

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041551

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.07

(21) Номер заявки
201991086

(22) Дата подачи заявки
2017.11.15

(51) Int. Cl. C07D 403/00 (2006.01)
C07D 213/55 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА MAGL

(31) 62/423,126

(32) 2016.11.16

(33) US

(43) 2019.11.29

(86) PCT/US2017/061875

(87) WO 2018/093953 2018.05.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Х.ЛУНДБЕК А/С (DK)

(72) Изобретатель:
Грайс Шерил А., Джонс Тодд К.,
Гримм Курт Дж., Бланкман Жаклин
Лорейн, Билс Ченнинг Родни (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Угрюмов В.М.,
Глухарёва А.О., Лыу Т.Н.,
Гизатуллина Е.М., Христофоров А.А.,
Гизатуллин Ш.Ф., Костюшенкова
М.Ю., Лебедев В.В., Парамонова К.В.,
Николаева О.А. (RU)

(56) US-A1-20150018335
PubChem-CID-71657619, Create Date: 19
August 2013 (19.08.2013), pg 4, Fig.
WO-A2-2015179559
WO-A1-2016183097

(57) В настоящем изобретении описан ингибитор MAGL 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат, включая в себя кристаллические формы и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

041551

B1

041551

B1

Ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/423126, поданной 16 ноября 2016 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Моноацилглицерол-липаза (MAGL) представляет собой фермент, ответственный за гидролиз эндоканнабиноидов, таких как 2-AG (2-арахидоноилглицерин), липид на основе арахидоната, в нервной системе. Домен 6 α - β -гидролазы серин-гидролазы (ABHD6) представляет собой еще один липидный медиатор.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Описанный в настоящем документе ингибитор MAGL представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат, включая в себя фармацевтически приемлемые сольваты (включая в себя гидраты), полиморфные модификации веществ и аморфные фазы и способы их применения. Также описаны фармацевтически приемлемые соли ингибитора MAGL 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, включая в себя фармацевтически приемлемые сольваты (включая в себя гидраты), полиморфные модификации веществ и аморфные фазы и способы их применения. 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат, а также его фармацевтически приемлемые соли используются в производстве лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний, которые связаны с активностью MAGL. Также в настоящем документе описаны способы получения кристаллических форм 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Дополнительно описаны фармацевтические композиции, которые включают в себя кристаллические формы и способы применения ингибитора MAGL в лечении заболеваний или состояний (включая в себя заболевания или состояния, при которых необратимое ингибирование MAGL обеспечивает терапевтическую пользу млекопитающему, имеющему заболевание или состояние).

Согласно одному варианту осуществления предусмотрена кристаллическая форма 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли, включая в себя его сольват.

Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой свободное основание.

Согласно другому аспекту в настоящем документе описана кристаллическая форма свободного основания 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств:

- (a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 1;
- (b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $7,8^\circ$ 2-тета, $12,0^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета, $19,0^\circ$ 2-тета, $19,6^\circ$ 2-тета и $21,2^\circ$ 2-тета;
- (c) термогравиметрический анализ (ТГА), по существу, аналогичен тому, который представлен на фиг. 2;
- (d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 3;
- (e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 80°C ;
- (f) инфракрасный (ИК) спектр, по существу, аналогичен спектру, представленному на фиг. 6;
- (g) инфракрасный (ИК) спектр с пиками приблизительно при 1735, 1427, 1102, 982 и 888 см^{-1} ;
- (h) негигроскопичность; или же
- (i) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), по существу, такой же, как представленная на фиг. 1. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $7,8^\circ$ 2-тета, $12,0^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета, $19,0^\circ$ 2-тета, $19,6^\circ$ 2-тета и $21,2^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 2. Согласно некоторым вариантам осуществления свободное кристаллическое основание характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 3. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 80°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 80°C и пиком приблизительно при температуре 83°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристал-

лическое свободное основание характеризуется инфракрасным (ИК) спектром, который, по существу, аналогичен спектру, представленному на фиг. 6. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание характеризуется слабыми пиками инфракрасного (ИК) спектра приблизительно при 1735, 1427, 1102, 982 и 888 см^{-1} . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание является негигроскопичным. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание характеризуется тем, что обладает свойствами (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) и (h). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание получают из ацетона, ацетона/воды, ацетонитрила, анизола, дихлорметана, диизопропилового эфира, диметилацетамида, диметилформамида, диметилсульфоксида, 1,4-диоксана, этанола, этилацетата, изопропилацетата, метанола, метанола/воды, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, N-метил-2-пирролидона, 2-пропанола, 2-пропанола/воды, трет-бутилметилкетона, тетрагидрофурана, толуола, воды, 1-бутанола, 2-этоксипропанола, 2-метилтетрагидрофурана, бензонитрила, хлорбензола, гептана, гексана или трет-амилового спирта. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание является сольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание является несольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание является безводным.

Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат представляет собой соль моногидрохлорид, соль бисгидрохлорид, соль фумарат, соль безилат или соль мезилат или его сольват.

Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой моногидрохлорид 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его сольват.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе описана кристаллическая форма 1 моногидрохлорида 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 9;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,4^\circ$ 2-тета, $14,9^\circ$ 2-тета, $16,9^\circ$ 2-тета, $18,4^\circ$ 2-тета и $20,9^\circ$ 2-тета;

(c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 10;

(d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 11;

(e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 182°C ;

(f) негигроскопичность; или

(g) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 1, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 9. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 1, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,4^\circ$ 2-тета, $14,9^\circ$ 2-тета, $16,9^\circ$ 2-тета, $18,4^\circ$ 2-тета и $20,9^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 1, характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 10. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 1, характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 11. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 1, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 182°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 1, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 182°C и пиком при температуре приблизительно 187°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 1, является негигроскопичной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 1, характеризуется тем, что обладает свойствами (a), (b), (c), (d), (e) и (f). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую соль моногидрохлорид, форму 1, получают из ацетонитрила, 1,4-диоксана, этилацетата, метанола, трет-бутилметилового эфира или 2-пропанола. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 1, является сольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая

соль моногидрохлорид, форма 1, является несольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 1, является безводной.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе описана кристаллическая форма 2 моногидрохлорида 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 28;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $8,6^\circ$ 2-тета, $14,3^\circ$ 2-тета, $15,6^\circ$ 2-тета, $19,0^\circ$ 2-тета, $19,8^\circ$ 2-тета и $20,7^\circ$ 2-тета;

(c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 26;

(d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 3;

(e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 201°C ;

(f) инфракрасный (ИК) спектр, по существу, аналогичен спектру, представленному на фиг. 29;

(g) инфракрасный (ИК) спектр с пиками приблизительно при 1729 , 1426 , 1102 , 984 и 907 см^{-1} ;

(h) негигроскопичность; или

(i) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), по существу, такой же, как представлена на фиг. 28. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $8,6^\circ$ 2-тета, $14,3^\circ$ 2-тета, $15,6^\circ$ 2-тета, $19,0^\circ$ 2-тета, $19,8^\circ$ 2-тета и $20,7^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 26. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 27. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 201°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 201°C и пиком при температуре приблизительно 205°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, характеризуется инфракрасным (ИК) спектром, который, по существу, аналогичен спектру, представленному на фиг. 29. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, характеризуется инфракрасным (ИК) спектром с пиками приблизительно при 1729 , 1426 , 1102 , 984 и 907 см^{-1} . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, является негигроскопичной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, характеризуется тем, что обладает свойствами (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) и (h). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую соль моногидрохлорид, форму 2, получают из ацетона, ацетонитрила, анизол, дихлорметана, диизопропилового эфира, этанола, этилацетата, изопропилацетата, метанола, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, трет-бутилметилового эфира, 2-пропанола, тетрагидрофурана, толуола, 2-этоксигтанола, 2-метилтетрагидрофурана или трет-амилового спирта. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, является сольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, является несольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль моногидрохлорид, форма 2, является безводной.

Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой соль бисгидрохлорид 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его сольват.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе описана кристаллическая форма бисгидрохлорида 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 17;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,4^\circ$ 2-тета, $12,0^\circ$ 2-тета, $12,5^\circ$ 2-тета, $14,3^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета и $22,8^\circ$ 2-тета;

(c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 18;

- (d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 19;
- (e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 154°C; или
- (f) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль бисгидрохлорид характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), по существу, такой же, как представлена на фиг. 17. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль бисгидрохлорид характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при 6,4° 2-тета, 12,0° 2-тета, 12,5° 2-тета, 14,3° 2-тета, 18,5° 2-тета и 22,8° 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль бисгидрохлорид характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 18. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль бисгидрохлорид характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 19. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль бисгидрохлорид характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 154°C. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль бисгидрохлорид характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 154°C и пиком при температуре приблизительно 164°C. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль бисгидрохлорид характеризуется тем, что обладает свойствами (a), (b), (c), (d) и (e). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую соль бисгидрохлорид получают из трет-бутилметилового эфира и 5 эквивалентов HCl. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль бисгидрохлорид является сольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль бисгидрохлорид является несольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль бисгидрохлорид является безводной. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой соль фумарат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его сольват.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе описана кристаллическая форма 1 фумарата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств:

- (a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 42;
- (b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при 13,6° 2-тета, 14,1° 2-тета, 14,3° 2-тета, 20,0° 2-тета и 21,9° 2-тета;
- (c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 44;
- (d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 45;
- (e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 126°C;
- (f) негигроскопичность; или
- (g) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 1, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 42. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 1, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при 13,6° 2-тета, 14,1° 2-тета, 14,3° 2-тета, 20,0° 2-тета и 21,9° 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 1, характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 44. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 1, характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 45. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 1, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 126°C. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 1, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 126°C и пиком приблизительно при температуре 132°C. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 1, является негигроскопичной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 1, характеризуется тем, что обладает свойствами (a), (b), (c), (d), (e) и (f). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую соль фумарат, форму 1, получают из 1-бутанола, 1-пропанола, смесей ацетон/вода, смесей ацетонитрил/вода, этанола, метилацетата/воды, метилэтилкетона/воды, метанола/ацетонитрила и 2-метоксиэтанола/ацетонитрила. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль

