящем изобретении, с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения опосредуемого каннабиноидным рецептором нарушения у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения опосредуемого рецептором СВ<sub>2</sub> нарушения у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения опосредуемого каннабиноидным рецептором нарушения.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения опосредуемого рецептором СВ<sub>2</sub> нарушения.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения опосредуемого каннабиноидным рецептором нарушения.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения опосредуемого рецептором СВ<sub>2</sub> нарушения.

Одним объектом настоящего изобретения являются сольваты с ацетоном ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты.

Одним объектом настоящего изобретения являются неселективные сольваты ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацкло-

пропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты.

Одним объектом настоящего изобретения являются сольваты с этилацетатом ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты.

Некоторые модуляторы каннабиноидного рецептора описаны в заявке РСТ/US2010/002360, поданной 27 августа 2010 г. (Международная публикация № WO 2011/025541), и в США в предварительных заявках 61/275506, 61/396588 и 61/400146, каждая из которых во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Эти и другие объекты настоящего изобретения, раскрытые в настоящем изобретении, более подробно описаны в последующем раскрытии настоящего патента.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 приведена полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (сольват с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), и полученная с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (сольват с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

На фиг. 2 приведено наложение порошковой рентгенограммы (ПРРГ) образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (сольват с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), полученную с помощью перекристаллизации с использованием смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан (верхняя рентгенограмма) и порошковой рентгенограммы (ПРРГ) образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (сольват с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), полученную путем диспергирования несольватированного соединения 1 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (нижняя рентгенограмма). ПРРГ показывает, что кристаллический сольват, полученный из взвеси в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , в основном не отличим от кристаллического сольвата, полученного путем перекристаллизации из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан.

На фиг. 3 приведено асимметрическое звено полусольвата с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  соединения 1, основанное на рентгенографии монокристалла.

На фиг. 4 приведена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) образца, содержащего безводную кристаллическую форму соединения 1.

На фиг. 5 приведена полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) термограмма образца, содержащего безводную кристаллическую форму соединения 1, и полученная с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) термограмма образца, содержащего безводную кристаллическую форму соединения 1.

На фиг. 6 приведена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) образца, содержащего безводную кристаллическую форму соединения 1.

На фиг. 7 приведена полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) термограмма образца, содержащего безводную кристаллическую форму соединения 1, и полученная с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) термограмма образца, содержащего безводную кристаллическую форму соединения 1.

На фиг. 7А приведена изотерма адсорбции и десорбции, полученная с помощью динамической адсорбции влаги (ДАВ), для образца, содержащего безводную кристаллическую форму соединения 1.

На фиг. 8 приведена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (сольват с ацетоном).

На фиг. 9 приведена полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (сольват с ацетоном), и полученная с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (сольват с ацетоном).

На фиг. 10 приведена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (неселективный сольват), см. пример 6.

На фиг. 11 приведена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (неселективный сольват), см. пример 6.

На фиг. 12 приведена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (неселективный сольват), см. пример 6.

На фиг. 13 приведена полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (неселективный сольват), и полученная с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (неселективный сольват), см. пример 6.

На фиг. 14 приведена полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (неселективный сольват), и полученная с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (неселективный сольват), см. пример 6.

На фиг. 15 приведена полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (неселективный сольват), и полученная с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (неселективный сольват), см. пример 6.

На фиг. 16 приведена порошковая рентгенограмма (ПРРГ) образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (сольват с этилацетатом).

На фиг. 17 приведена полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (сольват с этилацетатом), и полученная с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) термограмма образца, содержащего кристаллическую форму соединения 1 (сольват с этилацетатом).

На фиг. 18 представлено влияние соединения 1 в основанной на мононатрийацетате (МНА) модели остеоартрита у крыс, см. пример 9.

### **Подробное описание изобретения**

#### **Определения**

Для ясности и согласованности в настоящем патентном документе будут использоваться следующие определения.

Термин "агонист" означает фрагмент, который взаимодействует со связанным с белком G рецептором и активирует его, например каннабиноидный рецептор, и тем самым может инициировать физиологический или фармакологический ответ, характеристический для этого рецептора. Например, агонист может активировать внутриклеточный ответ при связывании с рецептором или усилить связывание ГТФ (гуанозинтрифосфат) с мембраной.

Термин "нуждающийся в лечении" и термин "нуждающийся в нем" применительно к лечению используются взаимозаменяемым образом для обозначения решения, принятого оказывающим помощь (например, врачом, медсестрой, практикующей медсестрой и т.п. в случае людей; ветеринаром в случае животных, включая млекопитающих, не являющихся людьми), согласно которому индивидууму или животному необходимо или будет полезно лечение. Решение принимается на основе различных факторов, которые входят в сферу компетенции оказывающего помощь, но которые включают знание того, что индивидуум или животное нездорово или станет нездоровым вследствие заболевания, патологического состояния или нарушения, которое можно лечить соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении. В соответствии с этим соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для защиты или предупреждения; или соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для облегчения, подавления или улучшения протекания заболевания, патологического состояния или нарушения.

Термин "индивидуум" означает любое животное, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

Термин "модулировать или модулирование" означает уменьшение или увеличение количества, ухудшение или улучшение качества, ответа или влияния конкретной активности, функции или молекулы.

Термин "композиция" означает соединение или его кристаллическую форму, включая, но не ограничиваясь только ими, соли, сольваты и гидраты соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным компонентом, такую как композиция, полученная/приготовленная при синтезе, предварительном составлении, исследовании во время изготовления (т.е. в виде образцов для ТСХ (тонкослойная хроматография), ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), ЯМР (ядерный магнитный резонанс)) и т.п.

Термин "фармацевтическая композиция" означает конкретную композицию, содержащую по меньшей мере один активный ингредиент; включая, но не ограничиваясь только ими, соли, сольваты и гидраты соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, причем композиции можно исследовать для определения конкретного, эффективного результата для млекопитающего (например, без наложения ограничений, человека). Специалисты с общей подготовкой в данной области техники должны знать и учитывать методики, применимые для определения того, приводит ли активный ингредиент к эффективному результату, соответствующему требованиям специалиста.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество активного соединения или фармацевтического средства, которое приводит к биологическому или медицинскому ответу в ткани, системе, у животного, индивидуума или человека, который необходим исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту или оказывающему помощь, или индивидууму, который включает одно или большее количество из следующих:

(1) предупреждение заболевания, например предупреждение заболевания, патологического состояния или нарушения у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, патологическому состоянию или нарушению, но который не ощущает или у которого не наблюдаются патология или симптоматика заболевания;

(2) подавление заболевания, например подавление заболевания, патологического состояния или нарушения у индивидуума, который ощущает или у которого наблюдаются патология или симптоматика заболевания, патологического состояния или нарушения (т.е. остановка дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и

(3) улучшение протекания заболевания, например, улучшение протекания заболевания, патологиче-

ского состояния или нарушения у индивидуума, который ощущает или у которого наблюдаются патология или симптоматика заболевания, патологического состояния или нарушения (т.е. обращение патологии и/или симптоматики).

Представляется, что некоторые отличительные признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. Напротив, различные отличительные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей субкомбинации. Кроме того, субкомбинации применений и медицинских показаний, перечисленные в вариантах осуществления, описывающих такие применения и медицинские показания, описанные в настоящем изобретении, также входят в объем настоящего изобретения точно так же, как если каждая субкомбинация применений и медицинских показаний была бы по отдельности и явно указана в настоящем изобретении.

#### Способы, предлагаемые в настоящем изобретении

Настоящее изобретение относится, в частности, к способам, применимым для получения безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, модулятора каннабиноидного рецептора CB<sub>2</sub>.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы получения безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, включающие стадии:

1) кристаллизация ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты из кристаллизующейся смеси с получением кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты в кристаллизующейся смеси, где кристаллизующаяся смесь содержит ацетонитрил и воду; и

2) выделение кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты из кристаллизующейся смеси с получением безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления кристаллизацию проводят при температуре, равной от примерно -10°C до примерно 35°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллизацию проводят при температуре, равной от примерно -10°C до примерно 25°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллизацию проводят при температуре, равной от примерно -10°C до примерно 10°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллизацию проводят при температуре, равной от примерно -5°C до примерно 5°C.

В некоторых вариантах осуществления кристаллизующуюся смесь получают с помощью следующих стадий:

1) растворение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты в ацетонитриле и первом количестве воды с получением первой смеси и

2) добавление второго количества воды к первой смеси с получением кристаллизующейся смеси.

В некоторых вариантах осуществления растворение проводят при температуре, равной от примерно 25 до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления растворение проводят при температуре, равной от примерно 40 до примерно 70°C. В некоторых вариантах осуществления растворение проводят при температуре, равной от примерно 55 до примерно 65°C. В некоторых вариантах осуществления растворение проводят при температуре, равной от примерно 58 до примерно 62°C. В некоторых вариантах осуществления растворение проводят при температуре, равной примерно 60°C. В некоторых вариантах осуществления отношение количеств молей, содержащихся в первой смеси ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, ацетонитрила и первого количества воды, составляет от примерно 1,0:7,3:30,0 до примерно 1,0:12,1:49,6. В некоторых вариантах осуществления отношение количеств молей, содержащихся в первой смеси ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, ацетонитрила и первого количества воды, составляет от примерно 1,0:7,8:31,8 до примерно 1,0:11,6:47,6. В некоторых вариантах осуществления отношение количеств молей, содержащихся в первой смеси ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, ацетонитрила и первого количества воды, составляет от примерно 1,0:8,2:33,7 до примерно 1,0:11,2:45,7. В некоторых вариантах осуществления отношение количеств молей, содержащихся в первой смеси ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, ацетонитрила и первого количества воды, составляет от примерно 1,0:8,7:35,7 до примерно



оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты и  
4) сольват с этилацетатом ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты; и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления выделение включает отфильтровывание кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты из кристаллизующейся смеси.

В некоторых вариантах осуществления выделение включает удаление кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты из кристаллизующейся смеси.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы получения безводной кристаллической формы, способы дополнительно включают стадию сушки кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты с получением безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления сушку проводят при температуре, равной от примерно 15 до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления сушку проводят при температуре, равной от примерно 25 до примерно 65°C. В некоторых вариантах осуществления сушку проводят при температуре, равной от примерно 35 до примерно 55°C. В некоторых вариантах осуществления сушку проводят при температуре, равной примерно 50°C. В некоторых вариантах осуществления сушку проводят при давлении, равном менее 760 мм рт.ст., и при температуре, равной от примерно 35 до примерно 55°C. В некоторых вариантах осуществления сушку проводят при давлении, равном менее 760 мм рт.ст., и при температуре, равной от примерно 55 до примерно 65°C.

В некоторых вариантах осуществления после выделения безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты обладает химической чистотой, равной примерно 95% или более. В некоторых вариантах осуществления после выделения безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты обладает химической чистотой, равной примерно 98% или более. В некоторых вариантах осуществления после выделения безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты обладает химической чистотой, равной примерно 99% или более. В некоторых вариантах осуществления после выделения безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты обладает энантиомерным избытком, составляющим примерно 95% или более. В некоторых вариантах осуществления после выделения безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты обладает энантиомерным избытком, составляющим примерно 98% или более. В некоторых вариантах осуществления после выделения безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты обладает энантиомерным избытком, составляющим примерно 99% или более. В некоторых вариантах осуществления после выделения безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты обладает химической чистотой, равной примерно 99% или более и энантиомерным избытком, составляющим примерно 99% или более.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, полученная способом, описанным в настоящем изобретении.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы получения композиции, включающие смешивание безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1аS,5аS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1а,2,5,5а-тетрагидро-1Н-2,3-дизациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, описанной в настоящем изобретении с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы получения композиции, дополнительно включающие формирование композиции в лекарственный продукт, такой как таблетка, пилюля, порошок, пастилка, саше, облатка, эликсир, суспензия, эмульсия, раствор, сироп, капсула из мягкого желатина, капсула из твердого желатина, суппозиторий, стерильный раствор для инъекции или стерильный упакованный порошок.

#### **Кристаллические формы соединения 1**

Одним объектом настоящего изобретения являются безводная и сольватированная формы ((S)-1-

гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1).

Одним объектом настоящего изобретения являются сольваты с ДХМ ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1).

Одним объектом настоящего изобретения является безводная форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1).

Одним объектом настоящего изобретения являются сольваты с ацетоном ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1).

Одним объектом настоящего изобретения являются неселективные сольваты ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1).

Одним объектом настоящего изобретения являются сольваты с этилацетатом ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1).

Кристаллические формы сольватов и безводных форм, описанные в настоящем изобретении, можно идентифицировать по характерным параметрам твердом состоянии, например, с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), порошковой рентгенографии (ПРРГ) и других твердофазных методик.

Исследование других характеристик, таких как содержание воды или растворителя в кристаллических формах, можно провести, например, по любой из следующих методик, термогравиметрический анализ (ТГА), ДСК и т.п.

Для ДСК известно, что наблюдающиеся температуры зависят от чистоты образца, скорости изменения температуры, а также методики приготовления образца и, в частности, от используемого прибора. Таким образом, значения, приведенные в настоящем изобретении для термограмм ДСК, могут быть больше или меньше на значение, равное примерно  $4^{\circ}\text{C}$  (т.е.  $\pm 4^{\circ}\text{C}$ ). Значения, приведенные в настоящем изобретении для термограмм ДСК, также могут быть больше или меньше на значение, равное примерно 20 Джоулей на грамм (т.е.  $\pm 20$  Дж/г).

В некоторых вариантах осуществления значения для термограмм ДСК, приведенные в настоящем изобретении в настоящем изобретении, относятся к актам десольватации. Если ДСК значения для термограмм ДСК, приведенные в настоящем изобретении, относятся к актам десольватации, то значения, приведенные в настоящем изобретении, являются оценочными. Скорость сканирования и закрывание тигля могут влиять на значения для термограмм ДСК для актов десольватации, и они могут быть больше или меньше на значение, равное примерно  $25^{\circ}\text{C}$  (т.е.  $\pm 25^{\circ}\text{C}$ ). Значения для ДСК для актов десольватации, приведенные в настоящем изобретении, регистрировали с использованием для образца алюминиевого тигля с негерметичной крышкой и при скорости сканирования, равной  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ .

Для ПРРГ относительные интенсивности пиков могут меняться в зависимости от методики приготовления образца, методики закрепления образца и конкретного используемого прибора. Кроме того, на значения  $2\theta$  часто могут влиять колебания характеристики прибора и другие факторы. Поэтому, положения пиков на дифрактограммах могут быть больше или меньше на значение, равное  $0,2^{\circ}2\theta$  (т.е.  $\pm 0,2^{\circ}2\theta$ ).

Для ТГА значения, приведенные в настоящем изобретении, могут быть больше или меньше на значение, равное примерно  $5^{\circ}\text{C}$  (т.е.  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ ). Значения изменения массы в ТГА, приведенные в настоящем изобретении, также могут быть больше или меньше на значение, равное примерно 2% (т.е.  $\pm 2\%$ ), например, вследствие колебания характеристик образца.

Исследования гигроскопичности кристаллических форм можно проводить, например, с помощью динамической адсорбции влаги (ДАВ). Значения относительной влажности для ДАВ, приведенные в настоящем изобретении, могут быть больше или меньше на значение, равное 5% (т.е.  $\pm 5\%$ ). Значения изменения массы в ДАВ, приведенные в настоящем изобретении, также могут быть больше или меньше на значение, равное примерно 5% (т.е.  $\pm 5\%$ ).

#### 1. Сольваты с дихлорметаном (ДХМ) соединения 1

##### А. Соединение 1 (сольваты с ДХМ)

Одним объектом настоящего изобретения являются сольваты с ДХМ ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1). Сольваты с ДХМ соединения 1 исследованы с помощью ПРРГ. Физические характеристики сольватов с ДХМ, определенные с помощью ПРРГ, приведены в табл. 1 ниже.

Таблица 1

	Соединение 1 (сольваты с ДХМ)
ПРРГ	Фиг. 2: Пики, обладающие составляющей примерно $\geq 9,7\%$ относительной интенсивностью при 8,3, 9,6, 10,7, 11,0, 15,0, 16,5, 16,7, 17,3 и $25,1^\circ 2\theta$

Количество ДХМ, содержащегося в этих сольватах, может меняться и составлять примерно до 10,6 мас.%. Количество ДХМ можно легко определить с помощью ТГА. Физические характеристики сольвата с ДХМ из примера 1, методика 1, стадия F, приведены в табл. 2 ниже.

Таблица 2

	Соединение 1 (сольваты с ДХМ, пример 1, методика 1, стадия F)
ТГА	Фиг. 1: Уменьшение массы, равное примерно 5,9%, при температуре примерно до $150^\circ\text{C}$
ДСК	Фиг. 1: Экстраполированная по эндотерме температура начала: примерно $163^\circ\text{C}$

Некоторые полученные с помощью порошковой рентгенографии пики для сольватов с ДХМ ((S)-1-гидрокси-метил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1) приведены в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Положение [ $^\circ 2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]	Положение [ $^\circ 2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
6,4	13,8	6,1	16,7	5,3	30,2
8,3	10,6	100,0	17,3	5,1	16,5
9,6	9,2	11,3	18,2	4,9	2,6
10,7	8,3	15,6	18,7	4,7	5,6
11,0	8,0	24,3	19,5	4,6	2,3
11,8	7,5	2,2	20,4	4,4	6,1
12,5	7,1	2,7	21,6	4,1	7,7
13,8	6,4	4,5	24,1	3,7	5,3
14,4	6,1	7,3	25,1	3,5	46,0
15,0	5,9	9,7	26,1	3,4	6,3
15,8	5,6	6,0	28,6	3,1	4,3
16,5	5,4	13,9	29,1	3,1	2,6

#### В. Полусольват с дихлорметаном соединения 1

Одним объектом настоящего изобретения является полусольват с ДХМ ((S)-1-гидрокси-метил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1). Полусольват с ДХМ соединения 1 получали путем медленной кристаллизации из  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и гексанов (пример 2). Определяли кристаллическую структуру, и она приведена на фиг. 3.

#### 2. Соединение 1 (безводная форма)

Одним объектом настоящего изобретения является безводная форма ((S)-1-гидрокси-метил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1). Физические характеристики кристаллической формы соединения 1 (безводная форма), приведены в табл. 4 ниже.

Таблица 4

	Соединение 1 (безводная форма)
ПРРГ	Фиг. 6: Пики, обладающие составляющей примерно $\geq 8,7\%$ относительной интенсивностью при 8,5, 9,8, 10,7, 11,1, 11,8, 14,5, 16,5, 16,9, 17,4, 18,9, 22,1 и $25,4^{\circ}2\theta$
ТГА	Фиг. 7: Уменьшение массы, равное примерно 0,24%, при температуре примерно до 150°C
ДСК	Фиг. 7: Экстраполированная по эндотерме температура начала: примерно 162°C
ДАВ	Фиг. 7А: Изотерма адсорбции/десорбции указывает на равное примерно 1,0% или менее изменение массы при относительной влажности (ОВ), равной от примерно 10% до примерно 90% ОВ; и равное примерно 0,1% или менее изменение массы после цикла изменения от 10% ОВ до 90% ОВ назад до 10% ОВ, см. пример 13.

Некоторые полученные с помощью порошковой рентгенографии пики для безводной формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1) приведены в табл. 5 ниже.

Таблица 5

Положе- ние [ $^{\circ}2\theta$ ]	Межплос- костное расстояние [Å]	Относи- тельная интенсив- ность [%]	Положе- ние [ $^{\circ}2\theta$ ]	Межплос- костное расстояние [Å]	Относи- тельная интенсив- ность [%]
6,6	13,4	4,4	17,3	5,1	8,5
7,9	11,3	5,5	17,4	5,1	14,8
8,5	10,5	100,0	18,4	4,8	4,6
9,8	9,0	21,5	18,9	4,7	8,7
10,7	8,3	28,3	20,2	4,4	5,5
11,1	7,9	26,1	20,9	4,3	4,4
11,8	7,5	10,0	22,1	4,0	14,5
13,8	6,4	7,5	23,4	3,8	3,0
14,5	6,1	11,3	24,7	3,6	4,6
14,9	6,0	6,0	25,4	3,5	26,6
16,0	5,6	5,8	26,5	3,4	8,1
16,5	5,4	11,8	29,2	3,1	2,8
16,9	5,2	26,7	29,3	3,0	3,6

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, где безводная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пик, выраженный в  $2\theta$ , расположенный при  $8,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  и  $10,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $10,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  и  $16,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $10,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $16,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $25,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  и  $11,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ . В некоторых вариантах осуществления безводная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , распо-



1) порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ;

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной от примерно  $162,6^\circ\text{C}$  до примерно  $166,6^\circ\text{C}$ ; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающую на равную примерно 0,05% потерю массы при температуре ниже примерно  $135^\circ\text{C}$ .

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, характеризующаяся:

1) порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ;

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной от примерно  $163,6^\circ\text{C}$  до примерно  $165,6^\circ\text{C}$ ; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на равную примерно 0,05% потерю массы при температуре ниже примерно  $135^\circ\text{C}$ .

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, характеризующаяся:

1) порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ;

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной примерно  $164,6^\circ\text{C}$ ; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на равную примерно 0,05% потерю массы при температуре ниже примерно  $135^\circ\text{C}$ .

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, характеризующаяся:

1) порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,8^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ;

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной примерно  $164,6^\circ\text{C}$ ; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на равную примерно 0,05% потерю массы при температуре ниже примерно  $135^\circ\text{C}$ .

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, характеризующаяся:

1) порошковой рентгенограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 6;

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 7; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 7.

3. Соединение 1 (сольваты с ацетоном).

Одним объектом настоящего изобретения являются сольваты с ацетоном ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дiazаcиклопропа[а]пентан-4-карбоновой кислоты (соединение 1). Сольваты с ацетоном соединения 1 исследованы с помощью ПРРГ. Физические характеристики сольватов с ацетоном, определенные с помощью ПРРГ, приведены в табл. 6 ниже.

Таблица 6

Соединение 1 (сольват с ацетоном)	
ПРРГ	Фиг. 8: Пики, обладающие составляющей примерно $\geq 5,4\%$ относительной интенсивностью при $7,1$ , $8,3$ , $10,1$ , $11,0$ , $13,7$ , $16,1$ , $16,6$ , $17,3$ , $22,7$ , $25,0$ , $25,6$ и $26,0^\circ 2\theta$

Количество ацетона, содержащегося в этих сольватах, может меняться и его можно легко определить с помощью ТГА. Физические характеристики сольвата с ацетоном из примера 5, приведены в табл. 7 ниже.

Таблица 7

	Соединение 1 (сольват с ацетоном, пример 5)
ТГА	Фиг. 9: Уменьшение массы, равное примерно 5,5%, при температуре примерно до 150°C
ДСК	Фиг. 9: Экстраполированная по эндотерме температура начала: примерно 163°C

Некоторые полученные с помощью порошковой рентгенографии пики для сольватов с ацетоном ((S)-1-гидрокси-метил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1) приведены в табл. 8 ниже.

Таблица 8

Положение [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]	Положение [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
8,3	10,6266	100,0	6,1	14,41073	3,8
25,0	3,56844	45,0	18,1	4,90385	3,5
16,6	5,34216	26,2	19,7	4,51452	3,5
17,3	5,1231	23,5	15,5	5,72733	3,3
11,0	8,04494	14,4	14,4	6,13613	3,2
10,1	8,74974	9,2	24,7	3,61152	3,1
26,0	3,4277	8,8	20,8	4,26245	2,9
7,1	12,45547	8,3	9,5	9,35087	2,8
22,7	3,91113	7,7	29,8	3,00222	2,8
13,7	6,46525	6,9	19,5	4,54403	2,8
16,1	5,51282	6,3	19,9	4,4696	2,6
25,6	3,47777	5,4	16,9	5,24284	2,6
18,8	4,72926	4,5	11,5	7,71311	2,5
15,6	5,67632	4,4	19,1	4,65159	2,4
21,5	4,12408	3,9	27,7	3,22211	2,3

Одним объектом настоящего изобретения является сольват с ацетоном ((S)-1-гидрокси-метил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты.

Одним объектом настоящего изобретения является сольват с ацетоном, характеризующийся порошковой рентгенограммой, содержащей пик, выраженный в 2θ, расположенный при 8,3°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления сольват с ацетоном характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 8,3°±0,2° и 25,0°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления сольват с ацетоном характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 8,3°±0,2°, 25,0°±0,2° и 16,6°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления сольват с ацетоном характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 8,3°±0,2°, 25,0°±0,2°, 16,6°±0,2°, 17,3°±0,2° и 11,0°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления сольват с ацетоном характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 8,3°±0,2°, 25,0°±0,2°, 16,6°±0,2°, 17,3°±0,2°, 11,0°±0,2°, 10,1°±0,2° и 26,0°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления сольват с ацетоном характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 8,3°±0,2°, 25,0°±0,2°, 16,6°±0,2°, 17,3°±0,2°, 11,0°±0,2°, 10,1°±0,2°, 26,0°±0,2°, 7,1°±0,2° и 22,7°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления сольват с ацетоном характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 8,3°±0,2°, 25,0°±0,2°, 16,6°±0,2°, 17,3°±0,2°, 11,0°±0,2°, 10,1°±0,2°, 26,0°±0,2°, 7,1°±0,2°, 22,7°±0,2°, 13,7°±0,2°, 16,1°±0,2° и 25,6°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления сольват с ацетоном характеризуется порошковой рентгенограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 8, где "в основном" означает, что положения приведенных пиков могут меняться примерно на ±0,2 °2θ.

В некоторых вариантах осуществления сольват с ацетоном характеризуется полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной от примерно 158,0 до примерно 168,0°C. В некоторых вариантах осуществления сольват с ацетоном характеризуется полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной от примерно 159,0 до примерно 167,0°C. В некоторых вариантах осуществления сольват с



2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной примерно 163,0°C; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающую на равную примерно 5,5% или менее потерю массы при температуре ниже примерно 150°C.

Одним объектом настоящего изобретения является сольват с ацетоном, характеризующийся:

1) порошковой рентгенограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 8;

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 9; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 9.

4. Соединение 1 (неселективные сольваты).

Одним объектом настоящего изобретения являются неселективные сольваты ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1). Неселективные сольваты представляют собой сольваты, которые обладают в основном такой кристаллической формой, как определенная с помощью ПРРГ, и в зависимости от чистоты после десольватации характеризуются экстраполированной температурой начала, близкой (+/-4,0°C) к определенной с помощью ДСК, независимо от того, какой растворитель или растворители использовался для получения сольвата. Следует понимать, что диаграммы ТГА меняются при переходе от одного неселективного сольвата к другому и в первую очередь зависят от растворителя, использованного при получении, образовавшегося сольвата и количества растворителя, содержащегося в сольвате.

Неселективные сольваты соединения 1 исследованы с помощью ПРРГ. Физические характеристики неселективных сольватов, определенные с помощью ПРРГ, приведены в табл. 9 ниже.

Таблица 9

	Соединение 1 (неселективный сольват)
ПРРГ	Фиг. 10: Пики, обладающие составляющей примерно $\geq 24$ % относительной интенсивностью при 7,9, 9,9, 10,3, 10,7, 10,9, 13,0, 14,9, 16,5, 17,4, 18,2, 18,3, 18,9, 19,9, 20,4, 20,5, 21,8 и 23,8 °2 $\theta$

Количество соответствующего растворителя, содержащегося в этих сольватах, может меняться и его можно легко определить с помощью ТГА. Один такой неселективный сольват соединения 1 представляет собой сольват с этилацетатом, описанный в примере 6. Физические характеристики (т.е. ТГА и ДСК) этого неселективного сольвата с этилацетатом приведены в табл. 10 ниже.

Таблица 10

	Соединение 1 (неселективный сольват/этилацетат, пример 6)
ТГА	Фиг. 13: Уменьшение массы, равное примерно 4,8%, при температуре примерно до 150°C
ДСК	Фиг. 13: Экстраполированная по эндотерме температура начала: примерно 161°C

Некоторые полученные с помощью порошковой рентгенографии пики для неселективных сольватов ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1) приведены в табл. 11 ниже.

Таблица 11

Положе- ние [°2θ]	Межплос- костное расстоя- ние [Å]	Относи- тельная интенсив- ность [%]	Поло- жение [°2θ]	Межплос- костное расстоя- ние [Å]	Относи- тельная интенсив- ность [%]
7,3	12,14275	16,7	19,2	4,62061	7,0
7,9	11,16727	39,7	19,6	4,53523	13,6
8,5	10,44535	11,7	19,9	4,47005	44,2
9,9	8,93424	37,9	20,4	4,35851	29,0
10,3	8,61737	26,3	20,5	4,33052	32,8
10,7	8,23598	26,3	21,2	4,1998	18,1
10,9	8,12357	24,0	21,5	4,13161	14,7
11,3	7,81277	10,5	21,8	4,07567	37,1
13,0	6,82221	40,8	22,3	3,99444	8,1
13,3	6,64907	9,5	23,8	3,74137	43,5
14,9	5,92853	24,0	24,0	3,70405	16,7
15,2	5,84616	11,2	24,4	3,64871	12,3
16,0	5,53769	21,1	24,7	3,60844	11,6
16,2	5,46327	11,9	24,9	3,57752	20,8
16,5	5,35726	24,5	25,1	3,54559	13,0
16,9	5,24138	10,7	25,5	3,49243	9,0
17,4	5,09682	36,7	26,0	3,43338	8,8
18,2	4,88174	100,0	27,7	3,22622	6,9
18,3	4,83505	44,3	27,9	3,19367	7,1
18,9	4,70738	24,3	28,3	3,14991	8,6

Одним объектом настоящего изобретения являются неселективные сольваты ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентан-4-карбоновой кислоты.

Одним объектом настоящего изобретения является неселективный сольват, характеризующийся порошковой рентгенограммой, содержащей пик, выраженный в 2θ, расположенный при 18,2°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления неселективный сольват характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 18,2°±0,2° и 18,3°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления неселективный сольват характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 18,2°±0,2°, 18,3°±0,2° и 19,9°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления неселективный сольват характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 18,2°±0,2°, 18,3°±0,2°, 19,9°±0,2°, 23,8°±0,2° и 13,0°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления неселективный сольват характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 18,2°±0,2°, 18,3°±0,2°, 19,9°±0,2°, 23,8°±0,2°, 13,0°±0,2°, 7,9°±0,2° и 9,9°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления неселективный сольват характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 18,2°±0,2°, 18,3°±0,2°, 19,9°±0,2°, 23,8°±0,2°, 13,0°±0,2°, 7,9°±0,2°, 9,9°±0,2°, 21,8°±0,2° и 17,4°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления неселективный сольват характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2θ, расположенные при 18,2°±0,2°, 18,3°±0,2°, 19,9°±0,2°, 23,8°±0,2°, 13,0°±0,2°, 7,9°±0,2°, 9,9°±0,2°, 21,8°±0,2°, 17,4°±0,2°, 20,5°±0,2°, 20,4°±0,2°, 10,7°±0,2°, 10,3°±0,2°, 16,5°±0,2°, 18,9°±0,2°, 14,9°±0,2° и 10,9°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления неселективный сольват характеризуется порошковой рентгенограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 10, где "в основном" означает, что положения приведенных пиков могут меняться примерно на ±0,2°2θ.

В некоторых вариантах осуществления неселективный сольват характеризуется полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной от примерно 159,8 до примерно 165,8°C. В некоторых вариантах осуществления неселективный сольват характеризуется полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной от примерно 160,8 до примерно 164,8°C. В некоторых вариантах осуществления неселективный сольват характеризуется полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной от примерно 158,8 до примерно 162,8°C. В некоторых вариантах осуществления неселективный сольват



ную примерно 4,8% потерю массы при температуре ниже примерно 150°C.

Одним объектом настоящего изобретения является неселективный сольват, характеризующийся:

- 1) порошковой рентгенограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 10;
- 2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 13; и/или
- 3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 13.

5. Соединение 1 (сольват с этилацетатом).

Одним объектом настоящего изобретения является сольват с этилацетатом ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1). Сольват с этилацетатом соединения 1 исследован с помощью ПРРГ. Физические характеристики сольвата с этилацетатом, определенные с помощью ПРРГ, приведены в табл. 12 ниже.

Таблица 12

Соединение 1 (сольват с этилацетатом)	
ПРРГ	Фиг. 16: Пики, обладающие составляющей примерно $\geq 16,0\%$ относительной интенсивностью при 8,1, 8,3, 9,0, 12,8, 14,2, 16,1, 16,7, 17,3, 17,9, 18,4, 22,9, 24,7 и 25,7 °2θ

Количество этилацетата, содержащегося в этом сольвате, может меняться, но его можно легко определить с помощью ТГА. Физические характеристики неселективного сольвата в виде сольвата с этилацетатом из примера 7, приведены в табл. 13 ниже.

Таблица 13

Соединение 1 (неселективный сольват/этилацетат, пример 7)	
ТГА	Фиг. 17: Уменьшение массы, равное примерно 4,7 масс.%, при температуре примерно до 120°C
ДСК	Фиг. 17: Экстраполированная по эндотерме температура начала: примерно 121°C

Некоторые полученные с помощью порошковой рентгенографии пики для кристаллической формы сольватов с этилацетатом ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1) приведены в табл. 14 ниже.

Таблица 14

Положение [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]	Положение [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
6,0	14,7	9,0	18,4	4,8	27,4
8,1	10,9	36,8	19,7	4,5	6,7
8,3	10,6	100,0	21,5	4,1	10,1
9,0	9,8	47,5	21,6	4,1	9,8
10,1	8,8	11,6	21,8	4,1	5,7
11,4	7,8	6,4	22,9	3,9	18,6
12,8	6,9	37,1	23,4	3,8	10,7
14,2	6,3	39,8	23,7	3,8	10,6
14,6	6,1	7,4	24,7	3,6	22,4
15,3	5,8	14,9	25,1	3,5	13,7
16,1	5,5	16,9	25,7	3,5	21,0
16,3	5,4	13,4	26,4	3,4	15,6
16,7	5,3	37,1	26,8	3,3	4,6
17,3	5,1	24,8	28,5	3,1	6,7
17,9	5,0	27,1	29,4	3,0	5,3

Одним объектом настоящего изобретения являются сольваты с этилацетатом ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты.



125,4°C.

Одним объектом настоящего изобретения является сольват с этилацетатом, характеризующийся:

1) порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ; и/или

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной от примерно 119,4 до примерно 123,4°C.

Одним объектом настоящего изобретения является сольват с этилацетатом, характеризующийся:

1) порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ;

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной от примерно 120,4 до примерно 122,4°C; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на равную примерно 5,5% потерю массы при температуре ниже примерно 135°C.

Одним объектом настоящего изобретения является сольват с этилацетатом, характеризующийся:

1) порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ;

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной примерно 121,4°C; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на равную примерно 5,4% потерю массы при температуре ниже примерно 135°C.

Одним объектом настоящего изобретения является сольват с этилацетатом, характеризующийся:

1) порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $25,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,9^\circ \pm 0,2^\circ$  и  $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ;

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной примерно 121,4°C; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на равную примерно 5,3% потерю массы при температуре ниже примерно 135°C.

Одним объектом настоящего изобретения является сольват с этилацетатом, характеризующийся:

1) порошковой рентгенограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 16;

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 17; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, в основном такой, как приведенная на фиг. 17.

Кристаллические формы, описанные в настоящем изобретении, можно получить по любой из подходящих методик, известных в данной области техники для получения кристаллических полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы, описанные в настоящем изобретении, получали в соответствии с примерами. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы, описанные в настоящем изобретении, можно получить путем нагревания кристаллических форм, не являющихся кристаллическими формами, описанными в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления кристаллические формы, описанные в настоящем изобретении, можно получить путем перекристаллизации кристаллических форм, не являющихся кристаллическими формами, описанными в настоящем изобретении.

Соединение 1, предлагаемое в настоящем изобретении, можно получить в соответствии с опубликованными в литературе методиками, которые используются специалистом в данной области техники. Типичные реагенты и методики проведения этих реакций приведены ниже в настоящем изобретении в рабочих примерах. Введение и удаление защитных групп можно провести по методикам, обычно известным в данной области техники (см., например, Greene T. W. and Wuts P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Edition, 1999 [Wiley]).