фумарат, форма 1, является сольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 1, является несольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 1, является безводной.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе описана кристаллическая форма 2 фумарата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 46;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $9,2^\circ$ 2-тета, $12,1^\circ$ 2-тета, $15,2^\circ$ 2-тета, $17,4^\circ$ 2-тета, $18,2^\circ$ 2-тета, $19,1^\circ$ 2-тета и $19,7^\circ$ 2-тета;

(c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 48; или

(d) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 46. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $9,2^\circ$ 2-тета, $12,1^\circ$ 2-тета, $15,2^\circ$ 2-тета, $17,4^\circ$ 2-тета, $18,2^\circ$ 2-тета, $19,1^\circ$ 2-тета и $19,7^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 2, характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 48. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 2, характеризуется тем, что обладает свойствами (a), (b) и (c). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую соль фумарат, форму 2, получают из ацетона/воды.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе описана кристаллическая форма 3 фумарата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 49;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,7^\circ$ 2-тета, $9,5^\circ$ 2-тета, $12,0^\circ$ 2-тета, $13,9^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $17,6^\circ$ 2-тета, $19,4^\circ$ 2-тета и $20,3^\circ$ 2-тета;

(c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 51;

(d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 52;

(e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 107°C ; или

(f) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 3, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 49. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 3, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,7^\circ$ 2-тета, $9,5^\circ$ 2-тета, $12,0^\circ$ 2-тета, $13,9^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $17,6^\circ$ 2-тета, $19,4^\circ$ 2-тета и $20,3^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 3, характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 51. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 3, характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 52. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 3, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 107°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 3, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 107°C и пиком при температуре приблизительно 115°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль фумарат, форма 3, характеризуется тем, что обладает свойствами (a), (b), (c), (d) и (e). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую соль фумарат, форму 3, получают из диоксана/воды.

Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой соль мезилат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его сольват.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе описана кристаллическая форма мезилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 38;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $8,6^\circ$ 2-тета, $12,4^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $16,5^\circ$ 2-тета, $17,7^\circ$ 2-тета и $19,7^\circ$ 2-тета;

(c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 40;

(d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 41;

(e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 179°C ; или

(f) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль мезилат характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 38. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль мезилат характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $8,6^\circ$ 2-тета, $12,4^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $16,5^\circ$ 2-тета, $17,7^\circ$ 2-тета и $19,7^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль мезилат характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 40. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль мезилат характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 41. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль мезилат характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 179°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль мезилат характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 179°C и пиком при температуре приблизительно 182°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль мезилат характеризуется тем, что обладает свойствами (a), (b), (c), (d) и (e). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую соль мезилат получают из трет-бутилметилового эфира, этилацетата, тетрагидрофурана, воды/аcetона, воды/ацетонитрила или воды/2-пропанола. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль мезилат является сольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль мезилат является несольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль мезилат является безводной. Согласно другому варианту осуществления кристаллическая форма 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой соль безилат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его сольват.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль безилат, форма 1, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 30. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль безилат, форма 1, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $13,2^\circ$ 2-тета, $15,2^\circ$ 2-тета, $18,2^\circ$ 2-тета, $19,3^\circ$ 2-тета и $21,6^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую соль безилат получают из аcetона, ацетонитрила, этилацетата, 2-пропанола и THF. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль безилат, форма 1, является сольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль безилат, форма 1, является несольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль безилат, форма 1, является безводной. Согласно другому варианту осуществления в настоящем документе описана кристаллическая форма 2 безилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 31;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,4^\circ$ 2-тета, $15,9^\circ$ 2-тета, $17,8^\circ$ 2-тета, $18,8^\circ$ 2-тета и $19,9^\circ$ 2-тета;

(c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 33; или

(d) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль безилат, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 31. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль безилат, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,4^\circ$ 2-тета, $15,9^\circ$ 2-тета, $17,8^\circ$ 2-тета, $18,8^\circ$ 2-тета и $19,9^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль безилат характеризуется тем, что обладает свойствами (a), (b) и (c). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическую соль безилат, форму 2, получают из трет-бутилметилового эфира. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль безилат, форма 2, является сольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль безилат, форма 2, является несольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическая соль безилат, форма 2, является безводной.

Согласно дополнительному аспекту представлены фармацевтические композиции, которые включают в себя описанный в настоящем документе 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат и по меньшей мере один дополнительный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическое свободное основание 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 1 соли моно-НСI 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 2 соли моно-НСI 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую соль бис-НСI 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллический фумарат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллический мезилат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 1 безилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 2 безилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме, подходящей для перорального введения млекопитающему. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция представляет собой пероральную твердую лекарственную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 1000 мг кристаллического 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрен 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в медицине.

Согласно другому аспекту в настоящем документе представлен способ лечения боли у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества кристаллической формы описанного в настоящем документе 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения боли у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции описанного в настоящем документе 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой невропатическую боль. Согласно некоторым вариантам осуществления боль представляет собой воспалительную боль. Согласно другому аспекту в настоящем документе представлен способ лечения эпилепсии/припадочного расстройства, рассеянного склероза, нейромиеелита зрительного нерва (НМО), синдрома Туретта, болезни Альцгеймера или боли в животе, связанный с синдромом раздраженного кишечника, у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества кристаллической формы описанного в настоящем документе 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения эпилепсии/припадочного расстройства, рассеянного склероза, нейромиеелита зрительного нерва (НМО), синдрома Туретта, болезни Альцгеймера или боли в животе, связанный с синдромом раздраженного кишечника, у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции описанного в настоящем документе 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Согласно другому аспекту в настоящем документе представлен способ лечения острой боли, воспалительной боли, онкологической боли, боли, вызванной периферической невропатией, центральной боли, фибромиалгии, мигрени, вазоокклюзивных болевых кризов при серповидноклеточной анемии, спастичности или боли, связанной с рассеянным склерозом, функциональной боли в груди, ревматоидного артрита, остеоартрита или функциональной диспепсии у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества кристаллической формы описанного в настоящем документе 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления пред-

ставлен способ лечения острой боли, воспалительной боли, онкологической боли, боли, вызванной периферической невропатией, центральной боли, фибромиалгии, мигрени, вазокклюзивных болевых кризов при серповидноклеточной анемии, спастичности или боли, связанной с рассеянным склерозом, функциональной боли в груди, ревматоидного артрита, остеоартрита или функциональной диспепсии у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции описанного в настоящем документе 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Согласно другому аспекту в настоящем документе представлен способ лечения дистонии у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества кристаллической формы описанного в настоящем документе 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения дистонии у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции описанного в настоящем документе 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрена фармацевтически приемлемая соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 1), причем фармацевтически приемлемая соль представляет собой моногидрохлорид, бисгидрохлорид, фуемарат, безилат или мезилат. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой моногидрохлорид (соединение 2). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой бисгидрохлорид (соединение 3). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой фуемарат (соединение 6). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой мезилат (соединение 5). Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемая соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой безилат (соединение 4).

Согласно другому варианту осуществления фармацевтически приемлемая соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата является кристаллической. Согласно другому варианту осуществления фармацевтически приемлемая соль 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата является аморфной.

Другие объекты, признаки и преимущества описанных в настоящем документе способов и композиций станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают конкретные варианты осуществления, даны только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего раскрытия станут очевидными для специалистов в настоящей области техники из этого подробного описания. Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие предмет описания. Все документы или части документов, цитируемых в заявке, включая в себя, без ограничения, патенты, заявки на патенты, статьи, книги, руководства и трактаты, тем самым явно полностью включены посредством ссылки для любых целей.

Включение посредством ссылки.

Все публикации и заявки на патенты, указанные в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той степени, в которой они применимы и актуальны.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) кристаллического свободного основания 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 2 показана термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллического свободного основания 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 3 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллического свободного основания 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 4 показан анализ гравиметрической сорбции пара (GVS) кристаллического свободного основания 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 30 показана рентгенограмма XRPD кристаллического безилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 1.

На фиг. 31 показана рентгенограмма XRPD кристаллического безилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 2.

На фиг. 32 показана рентгенограмма XRPD кристаллического безилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 1 и 2.

На фиг. 33 показана термограмма ТГА кристаллического безилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 2.

На фиг. 34 и 35 показан анализ XRPD результатов, полученных для мезилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата из фокусированного скрининга солевых форм.

На фиг. 36 и 37 показан анализ XRPD результатов, полученных для fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата из фокусированного скрининга солевых форм.

На фиг. 38 показана рентгенограмма XRPD кристаллического мезилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 39 показан спектр ЯМР кристаллического мезилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 40 показана термограмма ТГА кристаллического мезилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 41 показана термограмма ДСК кристаллического мезилата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

На фиг. 42 показана рентгенограмма XRPD кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 1.

На фиг. 43 показан спектр ЯМР кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 1.

На фиг. 44 показана термограмма ТГА кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 1.

На фиг. 45 показана термограмма ДСК кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 1.

На фиг. 46 показана рентгенограмма XRPD кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 2.

На фиг. 47 показан спектр ЯМР кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 2.

На фиг. 48 показана термограмма ТГА кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 2.

На фиг. 49 показана рентгенограмма XRPD кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 3.