Следует понимать, что в объем настоящего изобретения входят все энантиомеры и их смеси. Выделение отдельных изомеров (например, с помощью хиральной ВЭЖХ, перекристаллизации смесей диастереоизомеров и т.п.) или селективный синтез (например, с помощью энантиомерно селективного синтеза и т.п.) отдельных изомеров проводят путем использования различных методик, которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

#### **Показания и способы профилактики и/или лечения**

В дополнение к указанному выше полезному применению в качестве модуляторов активности каннабиноидного рецептора, раскрытому в настоящем изобретении, соединения, раскрытые в настоящем изобретении, применимы для лечения некоторых дополнительных заболеваний и нарушений и улучшения их симптомов. Без наложения ограничений они включают следующие:

## 1. Боль

Анальгетические характеристики каннабиноидов установлены много лет тому назад. Например, исследования на животных показали, что  $CB_1/CB_2$  агонисты анандамида, ТНС, CP55,940 и WIN 55212-2 эффективны при острой и хронической боли, вызванной химическими, механическими и термическими болевыми раздражениями (обзор в публикации Walker and Huang (2002) *Pharmacol. Ther.* 95:127-135; обзор в публикации Pacher, P et al. (2006) *Pharmacol. Rev.* 58(3): 389-462). У людей местное введение  $CB_1/CB_2$  агониста HU-210 ослабляет вызванную капсаицином гипералгезию и аллодинию (Rukwied R. et al. (2003) *Pain* 102:283-288) и совместное введение  $CB_1/CB_2$  агониста ТНС и каннабидиола (набиксимолс, торговое название Сативекс®) ослабляет боль, связанную с раком (GW Pharmaceuticals press release Jan 19, 2005, Jun 19, 2007) и боль, связанную с рассеянным склерозом и спастичностью (GW Pharmaceuticals press release Sept 27, 2005, Mar 11, 2009).

Роль  $CB_1$  в опосредовании этих анальгетических воздействий подробно описана в литературе (обзор в публикации Manzanares J. et al. (2006) *Current Neuropharmacology* 4:239-57; обзор в публикации Pacher P. et al. (2006) *Pharmacol. Rev.* 58(3): 389-462). Например, блокада периферического или центрального  $CB_1$  приводит к гипералгезии (Richardson, J. D. et al. (1997) *Eur. J. Pharmacol.* 345:145-153; Calignano, A. et al. (1998) *Nature* 394:277-281), тогда как активация  $CB_1$  при экзогенном введении  $CB_1$  агониста арахинонил-2-хлорэтиламида уменьшает боль (Furuse, S. et al. (2009) *Anesthesiology* 111(1):173-86).

Хотя и в меньшей степени описанный в литературе  $CB_2$  также играет роль в опосредовании анальгетических воздействий каннабиноидов (обзор в публикации Guindon and Hohmann (2008) *Br. J. Pharmacol.* 153:319-334). Например, системная доставка селективного по отношению к  $CB_2$  агониста AM1241 подавляет гипералгезию, вызванную в основанных на использовании каррагенана, капсаицина и формалина моделях воспалительной боли у грызунов (обзор в публикации Guindon and Hohmann (2008) *Br. J. Pharmacol.* 153:319-334). Местное (подкожное) или системное введение AM1241 также обращает тактильную и термическую гиперчувствительность у крыс после перевязки спинномозговых нервов в модели невропатической боли с длительным сжимающим поражением (Malan T.P. et al. (2001) *Pain* 93:239-245; Ibrahim, M. M. et al. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100 (18): 10529-10533), этот эффект подавляется с помощью лечения селективным по отношению к  $CB_2$  антагонистом AM630 (Ibrahim M. M. et al. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102(8):3093-8). При системном введении селективный по отношению к  $CB_2$  агонист GW405833 в значительной степени обращает гиперчувствительность по отношению к механическим воздействиям у крыс после перевязки спинномозговых нервов (Hu B. et al. (2009) *Pain* 143:206-212). Таким образом, также было показано, что селективные по отношению к  $CB_2$  агонисты ослабляют боль в экспериментальных моделях острой, воспалительной и невропатической боли и гипералгезии.

Соответственно специфические по отношению к  $CB_2$  агонисты и/или  $CB_1/CB_2$  агонисты применяются для лечения и/или профилактики острой ноцицепции и воспалительной гипералгезии, а также аллодинии и гипералгезии, вызванной невропатической болью. Например, эти агонисты применимы в качестве анальгетиков для лечения боли, обусловленной аутоиммунными патологическими состояниями; аллергических реакций; боли в костях и суставах; боли в мышцах; зубной боли; нефритического синдрома; склеродермии; тиреоидит; мигрени и другой головной боли; боли, связанной с диабетической невропатией; фибромиалгии, связанной с ВИЧ невропатии, ишиалгии и невралгий; боли, возникающей при раке; и боли, которая возникает вследствие побочного эффекта лекарственных средств, используемых для лечения заболевания.

Кроме того, хотя каннабиноиды проявляют свое антиноцицептивное воздействие по сложному механизму, включающему воздействие на центральную нервную систему, спинной мозг и периферические чувствительные нервы (обзор в публикации Pacher, P. et al. (2006) *Pharmacol. Rev.* 58(3): 389-462), анализ моделей воспалительной и невропатической боли у мышей с дефицитом  $CB_1$  только в ноцицептивных нейронах, локализованных в периферической нервной системе, показывает, что вклад рецепторов типа  $CB_1$ , экспрессирующихся в периферических концах ноцирецепторов, в вызванную каннабиноидами гипералгезию является существенным (Agarwal, N. et al. (2007) *Nat. Neurosci.* 10(7): 870-879). Соответственно, агонисты  $CB_1$ , которые не могут проходить через гематоэнцефалический барьер, все еще применяются для лечения и/или профилактики острой боли, воспалительной боли, невропатической боли и гипералгезии.

## 2. Нарушения иммунной системы

### Аутоиммунные нарушения

Показано, что агонисты каннабиноидного рецептора ослабляют аберрантные иммунные ответы на аутоиммунные нарушения и в некоторых случаях обеспечивают защиту тканей, на которые неадекватно воздействовала иммунная система.

Например, рассеянный склероз (РС) представляет собой аутоиммунное нарушение, которое приводит к демиелинизации нейронов в ЦНС. Агонист  $CB_1/CB_2$  ТНС значительно уменьшает тяжесть клинического заболевания в модели РС на мышцах на основе экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (АЭМ), предполагается, что это воздействие опосредуется с помощью  $CB_1$  на нейроны и  $CB_2$  на иммунные клетки (Maresz K. et al. (2007) *Nat. Med.* 13(4): 492-497). В согласии с этими результатами селективный по отношению к  $CB_1$  агонист WIN 55212-2 обеспечивает значительное нейропротективное

воздействие в модели экспериментального аллергического увеита (ЭАУ) на мышах (Pryce G. et al. (2003) *Brain* 126:2191-2202), тогда как селективный по отношению к CB<sub>2</sub> агонист HU-308 заметно уменьшает рекрутмент незрелых миелоидных клеток и Т-клеток, пролиферацию клеток микроглии и инфильтрующихся миелоидных клеток и потерю аксонов в модели АЭМ (Palazuelos, J. et al. (2008). *J. Biol. Chem.* 283(19): 13320-9). Аналогичным образом, агонист CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> WIN 55212-2 значительно подавляет перемещение и адгезию лейкоцитов в головном мозге в модели АЭМ на мышах, т.е. оказывает воздействие, которое блокируется селективным по отношению к CB<sub>2</sub> антагонистом SR144528, но не селективным по отношению к CB<sub>1</sub> антагонистом SR141716A (Ni, X. et al. *Mult. Sclerosis* 10(2):158-64). Соответственно, селективные по отношению к CB<sub>2</sub> агонисты и/или CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> агонисты применяются для лечения и/или профилактики рассеянного склероза и родственных аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний, например синдрома Гийена-Барре, полирадикулоневропатии и хронической воспалительной демиелинизации.

В качестве другого примера аутоиммунное заболевание ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое системное воспалительное нарушение костной системы, которое в основном воздействует на суставы с возникновением воспалительного синовита и которое часто прогрессирует с разрушением суставного хряща и анкилоза суставов. Агонисты CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> WIN 55212-2 и HU-210 значительно ингибируют стимулированное посредством IL-1-альфа разложение протеогликана и коллагена в эксплантах хрящей носа крупного рогатого скота *in vitro* (Mbvundula, E. et al. (2006) *J. Pharm. and Pharmacol.* 58:351-358). Соответственно селективные по отношению к CB<sub>2</sub> агонисты и/или CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> агонисты применяются для лечения и/или профилактики аутоиммунных артритных заболеваний, например ревматоидного артрита, псориазического артрита, анкилозирующего спондилоартрита и реактивного артрита.

#### **Гиперчувствительность типа 1 и аллергический ответ**

Показано, что агонисты каннабиноидного рецептора также ослабляют aberrантные иммунные ответы на аллергические реакции. В частности, гиперчувствительность типа 1, или немедленная, проявляется в клетках плазмы, которые были активированы аллергическим секретом антител к IgE, которые связываются с рецепторами Fc на поверхности тканевых мастоцитов и базофилов и эозинофилов крови. Повторяющееся воздействие одного и того же аллергена приводит к сшивке связанного IgE на сенсibilизированных клетках, что приводит к секреции фармакологически активных медиаторов, таких как гистамин, лейкотриен и простагландин. Эти медиаторы ответственны за симптомы, связанные с аллергиями, включая расширение и повышенную проницаемость сосудов, спазмы гладких мышц и экстравазацию лейкоцитов. Местное введение агониста CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> HU-210 уменьшает эти вызванные гистамином ответы в коже человека (Dvorak M. et al. (2003) *Inflamm. Res.* 52:238-245). Аналогичным образом, подкожная инъекция агониста CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> THC или повышенное содержание эндогенных каннабиноидов уменьшает связанное с ним воспаление кожи и пруриг (зуд) в модели аллергического контактного дерматита на мышах. (Karsak et al. (2007) *Science*, 316(5830), 1494-1497). В отличие от этого инъекция антагониста рецептора CB<sub>1</sub> SR141716A или антагониста рецептора CB<sub>2</sub> SR144528 усиливает это воспаление и пруриг. (Karsak et al. (2007) *Science*, 316(5830), 1494-1497). Соответственно селективные по отношению к CB<sub>2</sub> агонисты и/или CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> агонисты применяются для лечения аллергических реакций, включая атопический дерматит (пруриг/зуд), крапивницу (уртикария), астму, конъюнктивит, аллергический ринит (сенная лихорадка) и анафилаксию.

#### **Патологические состояния, связанные с воспалением ЦНС**

Показано, что агонисты CB<sub>2</sub> ослабляют воспаление в ЦНС. Например, введение агонистов CB<sub>2</sub> предупреждает активацию микроглии в моделях болезни Альцгеймера на грызунах (Ashton J. C., et al. (2007) *Curr. Neuropharmacol.* 5(2):73-80). Аналогичным образом, введение агонистов CB<sub>2</sub> уменьшает объем инфарктов на 30% в модели непроходимости при ударе на грызунах (Zhang M. et al. (2007) *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27:1387-96). Таким образом, агонисты CB<sub>2</sub> применяются для лечения и/или профилактики нейропатологий, связанных с воспалением ЦНС, например, болезни Альцгеймера, вызванного ударом поражения, слабоумия, БАС и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека).

#### **Патологические состояния, связанные с воспалением сосудов**

CB<sub>2</sub> экспрессируется в макрофагах и Т-клетках в атеросклеротических бляшках и агонист CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> THC уменьшает прогрессирование атеросклероза у лишенных ApoE мышей в хорошо изученной модели атеросклероза на мышах. Специфический по отношению к CB<sub>2</sub> антагонист SR144528 полностью блокирует этот эффект *in vitro* и *in vivo* (Steffens, S. et al. (2005) *Nature* 434:782-786). Таким образом, агонисты CB<sub>2</sub> применяются для лечения атеросклероза.

#### **Другие нарушения, связанные с aberrантным или нежелательным иммунным ответом**

С учетом экспрессии CB<sub>2</sub> на целом ряде иммунных клеток различных типов и уменьшающего влияния, которое, как установлено, оказывают агонисты CB<sub>2</sub> на активность этих клеток, агонисты CB<sub>2</sub> применимы для лечения и/или профилактики других нарушений, при которых наблюдается нежелательная активность иммунных клеток и/или воспаление.

Такие типичные нарушения включают остеоартрит, анафилаксия, болезнь Бехчета, отторжение трансплантата, васкулит, подагру, спондилит, вирусные и бактериальные заболевания, например, СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) и менингит и другие аутоиммунные нарушения, такие как

волчанка, например системная красная волчанка; воспалительная болезнь кишечника, например болезнь Крона, язвенный колит; псориаз; аутоиммунный гепатит и сахарный диабет типа 1.

### 3. Заболевания костей и суставов

#### Остеопороз

CB<sub>2</sub> экспрессируется в остеобластах, остеоцитах и остеокластах. Остеобласты образуют новую кость, тогда как остеокласты разрушают ее. Специфический по отношению к CB<sub>2</sub> агонист HU-308 увеличивает количество и активность эндокортикальных остеобластов и одновременно подавляет пролиферацию предшественников остеокластов в образующихся в костном мозге остеобластах/стромальных клетках *in vitro* и уменьшает обусловленную овариэктомией потерю костной массы и стимулирует кортикальную толщину путем стимулирования образования эндокортикальной кости уменьшения количества остеобластов *in vivo* (Ofek, O. et al. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. 103(3): 696-701). Таким образом, агонисты CB<sub>2</sub> применимы для лечения и/или профилактики заболевания, при котором уменьшается плотность кости, такого как остеопороз.

#### Артрит

Как отмечено выше, селективные по отношению к CB<sub>2</sub> агонисты и CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> агонисты применимы для лечения и/или профилактики аутоиммунных артритных заболеваний, например, ревматоидного артрита, псориатического артрита, анкилозирующего спондилоартрита и реактивного артрита, и для лечения и/или профилактики воспаления, связанного с остеоартритом. Кроме того, как отмечено выше, селективные по отношению к CB<sub>1</sub> агонисты и CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> агонисты применимы для лечения боли, связанной с этими артритными нарушениями.

### 4. Заболевание глаз

Клетки пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) обеспечивают трофическую поддержку фоторецепторным клеткам в глазу и показано, что гибель клеток ПЭС вносит основной вклад в возрастную дегенерацию желтого пятна (ВДП). Агонист CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> CP55940 в значительной степени защищает клетки ПЭС от окислительного повреждения; агонист рецептора CB<sub>2</sub>, JWH015 обеспечивает сопоставимую защиту (Wei, Y. et al. (2009) Моля. Vis. 15:1243-51). Соответственно, селективные по отношению к CB<sub>2</sub> агонисты применяются для предупреждения образования или прогрессирования потери зрения, связанной с ВДП.

### 5. Кашель

Кашель рефлекс управляется преимущественно двумя классами сенсорных афферентных нервных волокон, миелинированными А-дельта волокнами и немиелинированными С-волокнами, активация которых (т.е. деполяризация) вызывает кашель с помощью афферентного пути блуждающего нерва. Агонист CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> CP55940 уменьшает вызванную капсаицином, PGE<sub>2</sub> и гипертоническим физиологическим раствором деполяризацию препаратов блуждающего нерва морских свинок и человека *in vitro* (Patel, H. J. et al. (2003) British J. Pharma. 140:261-8). Агонисты CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> WIN 55212-2 обеспечивают зависимое от дозы подавление некоторых типов вызванных капсаицином кашля у мышей (Morita K. et al. (2003) Eur. J. Pharmacol. 474: 269-272). Агонист CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> анандамид обеспечивает зависимое от дозы подавление некоторых типов вызванного капсаицином кашля у морских свинок (Calignano, A. et al. (2000) Nature 408:96-101). Специфический по отношению к CB<sub>1</sub> антагонист SR141716A ослабляет противокашлевые воздействия WN 55212-2 и анандамида (Morita K. et al. (2003) Eur. J. Pharmacol. 474: 269-272; Calignano A. et al. (2000) Nature 408: 96-101). Селективный по отношению к CB<sub>2</sub> агонист JWH133 уменьшает вызванную капсаицином, PGE<sub>2</sub> и гипертоническим физиологическим раствором деполяризацию препаратов блуждающего нерва морских свинок и человека *in vitro*, и введение селективного по отношению к CB<sub>2</sub> агониста JWH133 до воздействия кашлевого средства, лимонной кислоты, значительно уменьшает кашель у находящихся в сознании морских свинок (Patel H. J. et al. (2003) British J. Pharma. 140: 261-8). Таким образом, CB<sub>1</sub> и CB<sub>2</sub> играют важную роль в опосредовании противокашлевого воздействия каннабиноидов, и селективные по отношению к CB<sub>1</sub> агонисты и CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> агонисты применимы для лечения и/или профилактики кашля.

### 6. Рак

Целый ряд линий клеток лейкоза и лимфомы человека, включая Jurkat, Molt-4 и Sup-T1, экспрессируют CB<sub>2</sub> и не экспрессируют CB<sub>1</sub>, и агонисты CB<sub>2</sub> вызывают апоптоз этих клеток и клеток первичного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (Nagarkatti L. C. et al. US 2004/0259936). Аналогичным образом, CB<sub>2</sub> экспрессируется в линиях клеток глиобластомы и лечение агонистами CB<sub>2</sub> вызывает апоптоз этих клеток *in vitro* (Widmer M. (2008) J. Neurosci. Res. 86(14):3212-20). Соответственно селективные по отношению к CB<sub>2</sub> агонисты применимы для ослабления роста злокачественных образований иммунной системы, например, лейкозов, лимфом и солидных опухолей глиальной линии дифференцировки.

Кроме того, как отмечено выше, селективные по отношению к CB<sub>1</sub> агонисты и CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> агонисты применимы для ослабления боли, связанной с раком (GW Pharmaceuticals press release Jan 19, 2005, Jun 19, 2007).

Опосредуемая с помощью CB<sub>2</sub> передача сигналов участвует в происходящем *in vivo* и *in vitro* подавлении роста клеток рака предстательной железы и это показывает, что агонисты CB<sub>2</sub> перспективны для терапии рака предстательной железы. (Inhibition of human tumour prostate PC-3 cell growth by cannabinoids R(+)-Methanandamide и JWH-015: Involvement of CB<sub>2</sub>; Olea-Herrero, et al. British Journal of Cancer

advance online publication 18 August 2009; doi: 10.1038/sj.bjc.6605248).

#### 7. Регенеративная медицина

Агонисты СВ<sub>2</sub> модулируют размножение пула предшественников нейронов в ЦНС. Антагонисты СВ<sub>2</sub> подавляют пролиферацию выращиваемых стволовых нервных клеток и пролиферацию клеток-предшественников в субвентрикулярной зоне у молодых животных, тогда как селективные по отношению к СВ<sub>2</sub> агонисты стимулируют пролиферацию клеток-предшественников *in vivo*, и этот эффект в большей степени выражен у старых животных (Goncalves M. B. et al. (2008) *Mol. Cell Neurosci.* 38(4):526-36). Таким образом, агонисты СВ<sub>2</sub> применимы в регенеративной медицине, например, для стимулирования размножения клеток-предшественников для замены нейронов, утраченных вследствие поражения или заболевания, такого как болезнь Альцгеймера, вызванное ударом поражение, слабоумие, боковой амиотрофический склероз (БАС) и болезнь Паркинсона.

#### 8. Некоторые варианты осуществления

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения опосредуемого каннабиноидным рецептором нарушения у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения опосредуемого рецептором СВ<sub>2</sub> нарушения у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения боли у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения боли в костях у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения боли в суставах у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения боли, связанной с остеоартритом, у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения остеоартрита у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения остеопороза у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения гипералгезии у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения аллодинии у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения воспалительной боли у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения воспалительной гипералгезии у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения невропатической боли у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного

количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения невропатической гипералгезии у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения острой ноцицепции у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения боли в мышцах у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения зубной боли у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения мигрени и другой головной боли у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения боли, которая возникает вследствие побочного эффекта лекарственного средства у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения боли, связанной с нарушением, выбранным из группы, включающей рак, рассеянный склероз, аллергические реакции, нефритический синдром, склеродермию, тиреоидит, диабетическую невропатию, фибромиалгию, связанную с ВИЧ невропатию, ишиалгию и аутоиммунные патологические состояния у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения спастичности, связанной с рассеянным склерозом, у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения аутоиммунных нарушений у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения аутоиммунного нарушения, выбранного из группы, включающей рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, полирадикулоневропатию, хроническую воспалительную демиелинизацию, ревматоидный артрит, псориазический артрит, анкилозирующий спондилоартрит и реактивный артрит, у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения аллергических реакций у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения аллергической реакции, связанной с нарушением, выбранным из группы, включающей атопический дерматит, пруриг, крапивницу, астму, конъюнктивит, аллергический ринит и анафилаксию, у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения воспаления ЦНС у индивидуума, включающие введение нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, или содержащей ее фармацевтической композиции.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы лечения воспаления ЦНС, связанного с нарушением, выбранным из группы, включающей болезнь Альцгеймера, удар, слабоумие, боковой амиотрофический склероз и вирус иммунодефицита человека, у индивидуума, включающие введение нуж-





лечения аутоиммунных нарушений.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения аутоиммунного нарушения, выбранного из группы, включающей рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, полирадикулоневропатию, хроническую воспалительную демиелинизацию, ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит и реактивный артрит.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения аллергических реакций.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения аллергической реакции, связанной с нарушением, выбранным из группы, включающей атопический дерматит, пруриг, крапивницу, астму, конъюнктивит, аллергический ринит и анафилаксию.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения воспаления ЦНС.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения воспаления ЦНС, связанного с нарушением, выбранным из группы, включающей: болезнь Альцгеймера, удар, слабоумие, боковой амиотрофический склероз и вирус иммунодефицита человека.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения атеросклероза.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения нежелательной активности иммунных клеток и воспаления, связанного с нарушением, выбранным из группы, включающей остеоартрит, анафилаксию, болезнь Бехчета, отторжение трансплантата, васкулит, подагру, спондилит, вирусное заболевание, бактериальное заболевание, волчанку, воспалительную болезнь кишечника, аутоиммунный гепатит и сахарный диабет типа 1.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения возрастной дегенерации желтого пятна.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения кашля.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения лейкоза.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения лимфомы.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения опухолей ЦНС.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения рака предстательной железы.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения болезни Альцгеймера.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения вызванного ударом поражения.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения слабоумия.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения бокового амиотрофического склероза.

Одним объектом настоящего изобретения является применение безводной кристаллической формы, описанной в настоящем изобретении, для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения болезни Паркинсона.



анкилозирующий спондилоартрит и реактивный артрит.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения аллергических реакций.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения аллергической реакции, связанной с нарушением, выбранным из группы, включающей: атопический дерматит, пруриг, крапивницу, астму, конъюнктивит, аллергический ринит и анафилаксию.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения воспаления ЦНС.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения воспаления ЦНС, связанного с нарушением, выбранным из группы, включающей: болезнь Альцгеймера, удар, слабоумие, боковой амиотрофический склероз и вирус иммунодефицита человека.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения атеросклероза.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения нежелательной активности иммунных клеток и воспаления, связанного с нарушением, выбранным из группы, включающей: остеоартрит, анафилаксию, болезнь Бехчета, отторжение трансплантата, васкулит, подагру, спондилит, вирусное заболевание, бактериальное заболевание, волчанку, воспалительную болезнь кишечника, аутоиммунный гепатит и сахарный диабет типа 1.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения возрастной дегенерации желтого пятна.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения кашля.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения лейкоза.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения лимфомы.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения опухолей ЦНС.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения рака предстательной железы.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения болезни Альцгеймера.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения вызванного ударом поражения.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения слабоумия.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения бокового амиотрофического склероза.

Одним объектом настоящего изобретения является безводная кристаллическая форма, описанная в настоящем изобретении, предназначенная для применения в способе лечения болезни Паркинсона.

#### **Фармацевтические композиции и дозированные формы**

Одним объектом настоящего изобретения являются композиции, содержащие безводную кристаллическую форму ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, описанную в настоящем изобретении.

Одним объектом настоящего изобретения являются композиции, содержащие безводную кристаллическую форму ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, описанную в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель.

Одним объектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие безводную кристаллическую форму ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, описанную в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель.

Одним объектом настоящего изобретения являются дозированные формы, содержащие безводную кристаллическую форму ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-

ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, описанную в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы получения фармацевтических композиций, включающие стадии:

1) получение безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты любым из способов, описанных в настоящем изобретении; и

2) смешивание указанной безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним объектом настоящего изобретения являются способы получения дозированной формы, включающие стадии:

1) получение безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты любым из способов, описанных в настоящем изобретении; и

2) смешивание указанной безводной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним объектом настоящего изобретения являются композиции, содержащие сольват, описанный в настоящем изобретении.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание по меньшей мере одного соединения, соответствующего любым вариантам осуществления соединения, раскрытым в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемого носителя.

Препараты можно приготовить по любой подходящей методике, обычно путем равномерного смешивания активного соединения (соединений) с жидкостями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с ними обоими, в необходимых соотношениях и затем, при необходимости, формирования полученной смеси в необходимую форму или дозирования в соответствующий флакон или ампулу.

В таблетках и капсулах для перорального введения можно использовать обычные инертные наполнители, такие как связующие, наполнители, приемлемые смачивающие агенты, таблетлирующие, смазывающие вещества и разрыхлители. Жидкие препараты для перорального введения могут находиться в форме растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. Альтернативно, препараты для перорального введения могут находиться в форме сухого порошка, который перед использованием можно восстановить водой или другим подходящим жидким разбавителем. К жидким препаратам можно добавить дополнительные добавки, такие как суспендирующие или эмульгирующие агенты, неводные разбавители (включая пищевые масла), консерванты и ароматизаторы и красители. Парентеральные дозированные формы можно получить путем растворения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, в подходящем жидком разбавителе и стерилизации раствора фильтрованием с последующим помещением в подходящий флакон или ампулу и стерилизацией. Имеется достаточно примеров многих подходящих методик, хорошо известных в данной области техники для приготовления дозированных форм.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно приготовить в виде фармацевтических композиций по методикам, хорошо известным специалистам в данной области техники. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, кроме указанных в настоящем изобретении, известны в данной области техники; например, см. публикацию Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>th</sup> Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.).

Хотя для применения для профилактики или лечения соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, в альтернативном применении можно вводить в виде неочищенного или очищенного химиката, все же предпочтительно использовать соединение или активный ингредиент в виде фармацевтического препарата или композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические препараты включают препараты, применимые для перорального, ректального, назального, местного (включая трансбуккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения или в форме, применимой для введения путем ингаляции, вдывания или с помощью чрескожного пластыря. Чрескожные пластыри выделяют лекарственное средство с регулируемой скоростью путем эффективной выдачи лекарственного средства для абсорбции с минимальным разложением лекарственного средства. Обычно чрескожные пластыри включают защитный слой, один активизирующийся под давлением клеящий слой и удаляемый защитный слой с покровной пленкой. Специалист с общей подготовкой в данной области техники должен знать и учитывать методики, применимые для изготовления необходимого эффективного чрескожного пластыря в соответствии с потребностью специалиста.

Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, вместе с обычным вспомогательным веществом, носителем или разбавителем, можно внести в формы фармацевтических препаратов и их разовые дозированные формы и такую форму можно использовать в виде твердых веществ, таких

как таблетки или заполненные капсулы, или жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, гели или капсулы, заполненные ими, для перорального введения, в форме суппозитория для ректального введения; или в форме стерильных растворов для инъекций для парентерального (включая подкожное) применения. Такие фармацевтические композиции и их разовые дозированные формы могут включать обычные ингредиенты в обычных соотношениях с использованием или без использования дополнительных активных соединений или действующих средств и такие разовые дозированные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соответствующее назначенному для применения суточному диапазону доз.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может находиться в форме, например, таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно готовить в виде дозированной формы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Примерами таких дозированных форм являются капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензии с обычными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связующими, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, камедь акации, кукурузный крахмал или желатины; с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы; и со смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния. Активный ингредиент также можно вводить путем инъекции в виде композиции, в которой в качестве подходящего фармацевтически приемлемого носителя можно использовать, например, физиологический раствор, декстрозу или воду.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или сольват, гидрат или физиологически функциональное их производное можно использовать в качестве активного ингредиента в фармацевтических композициях, в частности, в качестве модуляторов каннабиноидного рецептора. Термин "активный ингредиент" определяется в контексте "фармацевтической композиции" и означает компонент фармацевтической композиции, который обеспечивает первичное фармакологическое воздействие, в отличие от "неактивного ингредиента", который обычно считают не оказывающим благоприятное фармацевтическое воздействие.

При использовании соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, доза может меняться в широких пределах и, как обычно и известно врачу, в каждом отдельном случае подбирается в соответствии с состоянием индивидуума. Она зависит, например, от типа и тяжести подвергающегося лечению заболевания, от состояния пациента, от используемого соединения или от того, острое или хроническое патологическое состояние лечат или подвергают профилактике или от того, вводят ли другие активные соединения в дополнение к соединениям, предлагаемым в настоящем изобретении. Типичные дозы, предлагаемые в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, равные от примерно 0,001 до примерно 5000 мг, от примерно 0,001 до примерно 2500 мг, от примерно 0,001 до примерно 1000 мг, от 0,001 до примерно 500 мг, от 0,001 до примерно 250 мг, от примерно 0,001 до 100 мг, от примерно 0,001 до примерно 50 мг и от примерно 0,001 до примерно 25 мг. В течение суток можно вводить несколько доз, в особенности если представляется, что необходимы относительно большие количества, например 2, 3 или 4 дозы. В зависимости от индивидуума и того, как это представляется подходящим врачу пациента или оказывающему помощь, может быть необходимо отклонение в большую или меньшую сторону от доз, описанных в настоящем изобретении.

Количество активного ингредиента или активной соли или его производного, необходимое для применения для лечения, меняется не только в зависимости от конкретной выбранной соли, но и от пути введения, типа патологического состояния, подвергающегося лечению, и возраста и состояния пациента и в конечном его счете выбирает лечащий врач или клиницист. Обычно специалист в данной области техники знает, как экстраполировать данные, полученные *in vivo* для модельной системы, обычно с помощью модели на животных, на другой случай, например, на человека. При некоторых обстоятельствах эти экстраполяции могут быть основаны просто на массе экспериментального животного и массе другого субъекта, такого как млекопитающее, предпочтительно человек, однако чаще эти экстраполяции основаны не просто на массах, а включают различные факторы. Типичные факторы включают вид, возраст, массу, пол, диету и медицинское состояние пациента, тяжесть заболевания, путь введения, фармакологические характеристики, такие как активность, эффективность, фармакокинетические и токсикологические характеристики конкретного используемого соединения, то, какая система доставки лекарственного средства используется, острое или хроническое патологическое состояние лечат или подвергают профилактике, и вводят ли другие активные соединения в дополнение к соединениям в качестве части комбинации лекарственных средств. Режим дозирования для лечения патологического состояния соединениями и/или композициями, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбирается в соответствии с различными факторами, указанными выше. Таким образом, реальный используемый режим дозирования может меняться в широких пределах и поэтому может отклоняться от предпочтительного режима дозирования и специалист в данной области техники должен понимать, что можно испытывать дозу и режим дозирования, выходящие за пределы этих диапазонов, и, если это целесообразно, их можно использовать в способах, предлагаемых в настоящем изобретении.

Необходимую дозу обычно можно использовать в виде разовой дозы или в виде разделенных доз,

вводимых через подходящие промежутки времени, например в виде двух, трех, четырех или большего количества разделенных доз в сутки. Сами эти разделенные дозы можно дополнительно разделить, например, на некоторое количество отдельных, проводимых через небольшие промежутки введений. Суточную дозу можно разделить, в особенности если вводят относительно большие количества, так, как это представляется подходящим, на несколько, например 2, 3 или 4 части для введения. Если это представляется подходящим, в зависимости от поведения индивидуума может быть необходимо отклонение в большую или меньшую сторону от указанной суточной дозы.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в виде самых различных пероральных и парентеральных дозированных форм. Специалисты в данной области техники должны понимать, что указанные ниже дозированные формы могут содержать в качестве активного компонента соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

Для приготовления фармацевтических композиций из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, выбранный подходящий фармацевтически приемлемый носитель может быть твердым, жидким или их смесью. Твердые формы препаратов включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергирующиеся гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или большее количество веществ, которые также могут действовать, как разбавители, ароматизирующие агенты, солубилизаторы, смазывающие вещества, суспендирующие агенты, связующие, консерванты, диспергирующие агенты для таблеток или капсулирующее вещество.

В порошках носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое образует смесь с тонкоизмельченным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешан с носителем, обладающим необходимой связывающей способностью, в подходящих соотношениях и спрессован с образованием необходимой формы и размера.

Порошки и таблетки могут обладать различным содержанием активного соединения. Типичное содержание в порошке или таблетке может составлять от 0,5 до примерно 90% активного соединения; однако специалист в данной области техники должен знать, когда необходимы содержания, выходящие за пределы этого диапазона. Подходящими носителями для порошков и таблеток являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, низкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин "приготовление" включает объединение активного соединения с капсулирующим материалом в качестве носителя с получением капсулы, в которой активный компонент, с носителями или без них, окружен носителем, который таким образом объединяется с ним. Аналогичным образом, в объем настоящего изобретения включены облатки и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и пастилки можно использовать в виде твердых форм, подходящих для перорального введения.

Для приготовления суппозитория низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала расплавляют и активный компонент равномерно диспергируют в нем, например, путем перемешивания. Затем расплавленную однородную смесь выливают в формы обычного размера, дают охладиться и тем самым затвердеть.

Препараты, подходящие для вагинального введения, могут представлять собой pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пенки или спреи, в дополнение к активному ингредиенту содержащие такие носители, которые, как это известно в данной области техники, являются подходящими.

Жидкие формы препаратов включают растворы, суспензии и эмульсии, например, воду или растворы вода-пропиленгликоль. Например, жидкие препараты для парентеральной инъекции можно приготовить в виде растворов в водном полиэтиленгликоле. Препараты для инъекций, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, можно приготовить в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых разбавителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные, нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления препаратов для инъекций применяются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить парентерального введения (например, путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывного вливания) и их можно приготовить в разовой дозированной форме в ампулах, предварительно заполненных шприцах, малообъемных контейнерах или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта. Фармацевтические композиции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или в водных разбавителях и могут содержать вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме, полученной асептическим выделением стерильного твердого веще-

ства или с помощью лиофилизации из раствора, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления подходящим разбавителем, например, стерильной, апиrogenной водой.

Водные препараты, подходящие для перорального применения, можно приготовить путем растворения или суспендирования активного компонента в воде и при необходимости добавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизирующих и загущающих агентов.

Водные суспензии, подходящие для перорального применения, можно приготовить путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде вместе с вязким материалом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, или другие хорошо известные суспендирующие агенты.

В объем настоящего изобретения также включены твердые формы препаратов, которые незадолго до использования можно превратить в жидкую форму препаратов для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты в дополнение к активному компоненту могут содержать, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие агенты, загустители, солюбилизующие агенты и т.п.

Для местного введения в эпидермис соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде мазей, кремов или лосьонов или в виде чрескожного пластыря.

Мази и кремы, например, можно приготовить вместе с водной или масляной основой путем добавления подходящих загущающих и/или гелеобразующих агентов. Лосьоны можно приготовить вместе с водной или масляной основой и обычно они также содержат один или большее количество эмульгирующих агентов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загущающих агентов или окрашивающих агентов.

Препараты, подходящие для местного введения в полость рта включают пастилки, содержащие активное средство в ароматизирующей основе, обычно сахарозе и камеди акации или трагакантовой камеди; лепешки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и камедь акации; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Растворы или суспензии вводят непосредственно в полость носа с помощью обычных средств, например с помощью капельницы, пипетки или спрея. Препараты могут быть приготовлены в форме однократной дозы или множества доз. В последнем случае капельницы или пипетки пациенту можно вводить подходящий заранее заданный объем раствора или суспензии. В случае спрея это можно осуществить с помощью дозирующего распыляющего насоса.

Введение в дыхательные пути также можно проводить с помощью аэрозольного препарата, в котором активный ингредиент находится в находящейся под давлением упаковке с подходящим пропеллентом. Если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или содержащие их фармацевтические композиции вводят в виде аэрозолей, например в виде назальных аэрозолей или путем ингаляции, его можно проводить, например, с помощью спрея, небулайзера, небулайзера с насосом, ингаляционного аппарата, дозирующего ингалятора или ингалятора для сухого порошка. Фармацевтические формы для введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, в виде аэрозоля, можно приготовить по методикам, хорошо известным специалисту в данной области техники. Для их приготовления можно использовать, например, растворы или дисперсии соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, в воде, смесях вода/спирт или подходящие солевые растворы с использованием обычных добавок, например, бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для повышения биологической доступности, солюбилизаторов, диспергирующих агентов и других и, если это целесообразно, то обычных пропеллентов, например, включая диоксид углерода, хлорфторуглероды, такие как дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан; и т.п. Аэрозоль обычно также может содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарственного средства можно регулировать путем использования дозирующего клапана.

В препаратах для введения в дыхательные пути, включая назальные препараты, соединение обычно обладает частицами небольшого размера, порядка 10 мкм или менее. Частицы такого размера можно получить по методикам, известным в данной области техники, например, путем микронизации. При необходимости можно использовать препараты, модифицированные для замедленного высвобождения активного ингредиента.