На фиг. 50 показан спектр ЯМР кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 3.

На фиг. 51 показана термограмма ТГА кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 3.

На фиг. 52 показана термограмма ДСК кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 3.

На фиг. 53 показан анализ гравиметрической сорбции пара (GVS) кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 1.

На фиг. 54 показан анализ гравиметрической сорбции пара (GVS) кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 3.

На фиг. 55 показана рентгенограмма XRPD кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 1, до GVS и после GVS.

На фиг. 56 показан спектр ЯМР кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 1.

На фиг. 57 показана чистота ВЭЖХ кристаллического fumarата 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, формы 1.

Подробное описание настоящего изобретения

Моноацилглицерол-липаза (MAGL) представляет собой основной фермент, ответственный за гидролиз эндоканнабиноидов, таких как 2-AG (2-арахидоноилглицерин), липид на основе арахидоната, в нервной системе. Эндоканнабиноидная система регулирует ряд физиологических процессов, включая в себя, например, болевые ощущения, воспаление и память. Кроме того, такие нарушения, как ожирение,

хроническая боль, беспокойство и депрессия, были связаны с регуляцией активности сигналов эндоканнабиноидной системы.

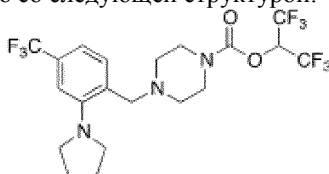
Например, модулирующие MAGL соединения могут быть применимы для стимуляции сигнальной активности, опосредованной 2-AG, и нарушений, связанных с такой сигнальной активностью, включая в себя боль, воспаление, метаболические нарушения и т.п.

Однако модулирующим MAGL соединениям на сегодняшний день, как правило, не хватает селективности, необходимой для общего применения в качестве фармацевтически приемлемых средств *in vivo*, в частности, средств, которые селективны по отношению к амидгидролазе жирных кислот (FAAH), первичному гидролизующему ферменту N-арахидоноилэтаноламиду (AEA). Генетическое или фармакологическое нарушение FAAH может привести к одному или нескольким каннабиноид-зависимым поведенческим эффектам, например воспалению, беспокойству, депрессии или уменьшению болевых ощущений.

Кроме того, недавно было обнаружено, что MAGL и его продукты свободных жирных кислот активируются в агрессивных злокачественных клетках и в первичных опухолях, где она регулирует сеть жирных кислот, которая способствует миграции злокачественных клеток и росту опухолей. Следовательно, новые селективные ингибиторы MAGL могут быть применимы при лечении рака.

Соединение 1 и его фармацевтически приемлемые соли.

Описанное в настоящем документе соединение-ингибитор MAGL, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат, является селективным для MAGL. Соединение 1 представляет собой форму свободного основания 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. "Соединение 1" или "свободное основание 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата" относится к соединению со следующей структурой:



Большое количество фармацевтически приемлемых солей образовано из соединения 1 и включает в себя:

соли присоединения кислоты, образующиеся при взаимодействии соединения 1 с органической кислотой, которая включает в себя алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановые кислоты, алкандиовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты, аминокислоты и т.д. и включает в себя, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п.;

соли присоединения кислоты, образованные взаимодействием Соединения 1 с неорганической кислотой, которая включает в себя соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, йодистоводородную кислоту, фтористоводородную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Термин "фармацевтически приемлемые соли" применительно к Соединению 1 относится к соли соединения 1, которая не вызывает значительного раздражения у млекопитающего, которому ее вводят, и, по существу, не аннулирует биологическую активность и свойства соединения.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает в себя формы добавления растворителя (сольваты). Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе образования или выделения продукта с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, метанол, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), диизопропиловый эфир (DIPE), этилацетат, изопропилацетат, изопропиловый спирт, метилизобутилкетон (MIBK), метилэтилкетон (MEK), ацетон, нитрометан, тетрагидрофуран (THF), дихлорметан (DCM), диоксан, гептаны, толуол, анизол, ацетонитрил и т.п. Согласно одному аспекту сольваты образуются с использованием, без ограничения, растворителя(ей) класса 3. Категории растворителей определены, например, на Международной конференции по согласованию технических требований для регистрации лекарственных средств для человека (ICH), "Примеси: руководящие указания по остаточным растворителям, Q3C (R3)" (ноябрь 2005 г.). Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты соединения 1 или его фармацевтически приемлемых солей удобно получать или образовывать в ходе описанных в настоящем документе процессов. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты соединения 1 являются безводными. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 1 или его фармацевтически приемлемые соли существуют в несольватированной форме. Со-

гласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемые соли существуют в несольватированной форме и являются безводными.

Согласно еще другим вариантам осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль получают в различных формах, включая в себя, без ограничения, аморфную фазу, кристаллические формы, измельченные формы и формы, состоящие из наночастиц. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль являются аморфными. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль являются аморфными и безводными. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль являются кристаллическими. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль являются кристаллическими и безводными.

Несмотря на то, что не предполагается ограничение какой-либо конкретной теорией, некоторые твердые формы характеризуются физическими свойствами (например, стабильностью, растворимостью и скоростью растворения), подходящими для фармацевтических и терапевтических дозированных форм. Более того, без ограничения какой-либо конкретной теорией, некоторые твердые формы характеризуются физическими свойствами (например, плотностью, сжимаемостью, твердостью, морфологией, расщеплением, липкостью, растворимостью, поглощением воды, электрическими свойствами, тепловыми свойствами, реакционной способностью в твердом состоянии, физической стабильностью и химической стабильностью), влияющими на конкретные процессы (например, выход, фильтрация, промывка, сушка, измельчение, смешивание, таблетирование, текучесть, растворение, составление и лиофилизация), которые делают определенные твердые формы пригодными для изготовления твердой дозированной лекарственной формы. Такие свойства могут быть определены с использованием конкретных аналитических химических техник, включая в себя твердофазные аналитические способы (например, рентгеновская дифракция, микроскопия, спектроскопия и термический анализ), как описано в настоящем документе и известно в настоящей области техники.

Аморфное соединение 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 является аморфным и безводным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 является аморфным. Согласно некоторым вариантам осуществления аморфное соединение 1 характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), показывающей отсутствие кристалличности.

Кристаллические формы ингибиторов MAGL.

Идентификация и выбор твердой формы фармацевтического соединения являются сложными, учитывая, что изменение в твердой форме может повлиять на различные физические и химические свойства, которые могут обеспечить преимущества или недостатки в обработке, составе, стабильности, биодоступности, хранении, обращении (например, доставке), среди других важных фармацевтических характеристик. Применимые фармацевтические твердые вещества включают в себя кристаллические твердые вещества и аморфные твердые вещества в зависимости от продукта и способа его введения. Аморфные твердые вещества характеризуются отсутствием структурной упорядоченности дальнего порядка, тогда как кристаллические твердые вещества характеризуются структурной периодичностью. Желаемый класс фармацевтического твердого вещества зависит от конкретного применения; аморфные твердые вещества иногда выбирают на основе, например, улучшенного профиля растворения, тогда как кристаллические твердые вещества могут быть желательны для таких свойств, как, например, физическая или химическая стабильность.

Кристаллические или аморфные твердые формы фармацевтического соединения включают в себя однокомпонентные и многокомпонентные твердые вещества. Однокомпонентные твердые вещества состоят в основном из фармацевтического соединения или активного ингредиента в отсутствие других соединений. Разнообразие среди однокомпонентных кристаллических материалов может потенциально возникнуть из-за явления полиморфизма, при котором для конкретного фармацевтического соединения существует множество трехмерных структур.

Примечательно, что априори невозможно даже предсказать, существуют ли кристаллические формы соединения, не говоря уже о том, как их успешно получить (см., например, Braga and Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism," *Chem. Commun.*:3635-3645 (что касается конструирования кристаллов, если инструкции не очень точны и/или если другие внешние факторы влияют на процесс, результат может быть непредсказуемым); Jones et al., 2006, "Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement", *MRS Bulletin* 31:875-879 (в настоящее время не представляется возможным в вычислительном отношении предсказать число наблюдаемых полиморфных модификаций даже самых простых молекул); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism," *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:301-319 ("Price") и Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism", *ACA Transactions* 39:14-23 (значительное количество все еще должно быть изучено и сделано, прежде чем можно будет с какой-либо степенью уверенности заявить о способности предсказать кристаллическую структуру, гораздо меньше полиморфных модификаций)). Разнообразие возможных твердых форм создает потенциальное

разнообразие физических и химических свойств для данного фармацевтического соединения. Открытие и отбор твердых форм имеет большое значение для разработки эффективного, стабильного и продаваемого фармацевтического продукта.

Кристаллическое соединение 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 является кристаллическим. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 1;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $7,8^\circ$ 2-тета, $12,0^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета, $19,0^\circ$ 2-тета, $19,6^\circ$ 2-тета и $21,2^\circ$ 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (ТГА, по существу, аналогичный тому, который представлен на фиг. 2;

(d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 3;

(e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 80°C ;

(f) инфракрасный (ИК) спектр, по существу, аналогичен спектру, представленному на фиг. 6;

(g) инфракрасный (ИК) спектр с пиками приблизительно при 1735 , 1427 , 1102 , 982 и 888 см^{-1} ;

(h) негигроскопичность; или

(i) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере пятью свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере шестью свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере семью свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется тем, что обладает свойствами (a)-(h).