Альтернативно, активные ингредиенты можно приготовить в форме сухого порошка, например порошкообразной смеси соединения в подходящей порошкообразной основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (ПВП). Обычно порошкообразный носитель образует гель в полости носа. Порошкообразную композицию можно приготовить в виде разовой дозированной формы, например, в виде капсул или картриджей, например из желатина, или блистерных упаковок, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в виде разовых дозированных форм. В такой форме препарат разделен на разовые дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Разовая дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, упаковка содержит определенные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во фла-

конах или ампулах. Кроме того, разовая дозированная форма может представлять собой саму капсулу, таблетку, облатку или пастилку или может представлять собой подходящее количество любой из этих упакованных форм.

Таблетки или капсулы для перорального введения и жидкости для внутривенного введения являются предпочтительными композициями.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, необязательно могут существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, включая фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотами, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Типичные кислоты включают, но не ограничиваются только ими, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, хлористоводородную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, слизевую, азотную, щавелевую, памоевую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, п-толуолсульфоновую и т.п. Некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, которые содержат карбоксигруппу, необязательно могут находиться в форме фармацевтически приемлемых солей, содержащих нетоксичные, фармацевтически приемлемые катионы металлов и катионы, образованные из органических оснований. Типичные металлы включают, но не ограничиваются только ими, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемым металлом является натрий. Типичные органические основания включают, но не ограничиваются только ими, бензатин ( $N^1, N^2$ -добензилэтан-1,2-диамин), хлорпрокаин (2-(диэтиламино)этил-4-(хлорамино)бензоат), холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин ((2R,3R,4R,5S)-6-(метиламино)гексан-1,2,3,4,5-пентаол), прокаин (2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоат) и т.п. Некоторые фармацевтически приемлемые соли перечислены в публикации Berge, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977).

Соли присоединения с кислотами можно получить в качестве продуктов прямого синтеза соединения. Альтернативно, свободное основание можно растворить в подходящем растворителе, содержащем подходящую кислоту, и выделить соль путем выпаривания растворителя или проводимого другим путем разделения соли и растворителя. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут образовывать сольваты со стандартными обладающими низкой молекулярной массой растворителями по методикам, известным специалисту в данной области техники.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно превратить в "пролекарства". Термин "пролекарства" означает соединения, которые модифицированы специальными химическими группами, известными в данной области техники, и при введении которых индивидууму эти группы подвергаются биологическому превращению с образованием исходного соединения. Таким образом, пролекарства можно рассматривать, как соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, содержащие одну или большее количество специальных нетоксичных защитных групп, временно использующихся для изменения или устранения характеристики соединения. В одном общем объекте "пролекарственный" подход используется для облегчения перорального всасывания. Подробное обсуждение приведено в публикациях T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series*; и *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, которые обе во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают способ получения фармацевтической композиции, предназначенной для "комбинированной терапии", включающий смешивание по меньшей мере одного соединения, соответствующего любым вариантам осуществления соединения, раскрытым в настоящем изобретении, вместе по меньшей мере с одним известным фармацевтическим средством, описанным в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемым носителем.

Следует отметить, что, когда модуляторы каннабиноидного рецептора используются в качестве активных ингредиентов в фармацевтической композиции, они предназначены для использования не только для людей, но и для не являющихся людьми млекопитающих. В действительности, последние достижения в области медицинской помощи животным включают рассмотрение использования активных средств, например, в качестве модуляторов каннабиноидного рецептора, для лечения связанного с каннабиноидным рецептором заболевания или нарушения у домашних животных (например, кошек, собак и т.п.) и домашнего скота (например, коров, кур и т.п.). Специалисты с общей подготовкой в данной области техники без труда понимают применение таких соединений в указанных случаях.

#### Гидраты и сольваты

Следует понимать, что при использовании выражения "фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты" или выражения "фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат" применительно к соединениям, описанным в настоящем изобретении, оно включает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты соединений, фармацевтически приемлемые соли соединений, а также фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты фармацевтически приемлемых солей соединений. Также следует понимать, что при использовании выражения "фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты" или

выражения "фармацевтически приемлемый сольват или гидрат" применительно к солям, описанным в настоящем изобретении, оно включает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты таких солей.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что дозированные формы, описанные в настоящем изобретении, могут включать в качестве активного компонента, соединение, описанное в настоящем изобретении или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемый сольват или гидрат. Кроме того, различные гидраты и сольваты соединений, описанных в настоящем изобретении, и их солей применяются в качестве промежуточных продуктов для приготовления фармацевтических композиций. Типичные методики получения и идентификации подходящих гидратов и сольватов кроме отмеченных в настоящем изобретении, хорошо известны в данной области техники; см. например, стр. 202-209 в публикации K. J. Guilloroy, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids" in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Соответственно одним объектом настоящего изобретения являются способы введения гидратов и сольватов соединений, описанных в настоящем изобретении и/или их фармацевтически приемлемых солей, которые можно выделить и охарактеризовать по методикам, известным в данной области техники, таким как, термогравиметрический анализ (ТГА), ТГА-масс-спектрокопия, ТГА-инфракрасная спектрокопия, порошковая рентгенография (ПРРГ), титрование по Карлу Фишеру, рентгенография высокого разрешения и т.п. Имеется целый ряд коммерческих организаций, которые предоставляют быстрые и эффективные услуги по проводимой стандартным образом идентификации сольватов и гидратов. Пример фирм, предоставляющих эти услуги, включают Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) и Aptuit (Greenwich, CT).

#### **Полиморфные и псевдополиморфные формы**

Полиморфизм представляет собой способность вещества существовать в виде двух или большего количества кристаллических фаз, которые обладают разным расположением и/или конформациями молекул в кристаллической решетке. Полиморфные формы обладают одинаковыми характеристиками в жидком или газообразном состоянии, но в твердом состоянии ведут себя по-разному.

Кроме однокомпонентных полиморфных форм лекарственные средства также могут существовать в виде солей и других многокомпонентных кристаллических фаз. Например, сольваты и гидраты могут содержать АФИ (активный фармацевтический ингредиент) в качестве соединения-хозяина и молекулы растворителя или воды соответственно в качестве соединений-гостей. Аналогичным образом, если соединение-гость является твердым при комнатной температуре, то полученную форму часто называют совместным кристаллом. Соли, сольваты, гидраты и совместные кристаллы также могут характеризоваться полиморфизмом. Кристаллические фазы, которые содержат одного и того же АФИ-хозяина, но различаются соединениями-гостями, можно назвать псевдополиморфными формами друг друга.

Сольваты содержат молекулы растворителя, используемого при кристаллизации, в определенной кристаллической решетке. Сольваты, в которых растворителем, используемым при кристаллизации, является вода, называют гидратами. Поскольку вода является компонентом атмосферы, гидраты лекарственных средств могут образовываться довольно легко.

Например, Stahly недавно опубликовал результаты скрининга полиморфных форм 245 соединений, включающих "самые различные структурные типы", и показал, что примерно 90% из них обладают несколькими твердыми формами. В целом, примерно половина соединений являлись полиморфными, часто у них было от одной до трех форм. Примерно одна треть соединений образовывала и примерно одна треть образовывала сольваты. Данные исследования совместных кристаллов 64 соединений показали, что 60% образовывали совместные кристаллы, не являющиеся гидратами или сольватами (G. P. Stahly, *Crystal Growth & Design* (2007), 7 (6), 1007-1026).

#### **Другие случаи применения**

Другим объектом настоящего изобретения являются меченые радиоактивным изотопом соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, которые применимы не только для радиоактивной визуализации, но и для анализов *in vitro* и *in vivo*, для локализации и количественного определения каннабиноидных рецепторов в образцах тканей, включая человека, и для идентификации лигандов каннабиноидного рецептора путем ингибирования связывания меченых радиоактивным изотопом соединений. Другим объектом настоящего изобретения является разработка новых анализов каннабиноидного рецептора, которые содержат такие меченые радиоактивным изотопом соединения.

В объем настоящего изобретения входят меченые изотопом кристаллические формы, предлагаемые в настоящем изобретении. Меченые изотопом или меченые радиоактивным изотопом соединения являются такими, которые идентичны соединениям, раскрытым в настоящем изобретении, но в которых один или большее количество атомов заменены или замещены атомом, обладающим атомной массой или атомным числом, отличным от атомной массы или атомного числа, обычно встречающегося в природе. Подходящие радионуклиды, которые можно включать в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими,  $^2\text{H}$  (также обозначаемый, как D для дейтерия),  $^3\text{H}$  (также обозначаемый, как T для трития),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . То, какой радионуклид включен в меченые радиоактивным изотопом соединения,

предлагаемые в настоящем изобретении, зависит от конкретного использования этого меченого радиоактивным изотопом соединения. Например, для исследования мечения и конкурентности *in vitro* каннабиноидного рецептора, обычно являются наиболее подходящими соединения, которые содержат  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  или  $^{35}\text{S}$ . Для использования для радиоактивной визуализации обычно являются наиболее подходящими  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  или  $^{77}\text{Br}$ .

Следует понимать, что "меченое радиоактивным изотопом" или "меченое соединение" является кристаллической формой соединения 1, в которую включен по меньшей мере один радионуклид; в некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, включающей  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ .

Некоторые меченые изотопом кристаллические формы, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для исследований распределения соединения и/или субстрата в тканях. В некоторых вариантах осуществления в этих исследованиях применимы радионуклид  $^3\text{H}$  и/или изотопы  $^{14}\text{C}$ . Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е.  $^2\text{H}$ ), может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью (например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или возможностью использования меньших доз), и поэтому при некоторых обстоятельствах может быть предпочтительным. Меченые изотопом кристаллические формы, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно можно получить по методикам, аналогичным раскрытым в описании и приведенных ниже примерах, путем замены не меченого изотопом реагента на меченый изотопом реагент. Другие применимые методики синтеза рассмотрены ниже. Кроме того, следует понимать, что все атомы, содержащиеся в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, могут являться самыми распространенными изотопами таких атомов или более редкими радиоактивными изотопами или нерадиоактивными изотопами.

Методики включения радиоактивных изотопов в органические соединения применимы к соединениям, предлагаемым в настоящем изобретении, и хорошо известны в данной области техники. Этими методиками синтеза, например, для включения радиоактивного лития в целевые молекулы, являются следующие:

А. Каталитическое восстановление газообразным тритием:

Эта методика обычно дает продукты, обладающие высокой удельной радиоактивностью, и для нее необходимы галогенированные или ненасыщенные предшественники.

В. Восстановление борогидридом натрия [ $^3\text{H}$ ]:

Эта методика является довольно дешевой и для нее необходимы предшественники, содержащие реакционноспособные функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

С. Восстановление алюмогидридом лития [ $^3\text{H}$ ]:

Эта методика дает продукт, обладающий близкой к теоретической удельной радиоактивностью. Для нее также необходимы предшественники, содержащие реакционноспособные функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

Д. Мечение путем обработки газообразным тритием:

Эта методика включает обработку предшественников, содержащих способные к обмену протоны, газообразным тритием в присутствии подходящего катализатора.

Е. N-Метилирование с использованием метилйодида [ $^3\text{H}$ ]:

Эту методику обычно используют для получения O-метилированных или N-метилированных ( $^3\text{H}$ ) продуктов путем обработки подходящих предшественников обладающим большой удельной радиоактивностью метилйодидом ( $^3\text{H}$ ). Эта методика обычно приводит к более высокой удельной радиоактивности, такой как, например, равная примерно 70-90 Ки/ммоль.

Методики синтеза для включения радиоактивного  $^{125}\text{I}$  в молекулы-мишени включают:

А. Реакция Зандмайера и аналогичные:

По этой методике ариламин или гетероариламин превращают в соль диазония, такую как диазоний-тетрафторборат и затем в меченое с помощью  $^{125}\text{I}$  соединение с помощью  $\text{Na } ^{125}\text{I}$ . Типичная методика описана в публикации Zhu, G-D. and co-workers in J. Отд. Chem., 2002, 67, 943-948.

В. Орто- $^{125}\text{I}$ -иолидинование фенолов:

По этой методике можно включить  $^{125}\text{I}$  в орто-положение фенола, как это описано в публикации Collier, T. L. and co-workers in J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.

С. Обмен арил- и гетероарилбромидов с  $^{125}\text{I}$ :

Эта методика обычно является двустадийной. Первой стадией является превращение арил- или гетероарилбромидов в соответствующее промежуточное триалкилолово, например, по катализируемой с помощью Pd реакции [т.е.  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ] или с помощью арил- или гетероариллития в присутствии триалкиловогалогенида или гексаалкилтриолова, например  $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$ . Типичная методика описана в публикации Le Bas, M.-D. and co-workers in J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Меченый радиоактивным изотопом каннабиноидный рецептор можно использовать для скринингового исследования с целью идентификации/оценки соединений. Обычно для нового синтезированного или идентифицированного соединения (т.е. исследуемого соединения) можно определить его способность уменьшать связывание "меченого радиоактивным изотопом соединения 1" с каннабиноидным ре-

цептором. Соответственно способность исследуемого соединения конкурировать с "меченым радиоактивным изотопом соединением 1" за связывание с каннабиноидным рецептором непосредственно коррелирует с его родством связывания.

Некоторые меченые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, связываются с некоторыми каннабиноидными рецепторами. В одном варианте осуществления меченое соединение характеризуется значением  $IC_{50}$ , равным менее примерно 500 мкМ, в другом варианте осуществления меченое соединение характеризуется значением  $IC_{50}$ , равным менее примерно 100 мкМ, в еще одном варианте осуществления меченое соединение характеризуется значением  $IC_{50}$ , равным менее примерно 10 мкМ, в еще одном варианте осуществления меченое соединение характеризуется значением  $IC_{50}$ , равным менее примерно 1 мкМ, и в еще одном варианте осуществления меченый ингибитор характеризуется значением  $IC_{50}$ , равным менее примерно 0,1 мкМ.

Другие применения раскрытых рецепторов и способы станут понятными специалистам в данной области техники, в частности, после рассмотрения настоящего раскрытия.

Как должно быть понятно, стадии способов, предлагаемых в настоящем изобретении, не следует проводить какое-либо определенное количество раз или в какой-либо определенной последовательности. Дополнительные объекты, преимущества и новые особенности настоящего изобретения станут понятными специалистам в данной области техники после рассмотрения приведенных ниже примеров, которые являются иллюстративными и не ограничивающими.

### Примеры

Пример 1. Получение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1)



Стадия А: Получение (1S,5R)-бицикло[3.1.0]гексан-2-она.

2,5 М Раствор n-BuLi в гексане (489 мл, 1223 ммоль) при перемешивании по каплям добавляли к раствору (S)-2-(бут-3-енил)оксирана (100 г, 1019 ммоль) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (86 мл, 509 ммоль) в МТБЭ (метил-трет-бутиловый эфир) (1000 мл) при охлаждении в бане твердый диоксид углерода/ацетон со скоростью, обеспечивающей поддержание внутренней температуры, равной от -12 до -5°C (длительность добавления = 1 ч). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при температуре, равной от -5 до 0°C.

При выдерживании при 0°C при перемешивании добавляли 3 М водный раствор HCl (545 мл) (сначала по каплям) (внутренняя температура повышалась до 3°C). Слои разделяли и органический слой промывали с помощью еще 200 мл 3 М HCl. Объединенные водные промывочные растворы экстрагировали с помощью МТБЭ (2 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3 × 300 мл) затем концентрировали (при 350 мбар и 29°C на водяной бане) примерно до 1000 мл раствора бледно-желтого цвета. Этот раствор использовали без дополнительной очистки.

К 407 мл воды добавляли гидрофосфат калия (216 г, 1240 ммоль), дигидрофосфат калия (12,8 г, 94 ммоль) и бромид калия (18,19 г, 153 ммоль). Индикаторная бумага для определения pH показывала, что значение pH равно ~9. Этот водный раствор добавляли к раствору (1S,2S,5R)-бицикло[3.1.0]гексан-2-ола в МТБЭ в 3-горлой круглодонной колбе объемом 5 л, снабженной верхней мешалкой. Смесь охлаждали до -20°C в бане твердый диоксид углерода/изопропанол. Добавляли ТЕМПО (2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилоксил) (4,30 г, 27,5 ммоль).

Температуре давали повыситься до 0°C и по каплям добавляли 10-13% водный раствор гипохлорита натрия (1059 мл, 1630 ммоль) при поддержании внутренней температуры, равной от -10 до 0°C (длительность добавления = 70 мин). Перемешивание продолжали при 0°C в течение еще 1 ч. Добавляли 50 г сульфита натрия для разложения избытка гипохлорита натрия (температура повышалась до 12°C). Слои разделяли и водный слой еще дважды экстрагировали с помощью МТБЭ (500 мл, затем 250 мл). Объединенные органические слои (полный объем равен примерно 1600 мл) сушили (MgSO<sub>4</sub>), затем фильтровали. Раствор концентрировали примерно до 300 мл при 300 мбар и 35°C на водяной бане. Продукт перегоняли сначала с использованием лабораторной вакуумной линии при 50°C на водяной бане, в результате чего отгонялась большая часть оставшегося МТБЭ. Присоединяли вакуумный насос, создающий давление, равное ~2 торр, и продукт перегоняли (2 торр/36°C) и получали искомое соединение (65,8 г) в виде масла светло-оранжевого цвета (примечание: колбу-приемник охлаждали в бане твердый диоксид углерода/ацетон).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,93 (тд, J=4,6, 3,3 Гц, 1H), 1,20 (тд, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 1,74-1,79 (м, 1H), 1,98-2,19 (м, 5H).

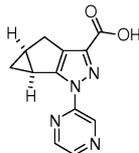
Стадия В: Получение 2-гидразинилпиразина



Реакцию проводили в атмосфере азота. 2-Хлорпиразин (96 мл, 1073 ммоль) по каплям добавляли к 35 мас.% водному раствору гидразина (544 мл, 6009 ммоль) при 65°C в течение 1 ч. После добавления перемешивание продолжали при 63-67°C в течение 16 ч, выдерживали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь фильтровали для удаления небольшого количества осадка, затем экстрагировали смесью 10% iPrOH/дихлорметан (5×250 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с изопропилацетатом (600 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали изопропилацетатом и сушили в вакууме и получали 2-гидразинилпиразин (60 г, 51%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ЖХМС (жидкостная хроматография-масс-спектрокопия) m/z=111,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> (диметилсульфоксид) δ 4,21 (с, 2H), 7,70 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,93 (д, J=2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,5 Гц, 1H).