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая, по существу, такая же, как представленная на фиг. 1. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $7,8^\circ$ 2-тета, $12,0^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета, $19,0^\circ$ 2-тета, $19,6^\circ$ 2-тета и $21,2^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 2. Согласно некоторым вариантам осуществления свободное соединение 1 характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 3. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 80°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 80°C и пиком приблизительно при температуре 83°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется инфракрасным (ИК) спектром, который, по существу, аналогичен спектру, представленному на фиг. 6. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 характеризуется слабыми пиками инфракрасного (ИК) спектра приблизительно при 1735 , 1427 , 1102 , 982 и 888 см^{-1} . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 является негигроскопичным. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 получают из ацетона, ацетона/воды, ацетонитрила, анизол, дихлорметана, диизопропилового эфира, диметилацетамида, диметилформамида, диметилсульфоксида, 1,4-диоксана, этанола, этилацетата, изопропилацетата, метанола, метанола/воды, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, N-метил-2-пирролидона, 2-пропанола, 2-пропанола/воды, трет-бутилметилкетона, тетрагидрофурана, толуола, воды, 1-бутанола, 2-этоксиэтанола, 2-метилтетрагидрофурана, бензонитрила, хлорбензола, гептана, гексана или трет-амилового спирта. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое свободное основание является сольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 является не-сольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 является безводным.

Соединение 2, соль моно-HCl соединения 2 представляет собой соль моно-HCl 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Со-

гласно некоторым вариантам осуществления соль моно- HCl 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой кристаллическую форму 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соль моно- HCl 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой кристаллическую форму 2.

Соединение 2, форма 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2 является кристаллическим. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2 представляет собой кристаллическую форму 1. Кристаллическая форма 1 соединения 2 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 9;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,4^\circ$ 2-тета, $14,9^\circ$ 2-тета, $16,9^\circ$ 2-тета, $18,4^\circ$ 2-тета и $20,9^\circ$ 2-тета;

(c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, которая представлена на фиг. 10;

(d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 11;

(e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 182°C ;

(f) негигроскопичность; или

(g) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 1, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из (a)-(f). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 1, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из (a)-(f). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 1, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из (a)-(f). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 1, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере пятью свойствами, выбранными из (a)-(f). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форма 1, характеризуется тем, что обладает свойствами (a)-(f).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форма 1, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 9. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форма 1, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,4^\circ$ 2-тета, $14,9^\circ$ 2-тета, $16,9^\circ$ 2-тета, $18,4^\circ$ 2-тета и $20,9^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форма 1, характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 10. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форма 1, характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 11. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форма 1, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 182°C . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форма 1, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 182°C и пиком при температуре приблизительно 187°C . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форма 1, является негигроскопичной. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форму 1, получают из ацетонитрила, 1,4-диоксана, этилацетата, метанола, трет-бутилметилового эфира или 2-пропанола. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форма 1, является сольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форма 1, является несольватированной. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2, форма 1, является безводной.

Соединение 2, форма 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2 является кристаллическим. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 2 представляет собой кристаллическую форму 2. Кристаллическая форма 2 соединения 2 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 28;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $8,6^\circ$ 2-тета, $14,3^\circ$ 2-тета, $15,6^\circ$ 2-тета, $19,0^\circ$ 2-тета, $19,8^\circ$ 2-тета и $20,7^\circ$ 2-тета;

(c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 26;

(d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 3;

(e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 201°C ;

- (f) инфракрасный (ИК) спектр, по существу, аналогичен спектру, представленному на фиг. 29;
- (g) инфракрасный (ИК) спектр с пиками приблизительно при 1729, 1426, 1102, 984 и 907 см^{-1} ;
- (h) негигроскопичность; или
- (i) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере пятью свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере шестью свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере семью свойствами, выбранными из (a)-(h). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется тем, что обладает свойствами (a)-(h).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 28. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $8,6^\circ$ 2-тета, $14,3^\circ$ 2-тета, $15,6^\circ$ 2-тета, $19,0^\circ$ 2-тета, $19,8^\circ$ 2-тета и $20,7^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 26. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 27. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 201°C . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 201°C и пиком при температуре приблизительно 205°C . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется инфракрасным (ИК) спектром, который, по существу, аналогичен спектру, представленному на фиг. 29. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, характеризуется инфракрасным (ИК) спектром с пиками приблизительно при 1729, 1426, 1102, 984 и 907 см^{-1} . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, является негигроскопичным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форму 2, получают из ацетона, ацетонитрила, анизол, дихлорметана, диизопропилового эфира, этанола, этилацетата, изопропилацетата, метанола, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, трет-бутилметилового эфира, 2-пропанола, тетрагидрофурана, толуола, 2-этоксэтанола, 2-метилтетрагидрофурана или трет-амилового спирта. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, является сольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, является несольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 2, форма 2, является безводным.

Соединение 3, соль бис- HCl .

Соединение 3 представляет собой соль бис- HCl 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 является кристаллическим. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 является кристаллическим, характеризующимся по меньшей мере одним из следующих свойств:

- (a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 17;
- (b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,4^\circ$ 2-тета, $12,0^\circ$ 2-тета, $12,5^\circ$ 2-тета, $14,3^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета и $22,8^\circ$ 2-тета;
- (c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 18;
- (d) термограмма ДСК по существу аналогична той, что представлена на фиг. 19;
- (e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 154°C ; или
- (f) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из (a)-(e). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из (a)-(e). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из (a)-(e). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 характеризуется тем, что обладает свойствами (a)-(e).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 характеризуется рентгенограммой по-

рошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 17. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,4^\circ$ 2-тета, $12,0^\circ$ 2-тета, $12,5^\circ$ 2-тета, $14,3^\circ$ 2-тета, $18,5^\circ$ 2-тета и $22,8^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 18. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 19. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 154°C . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 154°C и пиком при температуре приблизительно 164°C . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 получают из трет-бутилметилового эфира и 5 эквивалентов HCl. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 является сольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 является несольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 3 является безводным.

Соединение 4, соль безилат.

Соединение 4 представляет собой безилат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления безилат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой кристаллическую форму 1. Согласно некоторым вариантам осуществления безилат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой кристаллическую форму 2.

Соединение 4, форма 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4 является кристаллическим. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4 представляет собой кристаллическую форму 1. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4 характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 30. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форма 1, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $13,2^\circ$ 2-тета, $15,2^\circ$ 2-тета, $18,2^\circ$ 2-тета, $19,3^\circ$ 2-тета и $21,6^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форму 1, получают из ацетона, ацетонитрила, этилацетата, 2-пропанола и THF. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форма 1, является сольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форма 1, является несольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форма 1, является безводным.

Соединение 4, форма 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4 является кристаллическим. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4 представляет собой кристаллическую форму 2. Кристаллическая форма 2 соединения 4 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

- (a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 31;
- (b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,4^\circ$ 2-тета, $15,9^\circ$ 2-тета, $17,8^\circ$ 2-тета, $18,8^\circ$ 2-тета и $19,9^\circ$ 2-тета;
- (c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 33; или
- (d) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форма 2, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из (a)-(c). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форма 2, характеризуется тем, что обладает свойствами (a)-(c). $6,4^\circ$ 2-тета, $15,9^\circ$ 2-тета, $17,8^\circ$ 2-тета, $18,8^\circ$ 2-тета и $19,9^\circ$ 2-тета.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 31. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,4^\circ$ 2-тета, $15,9^\circ$ 2-тета, $17,8^\circ$ 2-тета, $18,8^\circ$ 2-тета и $19,9^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форму 2, получают из трет-бутилметилового эфира. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форма 2, является сольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форма 2, является несольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 4, форма 2, является безводным.

Соединение 5, соль мезилат.

Соединение 5 представляет собой мезилат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления

соединение 5 является кристаллическим. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 является кристаллическим, характеризующимся по меньшей мере одним из следующих свойств:

- (a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 38;
- (b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $8,6^\circ$ 2-тета, $12,4^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $16,5^\circ$ 2-тета, $17,7^\circ$ 2-тета и $19,7^\circ$ 2-тета;
- (c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 40;
- (d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 41;
- (e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 179°C ; или
- (f) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из (a)-(e). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из (a)-(e). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из (a)-(e). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 характеризуется тем, что обладает свойствами (a)-(e).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 38. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $8,6^\circ$ 2-тета, $12,4^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $16,5^\circ$ 2-тета, $17,7^\circ$ 2-тета и $19,7^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 40. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 41. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 179°C . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 179°C и пиком при температуре приблизительно 182°C . Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 получают из трет-бутилметилового эфира, этилацетата, тетрагидрофурана, воды/ацетона, воды/ацетонитрила или воды/2-пропанола. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 является сольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 является несольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 5 является безводным.

Соединение 6, соль фумарат.

Соединение 6 представляет собой фумарат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата. Согласно некоторым вариантам осуществления фумарат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой кристаллическую форму 1. Согласно некоторым вариантам осуществления фумарат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой кристаллическую форму 2. Согласно некоторым вариантам осуществления фумарат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата представляет собой кристаллическую форму 3.

Соединение 6, форма 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 6 является кристаллическим. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 6 представляет собой кристаллическую форму 1. Кристаллическая форма 1 соединения 6 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

- (a) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 42;
- (b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $13,6^\circ$ 2-тета, $14,1^\circ$ 2-тета, $14,3^\circ$ 2-тета, $20,0^\circ$ 2-тета и $21,9^\circ$ 2-тета;
- (c) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 44;
- (d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 45;
- (e) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 126°C ;
- (f) негигроскопичность; или
- (g) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 6, форма 1, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из (a)-(f). Согласно некоторым вариантам

осуществления соединения 6 форма 1 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из (а)-(f). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из (а)-(f). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере пятью свойствами, выбранными из (а)-(f). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, характеризуется тем, что обладает свойствами (а)-(f).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 42. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $13,6^\circ$ 2-тета, $14,1^\circ$ 2-тета, $14,3^\circ$ 2-тета, $20,0^\circ$ 2-тета и $21,9^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 44. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 45. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 126°C . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом приблизительно при температуре 126°C и пиком приблизительно при температуре 132°C . Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, является негигроскопичным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форму 1, получают из 1-бутанола, 1-пропанола, 2-пропанола, смесей ацетон/вода, смесей ацетонитрил/вода, этанола, метилацетата/воды, метилэтилкетона/воды, метанола/ацетонитрила и 2-метоксиэтанола/ацетонитрила. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, является сольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, является несольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 1, является безводным.