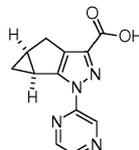
Стадия С: Получение этилового эфира (1aS,5aS)-2-(пиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты



К раствору (1S,5R)-бицикло[3.1.0]гексан-2-она (52,9 г, 539 ммоль) и диэтилоксалата (0,073 л, 539 ммоль) в абсолютном этаноле (0,9 л) (не денатурированного метанолом) в течение 15 мин добавляли 1,0 М ТГФ (тетрагидрофуран) раствор трет-бутоксид калия (0,539 л, 539 ммоль) (поддерживая температуру равной ниже 43°C). Полученный желтый раствор перемешивали при 40°C в течение 3,5 ч (в течение 10 мин образовывался осадок и реакционная смесь в конечном счете превращалась в густую суспензию). Добавляли 2-гидразинилпиразин (59,4 г, 539 ммоль) и затем 6,0 М водный раствор хлорида водорода (0,270 л, 1618 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Смесь выливали на смесь воды со льдом (5 л). Сразу образовывался осадок. После выдерживания в течение 30 мин в бане со льдом твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (5×1 л), затем сушили, и получали искомый продукт (106 г, 73%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХМС m/z=271,2 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,47 (тд, J=4,7, 3,3 Гц, 1H), 1,27 (тд, J=8,0, 4,9 Гц, 1H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H), 2,26-2,32 (м, 1H), 2,77-2,82 (м, 1H), 2,88 (дд, J=16,7, 1,4 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=16,6, 6,4 Гц, 1H), 4,40 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 8,41 (дд, J=2,5, 1,5 Гц, 1H), 8,52 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,40 (д, J=1,5 Гц, 1H).

Стадия D: Получение (1aS,5aS)-2-(пиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты



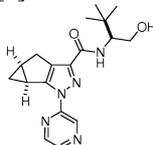
К суспензии этилового эфира (1aS,5aS)-2-(пиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (106 г, 392 ммоль) в MeOH (300 мл) и ТГФ (300 мл) добавляли 2,0 М водный раствор NaOH (235 мл, 471 ммоль). Смесь перемешивали при 23°C в течение 20 ч. Органические растворители удаляли путем отгонки. Оставшийся водный раствор разбавляли водой примерно до 1,5 л затем подкисляли до pH ~2 с помощью 6 М HCl (примерно 95 мл). Полученный мелкодисперсный осадок собирали фильтрованием, промывали водой, затем сушили, и получали искомое соединение (95 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=243,1 (M+H<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,43 (тд, J=4,6, 3,2 Гц, 1H), 1,26 (тд, J=8,0, 4,4 Гц, 1H), 2,27-2,33 (м, 1H), 2,71-2,75 (м, 1H), 2,76 (д, J=16,8 Гц, 1H), 2,89 (дд, J=16,4, 6,4 Гц, 1H), 8,61 (дд, J=2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,67 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,17 (д, J=1,5 Гц, 1H), 13,02 (с, 1H).

Для получения соединения 1 использовали две разные методики, в первой методике в качестве последней стадии реакции окисляли атом азота пиразинильного кольца, а во второй методике атом азота пиразинильного кольца промежуточной карбоновой кислоты (т.е. искомого соединения стадии D) окисляли до сочетания с (S)-2-амино-3,3-диметилбутан-1-олом. Стадии E и F представлены ниже.

Методика 1.

Стадия E: Получение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-пиразин-2-ил-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты.



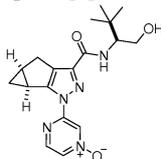
К раствору (1aS,5aS)-2-(пиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-

карбоновой кислоты (1,4 г, 5,78 ммоль) и триэтиламина (1,611 мл, 11,56 ммоль) в ДМФ (диметилформамид) (15 мл) добавляли НАТУ (О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий-гексафторфосфат) (2,242 г, 5,90 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 5 мин, затем добавляли (S)-2-амино-3,3-диметилбутан-1-ол (0,711 г, 6,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 15 мин, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от 35 до 100% EtOAc/гексаны) и получали искомый продукт (1,97 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z=342,2$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,48 (тд,  $J=4,6, 3,4$  Гц, 1H), 1,05 (с, 9H), 1,24 (тд,  $J=8,0, 4,7$  Гц, 1H), 2,26-2,32 (м, 1H), 2,74-2,78 (м, 1H), 2,94 (д,  $J=16,8$  Гц, 1H), 3,01 (дд,  $J=16,7, 6,1$  Гц, 1H), 3,67-3,72 (м, 1H), 3,93-3,98 (м, 2H), 7,08 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,42 (дд,  $J=1,4, 0,9$  Гц, 1H), 8,51 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 9,26 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H).

Стадия F: Получение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)-амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1).



К раствору ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-пиразин-2-ил-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (900 мг, 2,64 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (1772 мг, 7,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество хлорпероксибензойной кислоты (1,2 г) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (550 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z=358,3$   $[M+H]^+$ ;

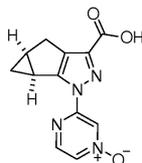
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 0,49 (тд,  $J=4,6, 3,3$  Гц, 1H), 1,03 (с, 9H), 1,27 (тд,  $J=8,0, 4,9$  Гц, 1H), 2,08 (ушир.с, 1H), 2,27-2,33 (м, 1H), 2,71-2,76 (м, 1H), 2,93 (д,  $J=16,8$  Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J=16,7, 6,1$  Гц, 1H), 3,65-3,71 (м, 1H), 3,92-3,97 (м, 2H), 6,97 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,99 (дд,  $J=4,0, 1,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 8,78 (дд,  $J=1,4, 0,8$  Гц, 1H).

Образец перекристаллизовали из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан и получали кристаллический сольват. Полученная с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) термограмма для этого сольвата обнаруживала равную ~5% потерю массы, происходящую при эндотерме плавления при 164°C.

Несольватированную форму соединения 1 диспергировали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и перемешивали при ~28°C в течение ночи. Суспензию фильтровали с помощью центрифужного фильтра и сушили на воздухе, затем проводили исследование характеристик с помощью порошковой рентгенографии (ПРРГ). ПРРГ показывала, что после диспергирования в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  вещество не отличалось от исходной формы сольвата, которую получали после перекристаллизации из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан. Полученная с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) термограмма и полученная с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) термограмма для кристаллического сольвата с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , полученного путем перекристаллизации из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан, приведена на фиг. 1; и ПРРГ каждого из кристаллических сольватов с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , полученных по двум разным методикам (т.е. путем перекристаллизации из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан; и несольватированного соединения 1, диспергированного в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) представлены в наложенном виде на фиг. 2.

Методика 2.

Стадия E: Получение N-оксида (1aS,5aS)-2-(пиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты



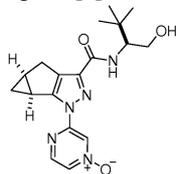
К суспензии (1aS, 5aS)-2-(пиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (68,8 г, 284 ммоль) в муравьиной кислоте (688 мл) при комнатной температуре добавляли 50 мас.% водный раствор пероксида водорода (82 мл, 1420 ммоль). Смесь нагревали при 64°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре, равной от 58 до 64°C, в течение 3 ч. Добавляли еще 8 мл 50%  $\text{H}_2\text{O}_2$ , добавляли и перемешивание продолжали в течение еще 1 ч при 60°C. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли с помощью 1 л воды. После выдерживания в бане со льдом в течение 1 ч осадок собирали фильтрованием, промывали водой, сушили в вакууме и получали искомое соединение (56,7 г) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое по данным  $^1\text{H}$  ЯМР содержало 2% исходного вещества. Вещество повторно вводили в реакцию при указанных выше условиях

и получали искомое соединение (45 г).

ЖХМС  $m/z=259,2$   $[M+H]^+$ ;

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  0,42 (тд,  $J=4,4, 3,3$  Гц, 1H), 1,27 (тд,  $J=7,8, 4,7$  Гц, 1H), 2,27-2,33 (м, 1H), 2,68-2,73 (м, 1H), 2,75 (дд,  $J=16,9, 1,5$  Гц, 1H), 2,88 (дд,  $J=16,4, 6,4$  Гц, 1H), 8,33 (дд,  $J=4,2, 1,5$  Гц, 1H), 8,50 (дд,  $J=4,2, 0,6$  Гц, 1H), 8,54 (дд,  $J=1,5, 0,6$  Гц, 1H), 13,08 (с, 1H).

Стадия F: Получение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1)



К суспензии N-оксида (1aS,5aS)-2-(пиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (46,82 г, 181 ммоль), (S)-2-амино-3,3-диметилбутан-1-ола (23,37 г, 199 ммоль) и триэтиламина (76 мл, 544 ммоль) в ДМФ (400 мл) добавляли НАТУ (76 г, 199 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 60 мин и концентрировали. Добавляли 0,5 М HCl (500 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×400 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (2×250 мл), сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали, затем концентрировали до ~250 мл. К полученной взвеси добавляли 500 мл гексанов. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение нескольких часов и твердое вещество собирали фильтрованием и получали искомое соединение (55 г) в виде почти белого твердого вещества. Это вещество перекристаллизовали из смеси ДХМ/гексанов и получали искомое соединение (43,5 г) в виде белого твердого вещества (после сушки в вакуумном сушильном шкафу при ~65°C в течение 10 дней).

ЖХМС  $m/z=358,3$   $[M+H]^+$ ;

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м.д. 0,49 (тд,  $J=4,6, 3,3$  Гц, 1H), 1,03 (с, 9H), 1,27 (тд,  $J=8,0, 4,9$  Гц, 1H), 2,08 (ушир.с, 1H), 2,27-2,33 (м, 1H), 2,71-2,76 (м, 1H), 2,93 (д,  $J=16,8$  Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J=16,7, 6,1$  Гц, 1H), 3,65-3,71 (м, 1H), 3,92-3,97 (м, 2H), 6,97 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,99 (дд,  $J=4,0, 1,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 8,78 (дд,  $J=1,4, 0,8$  Гц, 1H).

Пример 2. Получение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1, сольват с ДХМ)

Полусольват с ДХМ (10,6 мас.%) получали путем медленной кристаллизации из  $CH_2Cl_2$  и гексанов и определяли кристаллическую структуру этого вещества, см. фиг. 3. Дополнительные усилия по выделению полусольвата с ДХМ путем получения взвеси соединения 1 с ДХМ привели к практически таким же сольватам с ДХМ, как раскрытые в Публикации международной заявки № WO 2011/025541, наложение на ПРРГ раскрытого ранее сольвата с ДХМ приведено на фиг. 2.

Пример 3. Получение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1, безводная форма)

Безводную форму соединения 1 получали путем перекристаллизации из ДХМ и гексанов. Исследована ПРРГ, см. фиг. 4. Это вещество плавится при ~162°C и по данным ТГА, приведенным на фиг. 5, представляет собой несольватированную форму.

Следует отметить, что использование смесей ДХМ/гексанов в качестве растворителей для перекристаллизации проводили в разное время и получали разные кристаллические формы.

Пример 4. Получение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1, безводная форма)

Методика 1.

В реактор объемом 4 л, снабженный верхней мешалкой, холодильником/нагревателем и капельной воронкой, добавляли ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амид (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1, 145 г, 406 ммоль), ацетонитрил (205 мл, 3925 ммоль) и воду (290 мл). Смесь нагревали при 60°C и затем перемешивали в течение 60 мин. К полученной реакционной смеси добавляли дополнительное количество воды (2900 мл), охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 4 ч. Смесь фильтровали, твердые вещества промывали водой и сушили в вакууме при 50°C и получали соединение 1 в виде безводной формы, вещество характеризовали с помощью ПРРГ (фиг. 6) и ДСК/ТГА (фиг. 7).

Методика 2.

Безводную форму ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1) получали аналогично тому, как это описано в методике 1, с тем отличием, что после выделения кристалли-

ческого ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты из кристаллизующейся смеси ацетонитрил/вода вещество сушили в вакууме при  $60^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$  и получали соединение 1 в виде безводной формы. Безводную форму, полученную в соответствии с методикой 2, характеризовали с помощью ПРРГ, ДСК и ТГА и установлено, что она в основном сходна с веществом, полученным в соответствии с методикой 1.

Пример 5. Получение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1, сольват с ацетоном)

Сольват с ацетоном соединения 1 получали из взвеси соединения 1 в ацетоне. Исследована ПРРГ, см. фиг. 8. Это вещество по данным ТГА обнаруживало потерю массы, равную примерно 5,5%, эндотерма десольватации начиналась примерно при  $100^{\circ}\text{C}$  и по данным эндотермы плавления оно начиналось примерно при  $163^{\circ}\text{C}$ , см. фиг. 9. Сольват с ацетоном воспроизводимым образом получали из разных партий безводного соединения 1, ПРРГ практически совпадала с приведенной на фиг. 8, но по данным ТГА потери ацетона были разными и таким образом стехиометрию этого сольвата можно охарактеризовать, как переменную, или считать, что образуется нестехиометрический сольват с ацетоном соединения 1.

Пример 6. Получение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1, неселективные сольваты)

Сольват соединения 1 получали из взвеси соединения 1 в этилацетате. Исследовали ПРРГ, см. фиг. 10. Практически одинаковые ПРРГ получены дважды для вещества, полученного диспергированием соединения 1 в ТГФ, см. фиг. 11. Кроме того, в основном одинаковые ПРРГ получены дважды для вещества, полученного диспергированием соединения 1 в метилэтилкетоне (МЭК), см. фиг. 12. Кроме того, неселективный сольват соединения 1, полученный с использованием этилацетата, обнаруживал потерю массы, равную примерно 4,8%, при нагревании примерно до  $150^{\circ}\text{C}$  с экстраполированной температурой начала, равной  $160,8^{\circ}\text{C}$ ; см. ТГА и ДСК (фиг. 13). Неселективный сольват соединения 1, полученный с использованием ТГФ, обнаруживал потерю массы, равную примерно 6,8%, при нагревании примерно до  $150^{\circ}\text{C}$  с экстраполированной температурой начала, равной  $161,0^{\circ}\text{C}$ ; см. ТГА и ДСК (фиг. 14). Неселективный сольват соединения 1, полученный с использованием МЭК, обнаруживал потерю массы, равную примерно 4,5%, при нагревании примерно до  $150^{\circ}\text{C}$  с экстраполированной температурой начала, равной  $160,5^{\circ}\text{C}$ ; см. ТГА и ДСК (фиг. 15).

Неселективные сольваты соединения 1, независимо от растворителя, использованного для получения сольвата, обладали в основном одинаковыми ПРРГ, что видно на фиг. 10, 11 и 12, и после десольватации сольвата каждый плавился при экстраполированной температуре начала, равной примерно  $161^{\circ}\text{C}$ , см. фиг. 13, 14 и 15. По данным ТГА эти сольваты, видимо, представляли собой нестехиометрический неселективный сольват кристаллических форм соединения 1.

Пример 7. Получение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1, сольват с этилацетатом)

Сольват с этилацетатом соединения 1 получали путем перекристаллизации из этилацетата и гептана. ((S)-1-Гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амид (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты (соединение 1, 430-580 ммоль) растворяли в этилацетате (450 мл) при  $45^{\circ}\text{C}$ . Затем смесь охлаждали до  $25^{\circ}\text{C}$  и в реактор добавляли 100 мл гептана. Смесь перемешивали в течение 20 мин при  $22^{\circ}\text{C}$ . Затем вводили гептан (2250 мл) и нагревали при  $55^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение ночи при  $25^{\circ}\text{C}$ . Затем реакционную смесь охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$  и затем фильтровали и промывали с помощью 500 мл гептан. Осадок на фильтре сушили в вакууме при  $45^{\circ}\text{C}$ . Исследовали ПРРГ, см. фиг. 16. Сольват с этилацетатом обнаруживал широкую эндотерму сольватации примерно при  $30-110^{\circ}\text{C}$ , по данным ТГА соответствующую равной 1% потере массы, см. фиг. 17. Наблюдалась вторая, более широкая эндотерма десольватации/плавления примерно при  $115-135^{\circ}\text{C}$ , по данным ТГА соответствующая потере массы, равной примерно 4%. Суммарная потеря массы согласуется с данными ЯМР, которые указывают на наличие примерно 17 мол.% этилацетата, что эквивалентно примерно 4,7 масс.%. Этот сольват может содержать следовое количество гептана.

Пример 8. Исследование PathHunter  $\beta$ -аррестин

А: Исследование  $\text{CB}_2$

Для соединения 1 проводили скрининг агонистической активности по отношению к рецептору  $\text{CB}_2$  человека с помощью исследования DiscoveRx PathHunter  $\beta$ -аррестин, посредством которого определяется связывание  $\beta$ -аррестина с рецептором  $\text{CB}_2$  после его активации.  $\text{CB}_2$  клонировали в вектор pCMV-ПК (DiscoveRx, Fremont, CA; catalog # 93-0167) и трансфицировали в родительскую линию клеток CHO-K1 EA-аррестин (DiscoveRx, Fremont, CA; catalog # 93-0164). Положительные по CHO-K1 клоны, стабильно экспрессирующие белок слияния  $\text{CB}_2$ -ProLink, идентифицировали по их ответам на агонист  $\text{CB}_2$  CP55,940. Клон # 61 выбран по его широкому диапазону агонистической активности и равномерной экс-

прессии, установленной с помощью проточной цитометрии анти-НА.

Принцип исследования:

Исследование PathHunter  $\beta$ -аррестин основано на определении взаимодействия  $\beta$ -аррестина с активированными GPCR (рецепторы, связанные с белком G) по методике комплементации фрагмента фермента (Yan et al., J. Biomol. Screen. 7: 451-459, 2002). Небольшой, содержащий 42 аминокислоты фрагмент  $\beta$ -галактозидазы, ProLink, подвергается слиянию с с-концом GPCR и  $\beta$ -аррестин подвергается слиянию с более крупным фрагментом  $\beta$ -галактозидазы, EA (акцептор фермента). Связывание  $\beta$ -аррестина с активированным GPCR приводит к комплементации этих двух фрагментов фермента с образованием активного фермента  $\beta$ -галактозидазы, содержание которого можно определить с помощью набора для изучения хемилюминесценции PathHunter Flash Detection Kit (DiscoverX, Fremont, CA: catalog # 93-0001).

Исследование: Стабильно экспрессирующие белок слияния CB<sub>2</sub>-ProLink клетки CHO-K1 на ночь помещали в 384-луночные планшеты (Optiplate 384-Plus, PerkinElmer, Fremont CA; catalog # 6007299) по 5000 клеток/5 мкл/лунка в среде Opti-MEM (Invitrogen, Carlsbad, CA; catalog # 31985088) с добавлением 1% ЭБС (эмбриональная бычья сыворотка). 5 мкл Исследуемого соединения, разведенного в Opti-MEM с добавлением 1% БСА (бычий сывороточный альбумин), переносили в каждую лунку Optiplate. Затем планшеты инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 2 ч. 12 мкл Субстрата, полученного из набора PathHunter Flash Detection Kit (DiscoverX, Fremont, CA: catalog # 93-0001), переносили в каждую лунку Optiplate. Затем планшет инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего планшет для исследования считывали.

Считывание данных исследования:

Считывание данных исследования с помощью  $\beta$ -аррестина проводили с помощью считывающего устройства для микропланшетов PHERAstar (BMG Labtech Inc., Durham, NC) или Envision™ (PerkinElmer, Fremont CA).