Соединение 6, форма 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6 является кристаллическим. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6 представляет собой кристаллическую форму 2. Кристаллическая форма 2 соединения 6 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

(а) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 46;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $9,2^\circ$ 2-тета, $12,1^\circ$ 2-тета, $15,2^\circ$ 2-тета, $17,4^\circ$ 2-тета, $18,2^\circ$ 2-тета, $19,1^\circ$ 2-тета и $19,7^\circ$ 2-тета;

(с) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 48; или

(d) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 2, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из (а)-(с). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 2, характеризуется тем, что обладает свойствами (а)-(с).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 46. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 2, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $9,2^\circ$ 2-тета, $12,1^\circ$ 2-тета, $15,2^\circ$ 2-тета, $17,4^\circ$ 2-тета, $18,2^\circ$ 2-тета, $19,1^\circ$ 2-тета и $19,7^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 2, характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 48. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форму 2, получают из ацетона/воды.

Соединение 6, форма 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6 является кристаллическим. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6 представляет собой кристаллическую форму 3. Кристаллическая форма 3 соединения 6 характеризуется тем, что обладает по меньшей мере одним из следующих свойств:

(а) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 49;

(b) рентгенограмма порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при $6,7^\circ$ 2-тета, $9,5^\circ$ 2-тета, $12,0^\circ$ 2-тета, $13,9^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $17,6^\circ$ 2-тета, $19,4^\circ$ 2-тета и $20,3^\circ$ 2-тета;

(с) термограмма термогравиметрического анализа (ТГА), по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 51;

(d) термограмма ДСК, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 52;

(е) термограмма ДСК с эндотермичностью, характеризующаяся началом при температуре прибли-

зительно 107°C; или

(f) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 6, форма 3, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из (а)-(е). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 6, форма 3, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из (а)-(е). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 6, форма 3, характеризуется тем, что обладает по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из (а)-(е). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 3, характеризуется тем, что обладает свойствами (а)-(е).

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 3, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD), которая является, по существу, такой же, как представленная на фиг. 49. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 3, характеризуется рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при 6,7° 2-тета, 9,5° 2-тета, 12,0° 2-тета, 13,9° 2-тета, 14,6° 2-тета, 17,6° 2-тета, 19,4° 2-тета и 20,3° 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 3, характеризуется термограммой термogravиметрического анализа (ТГА), которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 51. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 3, характеризуется термограммой ДСК, которая, по существу, аналогична той, что представлена на фиг. 52. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 3, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 107°C. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форма 3, характеризуется термограммой ДСК с эндотермичностью, характеризующейся началом при температуре приблизительно 107°C и пиком при температуре приблизительно 115°C. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 6, форму 3, получают из диоксана/воды.

Получение кристаллических форм.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллические формы 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата получают, как указано в примерах. Следует отметить, что растворители, температуры и другие условия реакции, представленные в настоящем документе, могут варьировать.

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы получения твердой формы соединения 1, предусматривающие 1) получение насыщенного раствора соединения 1 в растворителе при первой температуре (например, приблизительно 60°C); 2) добавление антирастворителя в насыщенный раствор при первой температуре; 3) охлаждение до второй температуры (например, от приблизительно -5 до приблизительно 15°C) и 4) сбор твердого вещества при наличии осадка и выпаривание растворителя для сбора твердого вещества при отсутствии осадка; и 5) необязательно сушка. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы получения твердой формы соединения 1, предусматривающие 1) получение насыщенного раствора соединения 1 в растворителе при температуре приблизительно 60°C; 2) добавление антирастворителя в насыщенный раствор при температуре приблизительно 60°C; 3) охлаждение до приблизительно 5°C и 4) сбор твердого вещества при наличии осадка и выпаривание растворителя для сбора твердого вещества при отсутствии осадка; и 5) необязательно, сушку на воздухе. Согласно определенным вариантам осуществления соотношение по объему растворителя и антирастворителя составляет приблизительно 1:9. Согласно некоторым вариантам осуществления способы получения твердой формы соединения 1 представляют собой эксперименты по перекристаллизации антирастворителя.

Согласно другому варианту осуществления кристаллическое соединение 1 является, по существу, чистым. Согласно некоторым вариантам осуществления, по существу, чистое кристаллическое соединение 1, по существу, не содержит других твердых форм, например аморфного твердого вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления чистота, по существу, чистого кристаллического соединения 1 составляет не менее чем приблизительно 95%, не менее чем приблизительно 96%, не менее чем приблизительно 97%, не менее чем приблизительно 98%, не менее чем приблизительно 98,5%, не менее чем приблизительно 99%, не менее чем приблизительно 99,5% или не менее чем приблизительно 99,8%.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы получения твердой формы соединения 2, предусматривающие 1) получение насыщенного раствора соединения 2 в растворителе при первой температуре (например, приблизительно 60°C); 2) добавление антирастворителя в насыщенный раствор при первой температуре; 3) охлаждение до второй температуры (например, от приблизительно -5 до приблизительно 15°C) и 4) сбор твердого вещества при наличии осадка и выпаривание растворителя для сбора твердого вещества при отсутствии осадка; и 5) необязательно сушка. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы получения твердой формы соединения 2, предусматривающие 1) получение насыщенного раствора соединения 2 в растворителе при температуре приблизительно 60°C; 2) добавление антирастворителя в насыщенный раствор при температуре приблизительно 60°C; 3) охлаждение до температуры приблизительно 5°C и 4) сбор твердого вещества при наличии осадка и выпаривание растворителя для сбора

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы получения твердой формы соединения 3, предусматривающие 1) получение насыщенного раствора соединения 3 в растворителе при первой температуре (например, приблизительно 60°C); 2) добавление антирастворителя в насыщенный раствор при первой температуре; 3) охлаждение до второй температуры (например, от приблизительно -5 до приблизительно 15°C) и 4) сбор твердого вещества при наличии осадка и выпаривание растворителя для сбора твердого вещества при отсутствии осадка; и 5) необязательно сушка. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы получения твердой формы соединения 3, предусматривающие 1) получение насыщенного раствора соединения 3 в растворителе при температуре приблизительно 60°C; 2) добавление антирастворителя в насыщенный раствор при температуре приблизительно 60°C; 3) охлаждение до температуры приблизительно 5°C и 4) сбор твердого вещества при наличии осадка и выпаривание растворителя для сбора твердого вещества при отсутствии осадка; и 5) необязательно, сушку на воздухе. Согласно определенным вариантам осуществления соотношение по объему растворителя и антирастворителя составляет приблизительно 1:9. Согласно некоторым вариантам осуществления способы получения твердой формы соединения 3 представляют собой эксперименты по перекристаллизации антирастворителя. Согласно другому варианту осуществления кристаллическое соединение 3 является, по существу, чистым. Согласно некоторым вариантам осуществления, по существу, чистое кристаллическое соединение 3, по существу, не содержит других твердых форм, например аморфного твердого вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления чистота, по существу, чистого кристаллического соединения 3 составляет не менее чем приблизительно 95%, не менее чем приблизительно 96%, не менее чем приблизительно 97%, не менее чем приблизительно 98%, не менее чем приблизительно 98,5%, не менее чем приблизительно 99%, не менее чем приблизительно 99,5% или не менее чем приблизительно 99,8%.

- 20 -

соединение 6, форма 2, по существу, не содержит других твердых форм, например аморфного твердого вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления чистота, по существу, чистого кристаллического соединения 6, формы 2 составляет не менее чем приблизительно 95%, не менее чем приблизительно 96%, не менее чем приблизительно 97%, не менее чем приблизительно 98%, не менее чем приблизительно 98,5%, не менее чем приблизительно 99%, не менее чем приблизительно 99,5% или не менее чем приблизительно 99,8%.

Согласно другому варианту осуществления кристаллическое соединение 6, форма 3, является, по существу, чистым. Согласно некоторым вариантам осуществления, по существу, чистое кристаллическое соединение 6, форма 3, по существу, не содержит других твердых форм, например аморфного твердого вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления чистота, по существу, чистого кристаллического соединения 6, формы 3, составляет не менее чем приблизительно 95%, не менее чем приблизительно 96%, не менее чем приблизительно 97%, не менее чем приблизительно 98%, не менее чем приблизительно 98,5%, не менее чем приблизительно 99%, не менее чем приблизительно 99,5% или не менее чем приблизительно 99,8%.

Подходящие растворители.

Терапевтические средства, которые вводят млекопитающим, таким как люди, должны быть приготовлены в соответствии с нормативными руководящими принципами. Такие регулируемые правительством руководящие принципы называются надлежащей производственной практикой (GMP). Рекомендации GMP определяют приемлемые уровни загрязнения активных терапевтических средств, такие как, например, количество остаточного растворителя в конечном продукте. Предпочтительными растворителями являются те, которые подходят для применения на установках GMP и соответствуют требованиям промышленной безопасности. Категории растворителей определены, например, на Международной конференции по согласованию технических требований для регистрации лекарственных средств для человека (ICH), "Примеси: руководящие указания по остаточным растворителям, Q3C (R3)" (ноябрь 2005 г.). Растворители подразделяются на три класса. Растворители класса 1 токсичны и их следует избегать. Растворители класса 2 представляют собой растворители, использование которых должно быть ограничено при изготовлении терапевтического средства. Растворители класса 3 представляют собой растворители с низким токсическим потенциалом и меньшим риском для здоровья человека. Данные для растворителей класса 3 показывают, что они менее токсичны в острых или краткосрочных исследованиях и отрицательны в исследованиях генотоксичности.

Растворители класса 1, которых следует избегать, включают в себя: бензол; четыреххлористый углерод; 1,2-дихлорэтан; 1,1-дихлорэтен и 1,1,1-трихлорэтан. Примерами растворителей класса 2 являются: ацетонитрил, хлорбензол, хлороформ, циклогексан, 1,2-дихлорэтен, дихлорметан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, 2-этоксиэтанол, этиленгликоль, формамид, гексан, метанол, 2-метоксиэтанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, N-метилпирролидин, нитрометан, пиридин, сульфолан, тетралин, толуол, 1,1,2-трихлорэтен и ксилол.

Растворители класса 3, которые обладают низкой токсичностью, включают в себя: уксусную кислоту, ацетон, анизол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, трет-бутилметиловый эфир (MTBE), кумол, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиную кислоту, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат и тетрагидрофуран. Остаточные растворители в активных фармацевтических ингредиентах (API) происходят от производства API. В некоторых случаях растворители не удаляются полностью практическими техниками производства. Соответствующий выбор растворителя для синтеза API может увеличить выход или определить такие характеристики, как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Следовательно, растворитель является критическим параметром в процессе синтеза.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, содержат органический растворитель(и). Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, содержат остаточное количество органического растворителя(ей). Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, содержат остаточное количество растворителя класса 3. Согласно некоторым вариантам осуществления органический растворитель представляет собой растворитель класса 3. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель класса 3 выбран из группы, состоящей из уксусной кислоты, ацетона, анизол, 1-бутанола, 2-бутанола, бутилацетата, трет-бутилметилового эфира, кумола, диметилсульфоксида, этанола, этилацетата, этилового эфира этилформиата, муравьиной кислоты, гептана, изобутилацетата, изопропилацетата, метилацетата, 3-метил-1-бутанола, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, 2-метил-1-пропанола, пентана, 1-пентанола, 1-пропанола, 2-пропанола, пропилацетата и тетрагидрофурана. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель класса 3 выбран из этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового эфира, гептана, изопропанола и этанола.

Определенная терминология.

Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, характеризуются тем же значением, которое обычно понимается специалистом в настоящей области техники, к которой относится заявленный предмет. Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают любой заявленный предмет. В настоящей заявке использование единственного числа включает в себя множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если контекст явно не предписывает иное. В настоящей заявке использование "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включающий в себя", а также других форм, таких как "включает в себя", "включать в себя" и "включенный", не является ограничивающим.

Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие предмет описания. Все документы или части документов, цитируемых в заявке, включая в себя, но без ограничения, патенты, заявки на патенты, статьи, книги, руководства и трактаты, тем самым явно полностью включены посредством ссылки для любых целей. Термин "приемлемый" или "фармацевтически приемлемый" в отношении используемого в настоящем документе состава, композиции или ингредиента означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья подвергаемого лечению субъекта или то, что они не отменяют биологическую активность или свойства соединения и являются относительно нетоксичными.

Используемый в настоящем документе термин "улучшение" симптомов конкретного заболевания, нарушения или состояния путем введения конкретного соединения или фармацевтической композиции относится к любому снижению тяжести, задержке начала, замедлению прогрессирования или сокращению продолжительности, будь то постоянному или временному, длительному или кратковременному, которые можно отнести или связать с введением соединения или композиции. "Биодоступность" относится к проценту дозированного соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое доставляется в общий кровоток исследуемого животного или человека. Общее воздействие ($AUC_{(0-\infty)}$) лекарственного средства при внутривенном введении, как правило, определяется как 100% биодоступное (F%). "Пероральная биодоступность" относится к степени, в которой соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6 всасывается в общий кровоток, когда фармацевтическую композицию принимают перорально по сравнению с внутривенной инъекцией. "Концентрация в плазме крови" относится к концентрации соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 в плазменном компоненте крови субъекта. Понятно, что концентрация в плазме соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 может значительно варьировать между субъектами из-за изменчивости в отношении метаболизма и/или возможных взаимодействий с другими терапевтическими средствами. В соответствии с одним раскрытым в настоящем документе вариантом осуществления концентрация соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 в плазме крови может варьировать от субъекта к субъекту. Аналогично, такие значения, как максимальная концентрация в плазме (C_{max}) или время достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}), или общая площадь под кривой концентрации в плазме и временем ($AUC_{(0-\infty)}$) могут варьировать от субъекта к субъекту. Из-за этой изменчивости количество, необходимое для образования "терапевтически эффективного количества" соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, может варьировать от субъекта к субъекту. Используемые в настоящем документе термины "совместное введение" или т.п. предназначены для охвата введения выбранных терапевтических средств одному пациенту и предназначены для включения схем лечения, в которых средства вводят тем же или другим путем введения или в то же или в другое время.

Используемые в настоящем документе термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству вводимого средства или соединения, которое в некоторой степени ослабит один или несколько симптомов подвергаемого лечению заболевания или состояния. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтического применения представляет собой количество композиции, включающей в себя описанное в настоящем документе соединение, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания без чрезмерных побочных эффектов. Подходящее "эффективное количество" в любом отдельном случае может быть определено с использованием таких способов, как исследование с увеличением дозы. Термин "терапевтически эффективное количество" включает в себя, например, профилактически эффективное количество. "Эффективное количество" раскрытого в настоящем документе соединения представляет собой количество, эффективное для достижения желаемого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без чрезмерных побочных эффектов. Понятно, что "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" может варьировать от субъекта к субъекту вследствие изменения метаболизма соединения 1, возраста,

массы, общего состояния субъекта, подвергаемого лечению состояния, тяжести подлежащее лечению состояния и решения лечащего врача. Только в качестве примера, терапевтически эффективные количества могут быть определены обычными экспериментами, включая в себя, без ограничения, клиническое исследование с увеличением дозы.

Термины "усиливать" или "усиление" означают увеличение или продление.

действия или продолжительности желаемого эффекта. В качестве примера, "усиление" эффекта терапевтических средств относится к способности увеличивать или продлевать, по эффективности или продолжительности, эффект терапевтических средств при лечении заболевания, нарушения или состояния. Используемый в настоящем документе термин "эффективно усиливающее количество" относится к количеству, достаточному для усиления эффекта терапевтического средства при лечении заболевания, нарушения или состояния. При применении у пациента количества, эффективные для этого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные средства, а также от решения лечащего врача.

Используемый в настоящем документе термин "идентичный" относится к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми. Кроме того, используемый в настоящем документе термин "по существу, идентичный" относится к двум или более последовательностям, которые характеризуются процентом последовательных единиц, которые являются одинаковыми при сравнении и выровнены для максимального соответствия по окну сравнения или обозначенной области, измеренной с использованием алгоритмов сравнения или путем ручного выравнивания и визуального контроля. Только в качестве примера, две или более последовательностей могут быть "по существу, идентичными", если последовательные единицы идентичны приблизительно на 60%, идентичны приблизительно на 65%, идентичны приблизительно на 70%, идентичны приблизительно на 75%, идентичны приблизительно на 80%, идентичны приблизительно на 85%, идентичны приблизительно на 90% или идентичны приблизительно на 95% в указанной области. Такие проценты для описания "процентной идентичности" двух или более последовательностей. Идентичность последовательности может существовать в области, длина которой составляет по меньшей мере приблизительно 75-100 последовательных единиц, в области, длина которой составляет приблизительно 50 последовательных единиц, или, если она не указана, во всей последовательности. Это определение также относится к комплементу исследуемой последовательности. Только в качестве примера, две или более полипептидных последовательностей являются идентичными, когда аминокислотные остатки являются одинаковыми, в то время как две или более полипептидные последовательности являются "по существу, идентичными", если аминокислотные остатки являются идентичными приблизительно на 60%, идентичными приблизительно на 65%, идентичными приблизительно на 70%, идентичными приблизительно на 75%, идентичными приблизительно на 80%, идентичными приблизительно на 85%, идентичными приблизительно на 90% или идентичными приблизительно на 95% в указанной области. Идентичность может существовать в области, длина которой составляет по меньшей мере приблизительно 75-100 аминокислот, в области, длина которой составляет приблизительно 50 аминокислот или, где это не указано, во всей последовательности полипептидной последовательности. Кроме того, только в качестве примера, две или более полинуклеотидных последовательностей являются идентичными, когда остатки нуклеиновой кислоты являются одинаковыми, в то время как две или более полинуклеотидных последовательностей являются "по существу, идентичными", если остатки нуклеиновой кислоты являются идентичными приблизительно на 60%, идентичными приблизительно на 65%, идентичными приблизительно на 70%, идентичными приблизительно на 75%, идентичными приблизительно на 80%, идентичными приблизительно на 85%, идентичными приблизительно на 90% или идентичными приблизительно на 95% в указанной области. Идентичность может существовать в области, длина которой составляет по меньшей мере приблизительно 75-100 нуклеиновых кислот, в области, длина которой составляет приблизительно 50 нуклеиновых кислот или, где это не указано, во всей последовательности полинуклеотидной последовательности.

Используемые в настоящем документе термины "ингибирует", "ингибирование" или "ингибитор" киназы относятся к ингибированию ферментативной активности.