В: Исследование CB<sub>1</sub>

Для соединения 1 проводили скрининг агонистической активности по отношению к рецептору CB<sub>1</sub> человека с помощью исследования DiscoverX PathHunter  $\beta$ -аррестин, последствием которого определяется связывание  $\beta$ -аррестина с рецептором CB<sub>1</sub> рецептором после его активации. CB<sub>1</sub> клонировали в вектор pCMV-PK (DiscoverX, Fremont, CA; catalog # 93-0167) и трансфицировали в родительскую линию клеток CHO-K1 EA-аррестин (DiscoverX, Fremont, CA; catalog # 93-0164). Положительные по CHO-K1 клоны, стабильно экспрессирующие белок слияния CB<sub>1</sub>-ProLink, идентифицировали по их ответам на агонист CB<sub>1</sub> CP55,940. Клон # 3 выбран по его широкому диапазону агонистической активности и равномерной экспрессии, установленной с помощью проточной цитометрии анти-НА.

Принцип исследования:

Исследование PathHunter  $\beta$ -аррестин основано на определении взаимодействия  $\beta$ -аррестина с активированными GPCR по методике комплементации фрагмента фермента (Yan et al., J. Biomol. Screen. 7: 451-459, 2002). Небольшой, содержащий 42 аминокислоты фрагмент  $\beta$ -галактозидазы, ProLink, подвергается слиянию с с-концом GPCR и  $\beta$ -аррестин подвергается слиянию с более крупным фрагментом  $\beta$ -галактозидазы, EA (акцептор фермента). Связывание  $\beta$ -аррестина с активированным GPCR приводит к комплементации этих двух фрагментов фермента с образованием активного фермента  $\beta$ -галактозидазы, содержание которого можно определить с помощью набора для изучения хемилюминесценции PathHunter Flash Detection Kit (DiscoverX, Fremont, CA: catalog # 93-0001).

Исследование:

Стабильно экспрессирующие белок слияния CB<sub>1</sub>-ProLink клетки CHO-K1 на ночь помещали в 384-луночные планшеты (Optiplate 384-Plus, PerkinElmer, Fremont CA; catalog # 6007299) по 5000 клеток/5 мкл/лунка в среде Opti-MEM (Invitrogen, Carlsbad, CA; catalog # 31985088) с добавлением 1% ЭБС. 5 мкл Исследуемого соединения, разведенного в Opti-MEM с добавлением 1% БСА, переносили в каждую лунку Optiplate. Затем планшеты инкубировали при 37°C/5% CO<sub>2</sub> в течение 2 ч. 12 мкл Субстрата, полученного из набора PathHunter Flash Detection Kit (DiscoverX, Fremont, CA: catalog # 93-0001), переносили в каждую лунку Optiplate. Затем планшет инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего планшет для исследования считывали.

Считывание данных исследования: Считывание данных исследования с помощью  $\beta$ -аррестина проводили с помощью считывающего устройства для микропланшетов PHERAstar (BMG Labtech Inc., Durham, NC) или Envision™ (PerkinElmer, Fremont CA).

	EC <sub>50</sub> hCB <sub>2</sub> (нМ)
Соединение 1	5, 4

Пример 9. Влияние соединения 1 на боль при остеоартрите

Инъекция мононатриййодацетата (МЙА) в сустав (Kalbhen D. A., J. Rheumatol., 1987, May;14 Spec No:130-1; Combe, R., et. al., Neuroscience Letters, 2004, 370, 236-240) подавляет активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы в хондроцитах, что приводит к нарушению гликолиза и в конечном счете к

гибели клетки. Прогрессирующая потеря хондроцитов приводит к гистологическим и морфологическим изменениям в суставном хряще, сходных с наблюдающимися у пациентов, страдающих остеоартритом.

Остеоартрит вызывали у самцов крыс линии Sprague Dawley массой 200 г. После кратковременной анестезии изофлураном крысам делали одну внутрисуставную инъекцию МИА (2 мг) (Sigma Aldrich, Saint Louis, MO, USA; Cat # I9148), растворенного в 0,9% стерильном физиологическом растворе с введением 50 мкл через надколенную связку в суставную щель левого колена с помощью иглы 30G. После инъекции животным давали восстановиться после анестезии и затем их возвращали в главный корпус вивария.

Обычно при прогрессировании заболевания наблюдался период воспаления длительностью 0-7 после внутрисуставной инъекции с последующей прогрессирующей дегенерацией хряща и субхондральной кости в дни 14-55. Исследование эффективности соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, для развития боли проводили начиная со дня 14 и проводили дважды в неделю с использованием по меньшей мере 3-дневного периода выведения между каждым исследованием. Для характеристики боли использовали три разных исследования. Тактильную аллодинию изучали с помощью исследования фон Фрея, распределение массы задней лапки изучали с помощью тестера недееспособности (Columbus Instruments, Columbus, OH, USA) и силу захвата задней лапки определяли с помощью устройства для измерения силы захвата (Columbus Instruments, Columbus, OH, USA). Вкратце, методики заключались в следующем, исследование фон Фрея проводили по стандартной методике вверх-вниз с использованием нитей фон Фрея. Распределение массы задней лапки определяли, помещая крыс в камеру, так что каждая задняя лапка находилась на отдельной нагрузочной пластине тестера недееспособности. Силу воздействия каждой задней лапки (измеренную в граммах) усредняли за период в 3 с. Для каждой крысы проводили 3 измерения и рассчитывали изменение распределение массы задней лапки. Определение пиковой силы захвата проводили путем регистрации максимальной сжимающей силы задней лапки, действующей на сетчатый датчик для задней лапки устройства для измерения силы захвата. Во время исследования каждую крысу удерживали на месте и лапке, в колено которой делали инъекцию, давали захватывать сетку. Затем животное поднимали вверх, пока оно не переставало удерживать сетку. Каждую крысу исследовали 3 раза и противоположную лапку использовали в качестве контрольной.

Животных распределяли по группам до лечения исследуемым соединением. Затем крысам групп, которым вводили МИА (по 6 в группе) вводили разбавитель (0,5% метилцеллюлоза, перорально), соединение 1 (по 3, 10 и 30 мг/кг перорально). Вводимый объем составлял 500 мкл. Через 1 ч после введения проводили исследования фон Фрея, распределение массы задней лапки и/или силу захвата задней лапки для определения эффективности исследуемого соединения. Увеличение порогового усилия отрыва лапки от сетки (ПУО) после воздействия соединения 1 по сравнению с использованием разбавителя, представленное на фиг. 18, показывает, что исследуемое соединение обладает терапевтической эффективностью в модели остеоартрита на основе МИА.

Пример 10. Порошковая рентгенография

Данные порошковой рентгенографии (ППРГ) получали с помощью порошкового дифрактометра X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) с источником Cu, работающим при 45 кВ и 40 мА, с излучением Cu(K $\alpha$ ) и детектором X'Celerator. Образцы помещали в держатель образцов и выравнивали шпателем и взвешенной бумагой. При вращении образцов рентгенограммы снимали с помощью сканирований в течение 12 мин в диапазоне 2-тета 5-40°2 $\theta$ . Данные дифракции изучали и анализировали с помощью программного обеспечения X'Pert Data Viewer, version 1.0a и программного обеспечения X'Pert HighScore, version 1.0b.

Пример 11. Дифференциальная сканирующая калориметрия

Исследования с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проводили с помощью прибора фирмы TA Instruments, Q2000 при скорости нагревания, равной 10°С/мин. Приборы калибровали по температуре и энергии с использованием температуры плавления и энтальпии плавления стандарта из индия. Термические проявления (десольватация, плавление и т.п.) исследовали с помощью программного обеспечения Universal Analysis 2000, version 4.ID, Build 4.1.0.16.

Пример 12. Термогравиметрический анализ

Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили с помощью прибора фирмы TA Instruments TGA Q500 или Q5000 при скорости нагревания, равной 10°С/мин. Приборы калибровали с помощью стандартной массы для весов и стандартов из алюминия и никеля для печи (измерения температуры Кюри). Термические проявления, такие как потеря массы, исследовали с помощью программного обеспечения Universal Analysis 2000, version 4.ID, Build 4.1.0.16.

Пример 13. Исследование с помощью динамической адсорбции влаги

Исследование с помощью динамической адсорбции влаги (ДАВ) проводили с помощью анализатора динамической адсорбции влаги, VTI Corporation, SGA-100. Прибор калибровали с помощью поливинилпирролидона (ПВП) и NaCl. Образцы готовили для исследования с помощью ДАВ, помещая от 5 до 20 мг образца в тарированный держатель образца. Образец помещали на висящую проволоку весов VTI. Проводили стадию сушки, обычно при 40°С и 0,5-1% ОВ в течение 1 ч. Температура изотермы равнялась

25°C. Выдерживаемое значение ОВ в % обычно находилось в диапазоне от 10 до 90% ОВ, с интервалами, равными от 10 до 20% ОВ. До проведения следующего выдерживания ОВ было необходимо, чтобы изменение массы, равное менее 0,010% происходило в течение более 10 мин или до 2 ч, в зависимости от того, что наступало раньше. Содержание воды в образце, приведенном в равновесие, как описано выше определяли при каждом значении выдерживаемой ОВ.

Зависимость ДАВ (изотерма адсорбции/десорбции) для безводной кристаллической формы соединения 1 приведена на фиг. 7А. Соответствующие данные в виде таблицы приведены ниже:

Время работы (мин)	Масса (мг)	Масса (изменение в %)	Температура образца	ОВ образца (%)
46,6	9,6782	0	25,46	1,1
71,4	9,6928	0,151	25,32	29,94
91,1	9,7055	0,282	25,31	49,86
111,2	9,7248	0,482	25,3	69,77
129,1	9,7344	0,581	25,29	79,70
160,1	9,7519	0,762	25,3	89,72
180,1	9,7291	0,526	25,30	70,11
200,1	9,7134	0,364	25,3	50,07
218,6	9,6957	0,181	25,29	29,99
234,4	9,6859	0,080	25,29	10,06

Специалисты в данной области техники должны понимать, что без отклонения от сущности настоящего изобретения в примеры, приведенные в настоящем изобретении, можно внести различные модификации, добавления, замены и изменения и поэтому они входят в объем настоящего изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения безводной несольватированной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, включающий стадии:

1) кристаллизация ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты из кристаллизующейся смеси с получением кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты в указанной кристаллизующейся смеси, где указанная кристаллизующаяся смесь содержит ацетонитрил и воду; и

2) выделение указанной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты из указанной кристаллизующейся смеси с получением указанной безводной несольватированной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты.

2. Способ по п.1, в котором указанную кристаллизацию проводят при температуре, равной от -5 до 5°C.

3. Способ по п.1 или 2, где указанную кристаллизующуюся смесь получают с помощью стадий:

1) растворение ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты в ацетонитриле и первом количестве воды с получением первой смеси и

2) добавление второго количества воды к указанной первой смеси с получением указанной кристаллизующейся смеси.

4. Способ по п.3, в котором указанное растворение проводят при температуре, равной от 58 до 62°C.

5. Способ по п.3 или 4, в котором отношение количеств молей, содержащихся в указанной первой смеси ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты, ацетонитрила и первого количества воды, составляет от 1,0:9,2:37,0 до 1,0:10,2:41,7.

6. Способ по любому из пп.3-5, в котором указанное добавление указанного второго количества воды к указанной первой смеси проводят с такой скоростью, что температура смеси указанного второго количества воды с указанной первой смесью равна от 25 до 80°C.

7. Способ по любому из пп.3-6, в котором отношение количеств молей, содержащихся в указанной кристаллизующейся смеси ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты, ацетонитрила и воды в указанной кристаллизующейся смеси, составляет от 1,0:9,2:414,7 до 1,0:10,2:458,3.

8. Способ по любому из пп.1-6, в котором ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амид (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты до указанной стадии растворения выбран из группы, включающей:

1) сольват с дихлорметаном ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты;

2) сольват с ацетоном ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты;

3) сольват тетрагидрофурана ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты;

4) сольват метилэтилкетона ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты и

5) сольват с этилацетатом ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты; и их смеси.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором указанное выделение включает отфильтровывание указанной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты из указанной кристаллизующейся смеси.

10. Способ по любому из пп.1-8, дополнительно включающий стадию сушки указанной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты с получением указанной безводной несольватированной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты.

11. Способ по п.10, в котором указанную сушку проводят при температуре, равной от 15 до 80°C.

12. Способ по п.10, в котором указанную сушку проводят при давлении, равном менее 760 мм рт.ст., и при температуре, равной от 55 до 65°C.

13. Способ по любому из пп.1-12, в котором после указанного выделения указанная безводная несольватированная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты обладает химической чистотой, равной 98% или более.

14. Способ по любому из пп.1-13, в котором после указанного выделения указанная безводная несольватированная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты обладает энантиомерным избытком, составляющим 98% или более.

15. Способ по любому из пп.1-12, в котором после указанного выделения указанная безводная несольватированная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты обладает химической чистотой, равной 99% или более, и энантиомерным избытком, составляющим 99% или более.

16. Способ получения фармацевтической композиции, включающий стадии:

1) получение безводной несольватированной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты по любому из пп.1-15 и

2) смешивание указанной безводной несольватированной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты с фармацевтически приемлемым носителем.

17. Способ получения дозированной формы, включающий стадии:

1) получение безводной несольватированной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты по любому из пп.1-16 и

2) смешивание указанной безводной несольватированной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты с фармацевтически приемлемым носителем.

18. Безводная несольватированная кристаллическая форма ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-дизаацетилпропа[а]пентален-4-карбоновой кислоты.

19. Способ по любому из пп.1-17 или безводная несольватированная кристаллическая форма по

п.18, где указанная безводная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  и  $10,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ .

20. Способ по любому из пп.1-17 или безводная несольватированная кристаллическая форма по п.18, где указанная безводная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $10,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  и  $16,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ .

21. Способ по любому из пп.1-17 или безводная несольватированная кристаллическая форма по п.18, где указанная безводная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $10,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $16,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $25,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  и  $11,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ .

22. Способ по любому из пп.1-17 или безводная несольватированная кристаллическая форма по п.18, где указанная безводная кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $10,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $16,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $25,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $11,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $9,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  и  $17,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ .

23. Способ по любому из пп.1-17 или безводная несольватированная кристаллическая форма по любому из пп.18-22, где указанная безводная кристаллическая форма характеризуется полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной от  $159,6$  до  $169,6^{\circ}\text{C}$ .

24. Способ по любому из пп.1-17 или безводная несольватированная кристаллическая форма по любому из пп.18-23, где указанная безводная кристаллическая форма характеризуется полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на равную  $0,5\%$  потерю массы при температуре ниже  $135^{\circ}\text{C}$ .

25. Способ по любому из пп.1-17 или безводная несольватированная кристаллическая форма по п.18, где указанная безводная кристаллическая форма характеризуется:

1) порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в  $2\theta$ , расположенные при  $8,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  и  $10,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ;

2) полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотерму с экстраполированной температурой начала, равной от примерно  $159,6$  до примерно  $169,6^{\circ}\text{C}$ ; и/или

3) полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на равную примерно  $0,5\%$  потерю массы при температуре ниже примерно  $135^{\circ}\text{C}$ .

26. Фармацевтическая композиция, содержащая безводную несольватированную кристаллическую форму ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты по любому из пп.18-25 и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Дозированная форма, содержащая безводную несольватированную кристаллическую форму ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты по любому из пп.18-25 и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание безводной несольватированной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты по любому из пп.18-25 с фармацевтически приемлемым носителем.

29. Способ получения дозированной формы, включающий смешивание безводной несольватированной кристаллической формы ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты по любому из пп.18-25 с фармацевтически приемлемым носителем.

30. Способ лечения боли у индивидуума, включающий введение указанному нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной несольватированной кристаллической формы по любому из пп.18-25; фармацевтической композиции по п.26 или дозированной формы по п.27.

31. Способ лечения боли у индивидуума, включающий введение указанному нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной несольватированной кристаллической формы по любому из пп.18-25; фармацевтической композиции по п.26 или дозированной формы по п.27; где указанная боль связана с одним или большим количеством нарушений, выбранных из группы, включающей боль в костях, боль в суставах, боль в мышцах, зубную боль, мигрень, головную боль, воспалительную боль, невропатическую боль, боль, которая возникает вследствие побочного эффекта лекарственного средства, боль при остеоартрите, боль при раке, боль при рассеянном склерозе, аллергические реакции, нефритический синдром, склеродермию, тиреоидит, диабетическую невропатию, фибромиалгию, связанную с ВИЧ невропатию, ишиалгию и аутоиммунное патологическое состояние.

32. Способ лечения остеопороза у индивидуума, включающий введение указанному нуждающемуся в нем индивидууму терапевтически эффективного количества безводной несольватированной кристаллической формы по любому из пп.18-25; фармацевтической композиции по п.26 или дозированной фор-

мы по п.27.

33. Применение безводной несольватированной кристаллической формы по любому из пп.18-25 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения боли.

34. Применение безводной несольватированной кристаллической формы по любому из пп.18-25 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения боли, где указанная боль связана с одним или большим количеством нарушений, выбранных из группы, включающей боль в костях, боль в суставах, боль в мышцах, зубную боль, мигрень, головную боль, воспалительную боль, невропатическую боль, боль, которая возникает вследствие побочного эффекта лекарственного средства, боль при остеоартрите, боль при раке, боль при рассеянном склерозе, аллергические реакции, нефритический синдром, склеродермию, тиреодит, диабетическую невропатию, фибромиалгию, связанную с ВИЧ невропатию, ишиалгию и аутоиммунное патологическое состояние.

35. Применение безводной несольватированной кристаллической формы по любому из пп.18-25 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения остеопороза.

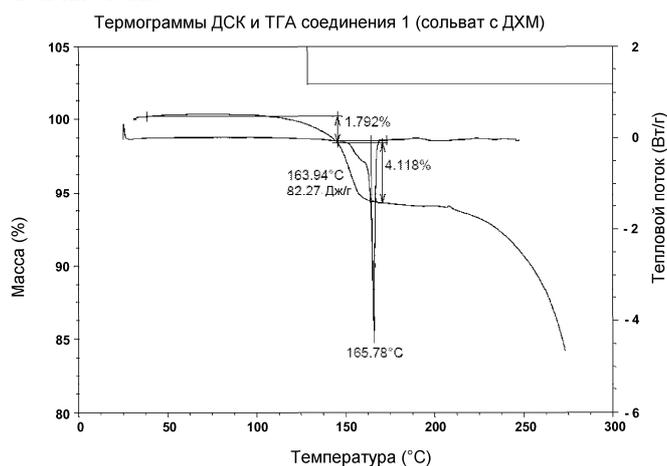
36. Применение безводной несольватированной кристаллической формы по любому из пп.18-25 для лечения боли.