Используемый в настоящем документе термин "выделенный" относится к отделению и удалению представляющего интерес компонента от не представляющих интереса компонентов. Выделенные вещества могут находиться в сухом или полусухом состоянии или в растворе, включая в себя, без ограничения, водный раствор. Выделенный компонент может находиться в гомогенном состоянии или выделенный компонент может представлять собой часть фармацевтической композиции, которая содержит дополнительные фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества. Только в качестве примера, нуклеиновые кислоты или белки представляют собой "выделенные", когда такие нуклеиновые кислоты или белки свободны, по меньшей мере, от некоторых клеточных компонентов, с которыми они связаны в естественном состоянии, или когда нуклеиновая кислота или белок сконцентрированы до уровня, превышающего концентрацию его производства *in vivo* или *in vitro*. Кроме того, в качестве примера, ген является выделенным при отделении от открытых рамок считывания, которые фланкируют ген и кодируют белок, отличный от представляющего интерес гена.

Используемый в настоящем документе термин "модулировать" означает взаимодействие с мише-

нию, прямо или косвенно, с целью изменения активности мишени, в том числе, только в качестве примера, для повышения активности мишени, чтобы ингибировать активность мишени, ограничивать активность мишени или продлевать активность мишени.

Используемый в настоящем документе термин "модулятор" относится к соединению, которое изменяет активность молекулы. Например, модулятор может вызывать увеличение или уменьшение величины определенной активности молекулы по сравнению с величиной активности в отсутствие модулятора. Согласно определенным вариантам осуществления модулятор представляет собой ингибитор, который уменьшает величину одной или нескольких активностей молекулы. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор полностью предотвращает одну или нескольких активностей молекулы. Согласно определенным вариантам осуществления модулятор представляет собой активатор, который увеличивает величину по меньшей мере одной активности молекулы. Согласно некоторым вариантам осуществления присутствие модулятора приводит к активности, которая не возникает в отсутствие модулятора. Используемый в настоящем документе термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству композиции, применяемой у пациента, которое в некоторой степени ослабит один или несколько симптомов подвергаемого лечению заболевания, состояния или нарушения. В таких профилактических применениях такие количества могут зависеть от состояния здоровья пациента, его массы и т.п. Считается, что специалист в настоящей области техники может определить такие профилактически эффективные количества путем рутинных экспериментов, включая в себя, без ограничения, клиническое испытание с увеличением дозы.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Только в качестве примера, субъект может представлять собой, без ограничения, млекопитающее, включая в себя, без ограничения, человека.

Используемый в настоящем документе термин "целевая активность" относится к биологической активности, которая может модулироваться селективным модулятором. Некоторые иллюстративные целевые активности включают в себя, без ограничения, аффинность связывания, сигнальную трансдукцию, ферментативную активность, рост опухоли, воспаление или связанные с воспалением процессы и ослабление одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием или состоянием. Используемые в настоящем документе термины "лечить" или "лечение" предусматривают облегчение, смягчение или ослабление симптомов заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, улучшение или предотвращение основных метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например остановку развития заболевания или состояния, ослабление заболевания или состояния, вызывание регрессии заболевания или состояния, ослабление состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния. Термины "лечить" или "лечение" предусматривают, без ограничения, профилактическое и/или терапевтическое лечение.

Используемый в настоящем документе термин "IC₅₀" относится к количеству, концентрации или дозировке конкретного исследуемого соединения, которое достигает 50% ингибирования максимального ответа, такого как ингибирование MAGL, в анализе, который измеряет такой ответ.

Как используется в настоящем документе, EC₅₀ относится к дозе, концентрации или количеству конкретного исследуемого соединения, которое вызывает дозозависимый ответ при 50% максимальной экспрессии конкретного ответа, который индуцируется, провоцируется или усиливается конкретным исследуемым соединением.

Фармацевтические композиции/составы.

Фармацевтические композиции могут быть составлены общепринятым способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая в себя вспомогательные вещества и вспомогательные средства, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Любое из хорошо известных техник, носителей и наполнителей может быть использовано как подходящее и понятное в настоящей области техники. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, может быть найдено, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980 и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки.

Используемая в настоящем документе фармацевтическая композиция относится к смеси соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или вспомогательные вещества. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения млекопитающему. При осуществлении предусмотренных в настоящем документе способов лечения или применения терапевтически эффективные количества соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 вводят в фармацевтической композиции млекопитающему с подлежащим лечению заболеванием, нарушением или состоянием.

Предпочтительно млекопитающее представляет собой человека. Терапевтически эффективное количество может широко варьировать в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, активности используемого соединения и других факторов. Соединения могут применяться отдельно или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами в качестве компонентов смесей.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, который получается в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, и сопутствующее средство, оба вводят пациенту одновременно в форме одного объекта или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, и сопутствующее средство вводят пациенту в виде отдельных объектов одновременно или последовательно без каких-либо конкретных временных интервалов, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например введению трех или более активных ингредиентов.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6 вводят в фармацевтические композиции для получения твердых лекарственных форм для перорального применения. Согласно другим вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6 используют для приготовления фармацевтических композиций, отличных от твердых лекарственных форм для перорального применения. Описанные в настоящем документе фармацевтические составы могут вводиться субъекту множественными путями введения, включая в себя, без ограничения, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный, ректальный или трансдермальный способы введения. Описанные в настоящем документе фармацевтические составы включают в себя, без ограничения, водные жидкие дисперсии, самоэмульгируемые дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, быстро расплавляемые составы, таблетки, капсулы, пилули, составы с отсроченным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с импульсным высвобождением, составы с множественными частицами и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

Фармацевтические композиции, включающие в себя описанное в настоящем документе соединение, могут быть изготовлены обычным способом, таким как, только в качестве примера, посредством обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, захвата или сжатия.

Лекарственные формы.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут быть составлены для введения млекопитающему любым обычным способом, включая в себя, без ограничения, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный или внутримышечный), трансбуккальный, интраназальный, ректальный или трансдермальный способы введения. Используемый в настоящем документе термин "субъект" используется для обозначения животного, предпочтительно млекопитающего, включая в себя человека или не человека. Термины пациент и субъект могут использоваться взаимозаменяемо.

Кроме того, описанные в настоящем документе фармацевтические композиции, которые включают в себя соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, могут быть составлены в любую подходящую лекарственную форму, включая в себя, без ограничения, твердые лекарственные формы для перорального применения, составы с контролируемым высвобождением, быстро расплавляемые составы, шипучие составы, таблетки, порошки, пилули, капсулы, составы с отсроченным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с импульсным высвобождением, составы с множественными частицами и смешанные составы с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением.

Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем смешивания одного или нескольких твердых вспомогательных веществ с одним или несколькими описанными в настоящем документе соединениями, необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных средств, если желательно, для получения таблеток или ядер драже. Подходящие вспомогательные вещества включают в себя, например, такие наполнители, как сахара, включая в себя лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; такие целлюлозные препараты, как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия или другие, такие как: поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. При желании могут быть добавлены такие разрыхлители, как сшитая кроскармеллоза натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат

натрия.

Фармацевтические препараты, которые могут быть использованы перорально, включают в себя твердые капсулы, сделанные из желатина, а также мягкие, герметичные капсулы, сделанные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие вещества, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе твердые лекарственные формы могут быть в форме таблетки (включая в себя суспендируемую таблетку, быстрорастворимую таблетку, распадающуюся посредством укуса таблетку, быстро распадающуюся таблетку, шипучую таблетку или капсуловидную таблетку), пилюлю, порошок (включая в себя стерильно упакованный порошок, дозируемый порошок или шипучий порошок), капсулу (включая в себя как мягкие, так и твердые капсулы, например капсулы, изготовленные из желатина животного происхождения или растительного НРМС или "вскрываемые капсулы"), твердой дисперсии, твердого раствора, биodeградируемой лекарственной формы, лекарственных форм с контролируемым высвобождением, лекарственных форм с импульсным высвобождением, лекарственных форм с множественными частицами, пеллет, гранул или аэрозоля. Согласно другим вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме порошка. Согласно еще другим вариантам осуществления фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, включая в себя, без ограничения, быстрорастворимую таблетку. Кроме того, описанные в настоящем документе фармацевтические составы могут вводиться в виде одной капсулы или в форме нескольких капсул. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в виде двух, трех или четырех капсул или таблеток. Согласно некоторым вариантам осуществления твердые лекарственные формы, например таблетки, шипучие таблетки и капсулы, готовят путем смешивания частиц соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 с одним или несколькими фармацевтическими вспомогательными веществами для образования композиции объемной смеси. При упоминании этих композиций объемной смеси как однородных, означает, что частицы соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 равномерно распределены по всей композиции, так что композицию можно легко подразделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Отдельные стандартные дозы могут также включать в себя пленочные оболочки, которые распадаются при пероральном приеме или при контакте с разбавителем. Эти составы могут быть изготовлены традиционными фармакологическими способами.

Обычные фармакологические техники включают в себя, например, один или комбинацию способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) измельчение, (4) сухое или неводное гранулирование, (5) влажное гранулирование или (6) слияние. См., например, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Другие способы предусматривают, например, распылительную сушку, дражирование, гранулирование расплава, гранулирование, распылительную сушку в псевдооживленном слое или нанесение покрытия (например, покрытие Вюрстера), тангенциальное покрытие, верхнее распыление, таблетирование, экструдирование и т.п.

Описанные в настоящем документе фармацевтические твердые лекарственные формы могут включать в себя соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6 и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее вещество, наполнитель, суспендирующее средство, ароматизатор, подсластитель, разрыхлитель, диспергирующее средство, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, краситель, разбавитель, солубилизатор, увлажняющее средство, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающее средство, пеногаситель, антиоксидант, консервант или одна или несколько их комбинаций. Согласно другому аспекту используя стандартные процедуры нанесения покрытия, такие как описанные в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20-е издание (2000), пленочную оболочку наносят вокруг состава соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 5 или соединения 6. Согласно одному варианту осуществления некоторые или все частицы соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 характеризуются наличием покрытия. Согласно другому варианту осуществления некоторые или все частицы соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 являются микрокапсулированными. Согласно еще одному варианту осуществления частицы соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 не являются микрокапсулированными и не характеризуются наличием покрытия.