37. Применение безводной несольватированной кристаллической формы по любому из пп.18-25 для лечения боли, где указанная боль связана с одним или большим количеством нарушений, выбранных из группы, включающей боль в костях, боль в суставах, боль в мышцах, зубную боль, мигрень, головную боль, воспалительную боль, невропатическую боль, боль, которая возникает вследствие побочного эффекта лекарственного средства, боль при остеоартрите, боль при раке, боль при рассеянном склерозе, аллергические реакции, нефритический синдром, склеродермию, тиреодит, диабетическую невропатию, фибромиалгию, связанную с ВИЧ невропатию, ишиалгию и аутоиммунное патологическое состояние.

38. Применение безводной несольватированной кристаллической формы по любому из пп.18-25 для лечения остеопороза.

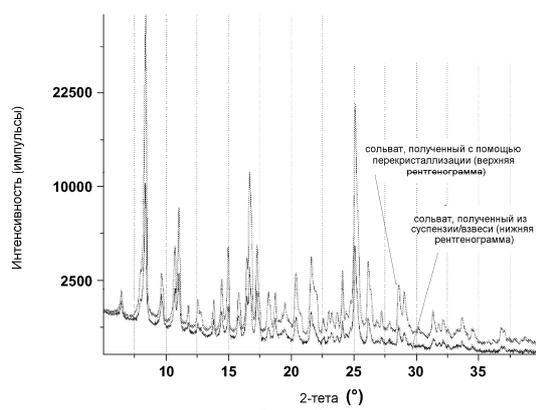
39. Сольват, выбранный из группы, включающей  
 сольват с ацетоном ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты;  
 сольват тетрагидрофурана ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты;  
 сольват метилэтилкетона ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты и  
 сольват с этилацетатом ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты.

40. Сольват по п.39, представляющий собой сольват с ацетоном ((S)-1-гидроксиметил-2,2-диметилпропил)амида (1aS,5aS)-2-(4-оксипиразин-2-ил)-1a,2,5,5a-тетрагидро-1H-2,3-диазациклопропа[a]пентален-4-карбоновой кислоты.



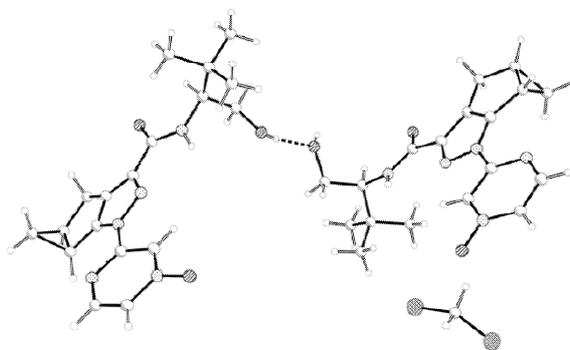
Фиг. 1

Наложение ПРРГ сольвата с ДХМ соединения 1,  
полученного по двум разным методикам



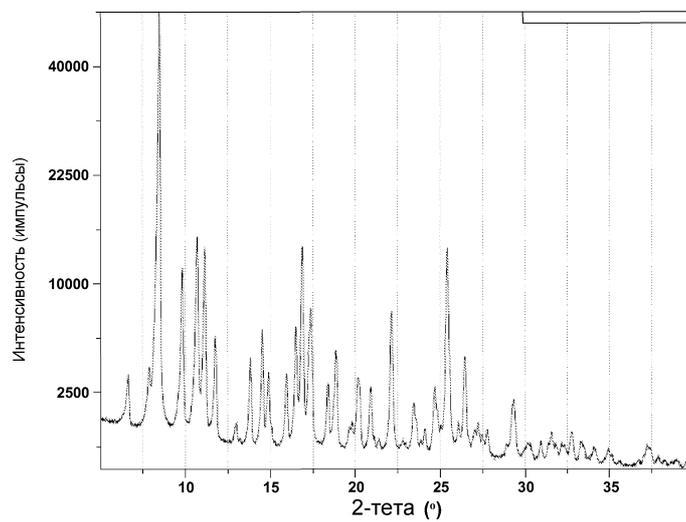
Фиг. 2

Рентгеновая структура монокристалла соединения 1 (полусольват с ДХМ)



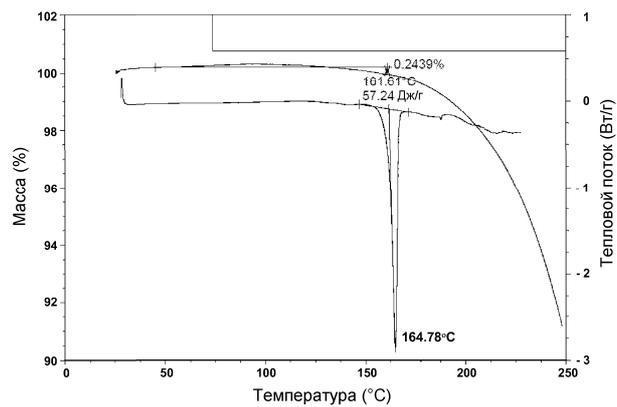
Фиг. 3

Рентгенограмма ПРРГ соединения 1 (безводная форма)



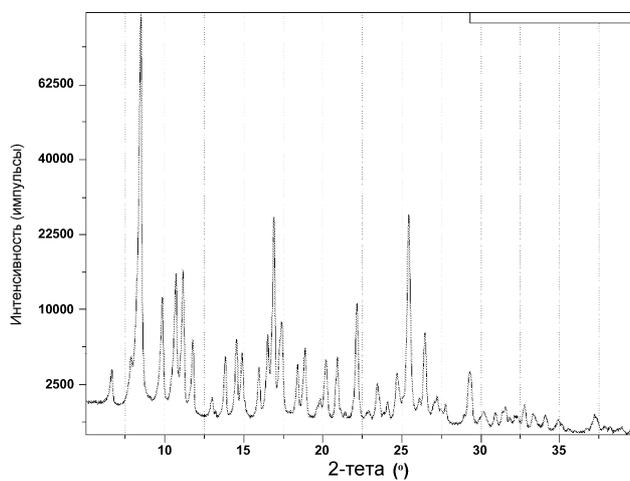
Фиг. 4

Термограммы ДСК и ТГА соединения 1 (безводная форма)



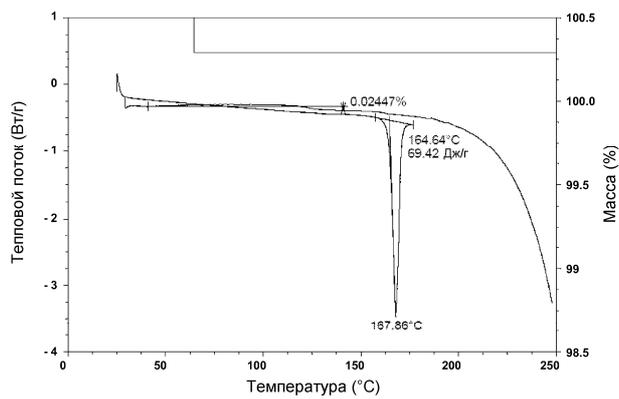
Фиг. 5

ПРРГ соединения 1 (безводная форма)



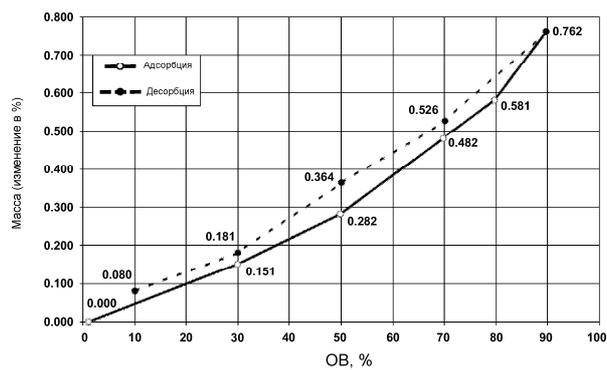
Фиг. 6

Термограммы ДСК и ТГА соединения 1 (безводная форма)



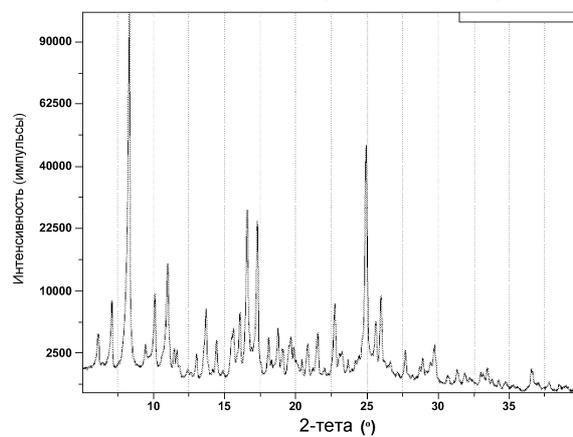
Фиг. 7

Изотерма адсорбции и десорбции соединения 1 (безводная форма)



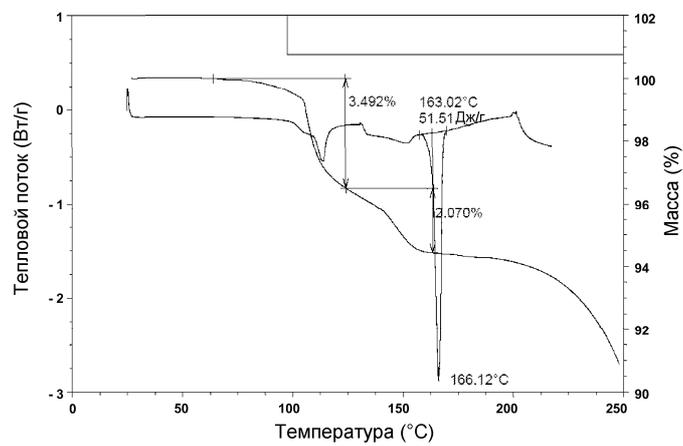
Фиг. 7А

ПРРГ соединения 1 (солюват с ацетоном)



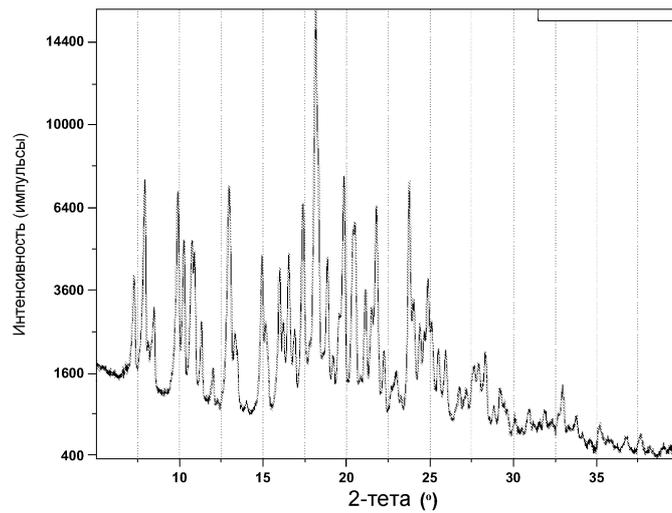
Фиг. 8

Термограммы ДСК и ТГА соединения 1 (солюват с ацетоном)



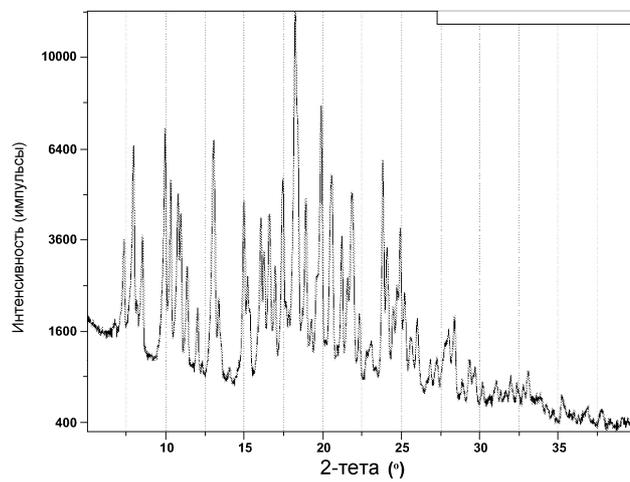
Фиг. 9

ПРРГ соединения 1 (неселективный сольват, см. пример 6)



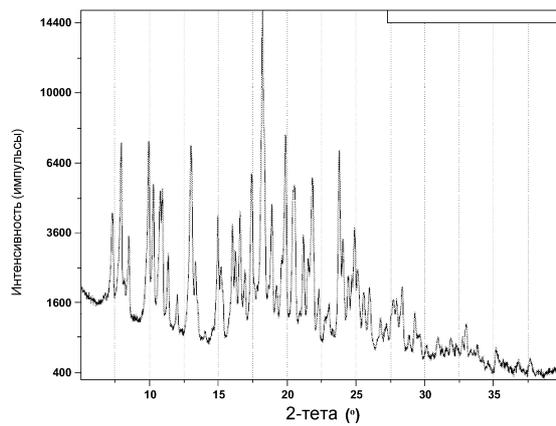
Фиг. 10

ПРРГ соединения 1 (неселективный сольват, см. пример 6)



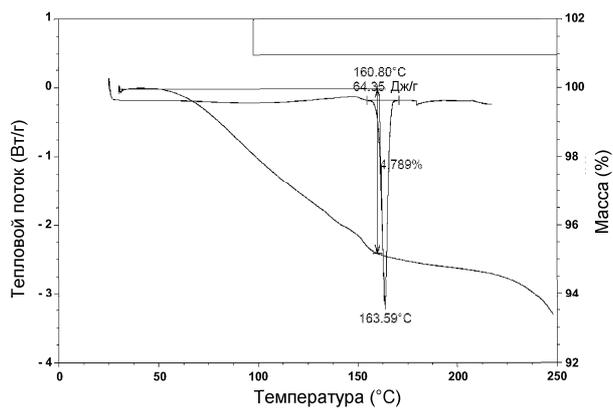
Фиг. 11

ПРРГ соединения 1 (неселективный сольват, см. пример 6)



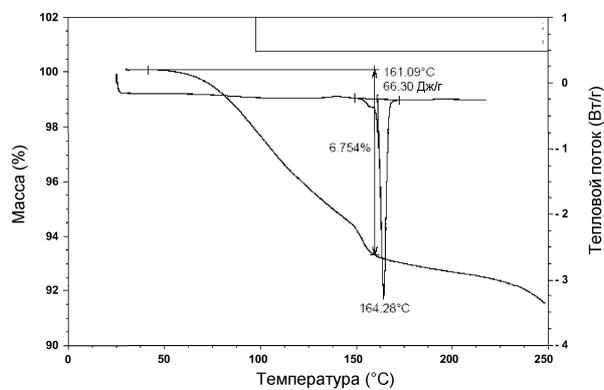
Фиг. 12

Термограммы ДСК и ТГА соединения 1  
(неселективный сольват, см. пример 6)



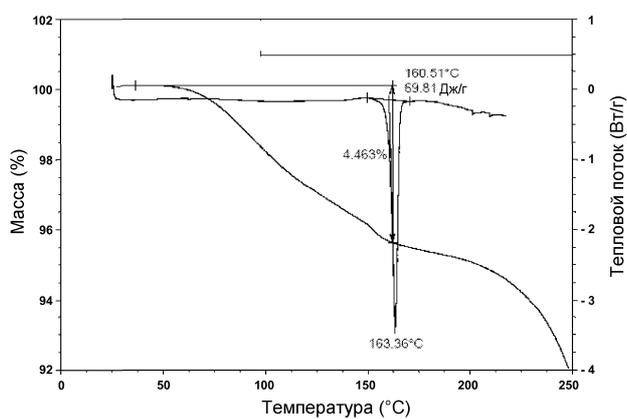
Фиг. 13

Термограммы ДСК и ТГА соединения 1  
(неселективный сольват, см. пример 6)

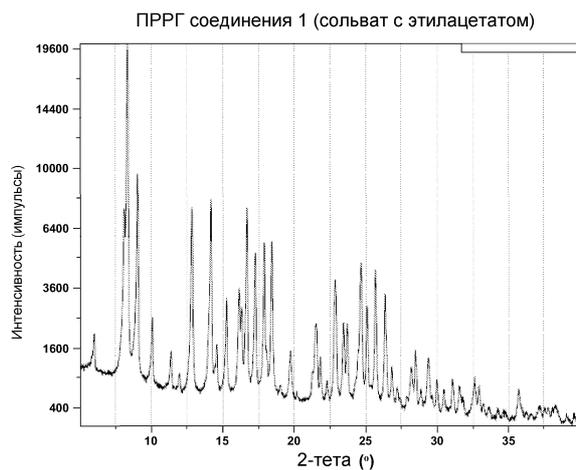


Фиг. 14

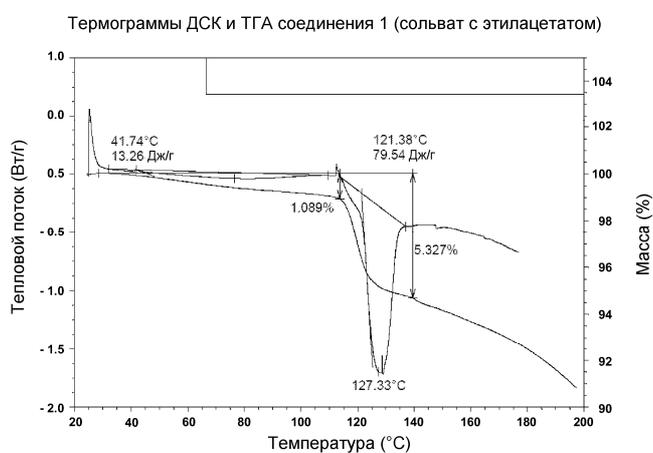
Термограммы ДСК и ТГА соединения 1  
(неселективный сольват, см. пример 6)



Фиг. 15

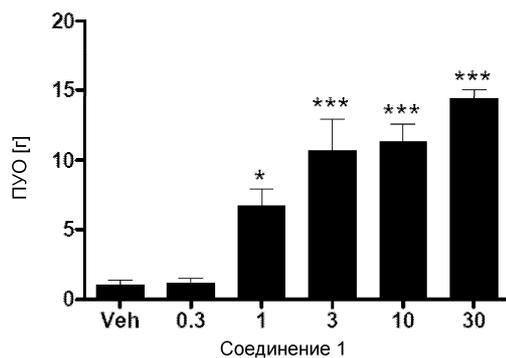


Фиг. 16



Фиг. 17

Влияние соединения 1 в основанной на  
мононатрийацетате (МИА) модели остеоартрита у крыс



Фиг. 18