Подходящие носители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают в себя, без ограничения, камедь, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, казеинат натрия, соевый лецитин, хлорид натрия, трикальцийфосфат, дикалийфосфат, стеароиллактат натрия, каррагинан, мо-

ноглицерид, диглицерид, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит и т.п.

Подходящие наполнители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают в себя, без ограничения, лактозу, карбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошок целлюлозы, декстрозу, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатстеарат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), сахарозу, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т.п.

Для высвобождения соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 из матрицы твердой лекарственной формы настолько эффективно, насколько это возможно, в составе часто используются разрыхлители, особенно когда лекарственные формы сжаты со связующим веществом. Разрыхлители помогают разрушать матрицу лекарственной формы путем набухания или капиллярного действия, когда в лекарственную форму впитывается влага. Подходящие разрыхлители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают в себя, без ограничения, такой природный крахмал, как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, такой предварительно желатинизированный крахмал, как National 1551 или Amijel®, или такой натрий крахмалгликолят, как Promogel® или Explotab®, такую целлюлозу, как древесный продукт, метилкристаллическая целлюлоза, например, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлоза, кроскармеллоза или такая сшитая целлюлоза, как сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (Ac-Di-Sol®), сшитая карбоксиметилцеллюлоза или сшитая кроскармеллоза, такой сшитый крахмал, как натрий крахмалгликолят, такой сшитый полимер, как кросповидон, сшитый поливинилпирролидон, такой альгинат, как альгиновая кислота, или такую соль альгиновой кислоты, как альгинат натрия, такую глину, как Veegum® HV (силикат магния и алюминия), такую камедь, как агар, гуар, плоды рожкового дерева, карая, пектин или трагакант, натрий крахмалгликолят, бентонит, натуральную губку, поверхностно-активное вещество, такую смолу, как катионит, целлюлозу цитрусовых, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в сочетании с крахмалом и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления, представленный в настоящем документе разрыхлитель выбирают из группы, состоящей из натурального крахмала, прежелатинизированного крахмала, стеарата натрия, метилкристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, сшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы, сшитой карбоксиметилцеллюлозы, сшитой кроскармеллозы, такого сшитого крахмала, как натрий крахмалгликолят, такого сшитого полимера, как кросповидон, сшитый поливинилпирролидон, альгината натрия, глины или камеди. Согласно некоторым вариантам осуществления представленный в настоящем документе разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

Связующие вещества придают связность твердым пероральным лекарственным формам: для порошкообразных капсульных композиций они способствуют образованию пробок, которые могут быть заполнены в мягкие или твердые оболочки капсул, а для таблетированных композиций они обеспечивают сохранение целостности таблетки после прессования и помогают гарантировать однородность смешивания до стадии сжатия или заполнения. Материалы, подходящие для применения в качестве связующих веществ в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают в себя, без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлозу (например, Hypromellose USP Pharmaccoat-603, ацетатстеарат гидроксипропилметилцеллюлозы (Aqoate HS-LF и HS), гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (например, Klucel®), этилцеллюлоза (например, Ethocel®) и микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®), микрокристаллическая декстроза, амилоза, силикат магния и алюминия, полисахаридные кислоты, бентониты, сополимер желатина/винилвинилпирола, кросповидон, повидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, трагакант, декстрин, сахар, такой как сахароза (например, Dīrac®), глюкоза, декстроза, меласса, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylitab®), лактоза, натуральная или синтетическая камедь, такая как камедь, трагакант, камедь гхатти, камедь из шелухи изапола, крахмал, поливинилпирролидон (например, Повидон® CL, Коллидон® CL, Полиплаздон® XL-10 и Повидон® K-12), арабогалактан из лиственницы, Veegum®, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и т.п.

Как правило, содержание связующего вещества в порошкообразных композициях желатиновых капсул составляет 20-70%. Применение связующего вещества в составах таблеток заключается в прямом прессовании, влажном гранулировании, вальцевании, или применяют другие наполнители, такие как наполнители, которые сами по себе могут действовать как умеренное связующее вещество. Специалисты в настоящей области техники могут определить уровень связующего для составов, но уровень использования связующего до 70% в составах таблеток является обычным явлением. Подходящие смазывающие вещества или глidanты для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают в себя, без ограничения, стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, кукурузный крахмал, стеарилфумарат натрия, соли щелочных металлов и щелочноземельных металлов, такие как

алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеараты натрия, стеарат магния, стеарат цинка, воски, Stearowet®, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, ПЭГ-4000, ПЭГ-5000, ПЭГ-6000, пропиленгликоль, олеат натрия, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, глицерилбензоат, лаурилсульфат магния или натрия и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления представленное в настоящем документе смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, стеаратов натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков. Согласно некоторым вариантам осуществления представленное в настоящем документе смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Подходящие разбавители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают в себя, без ограничения, сахара (включая в себя лактозу, сахарозу и декстрозу), полисахариды (включая в себя декстраты и мальтодекстрин), полиолы (включая в себя маннит, ксилит и сорбит), циклодекстрины и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления представленный в настоящем документе разбавитель выбран из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька. Согласно некоторым вариантам осуществления представленный в настоящем документе разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

Термин "нерастворимый в воде разбавитель" обозначает соединения, как правило, используемые в составе фармацевтических препаратов, такие как фосфат кальция, сульфат кальция, крахмалы, модифицированные крахмалы и микрокристаллическая целлюлоза и микроцеллюлоза (например, имеющие плотность приблизительно 0,45 г/см³, например, Avicel, порошкообразная целлюлоза) и тальк. Подходящие смачивающие средства для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают в себя, например, олеиновую кислоту, глицерилмоностеарат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, триэтаноламиноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, соединения четвертичного аммония, (например, Polyquat 10®), олеат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, докузат натрия, триацетин, витамин E, TPGS и т.п.

Подходящие поверхностно-активные вещества для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают в себя, например, лаурилсульфат натрия, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полисорбаты, полаксомеры, желчные соли, глицерилмоностеарат, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, например, Pluronic® (BASF) и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления представленное в настоящем документе поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, моноолеата сорбитана, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полаксомеров, солей желчных кислот, глицерилмоностеарата, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. Согласно некоторым вариантам осуществления представленное в настоящем документе поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия. Подходящие суспендирующие средства для применения в описанных в настоящем документе твердых дозированных формах включают в себя, без ограничения, поливинилпирролидон, например поливинилпирролидон K12, поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25 или поливинилпирролидон K30, полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль может иметь молекулярную массу от приблизительно 300 до приблизительно 6000 или от приблизительно 3350 до приблизительно 4000, или от приблизительно 7000 до приблизительно 5400, сополимер винилпирролидона/винилацетата (S630), натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полисорбат-80, гидроксипропилцеллюлозу, натрий альгинат, такие смолы, как, например, трагакантовая камедь и камедь акации, гуаровая камедь, ксантаны, в том числе ксантановая камедь, сахара, такие производные целлюлозы, как, например, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат-80, натрия альгинат, полиэтоксифицированный сорбитанмонолаурат, полиэтоксифицированный сорбитанмонолаурат, повидон и т.п. Подходящие антиоксиданты для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают в себя, например, бутилированный гидрокситолуол (BHT), аскорбат натрия и токоферол.

Следует принимать во внимание, что существует значительное совпадение между добавками, используемыми в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах. Таким образом, перечисленные выше добавки следует рассматривать как просто иллюстративные, а не ограничивающие типы добавок, которые могут быть включены в описанные в настоящем документе твердые лекарственные формы. Количество таких добавок может быть легко определено специалистом в настоящей области техники в соответствии с конкретными желаемыми свойствами. Согласно другим вариантам осуществления один или несколько слоев фармацевтической композиции пластифицированы. В качестве иллюстрации, пластификатор, как правило, представляет собой твердое вещество или жидкость с высокой температурой кипения. Подходящие пластификаторы могут быть добавлены от приблизительно 0,01 до приблизительно 50% по массе (в массовом отношении) композиции покрытия. Пластификаторы включают в себя, без ограничения, диэтилфталат, сложные эфиры цитрата, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилюро-

ванные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебацат, стеариновую кислоту, стеарол, стеарат и касторовое масло.

Прессованные таблетки представляют собой твердые лекарственные формы, полученные прессованием объемной смеси составов, описанных выше. Согласно различным вариантам осуществления прессованные таблетки, которые предназначены для растворения во рту, будут включать в себя один или несколько ароматизаторов. Согласно другим вариантам осуществления прессованные таблетки будут включать в себя пленку, окружающую конечную прессованную таблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления пленочная оболочка может обеспечивать замедленное высвобождение соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 из состава. Согласно другим вариантам осуществления пленочная оболочка способствует исполнению пациента (например, покрытия Opadry® или сахарное покрытие). Пленочные оболочки, включая в себя Opadry®, как правило, составляют от приблизительно 1 до приблизительно 3% от массы таблетки. Согласно другим вариантам осуществления прессованные таблетки включают в себя одно или несколько вспомогательных веществ.

Капсула может быть приготовлена, например, путем помещения объемной смеси состава соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 5 или соединения 6 внутрь капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления составы (неводные суспензии и растворы) помещают в мягкую желатиновую капсулу. Согласно некоторым вариантам осуществления составы (неводные суспензии и растворы) помещают в желатиновую капсулу с твердой оболочкой. Согласно другим вариантам осуществления композиции помещают в стандартные желатиновые капсулы или нежелатиновые капсулы, такие как капсулы, содержащие HPMS. Согласно другим вариантам осуществления состав помещают во вскрываемую капсулу, причем капсулу можно проглотить целиком или капсулу можно открыть и содержимое высыпать на пищу перед едой. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая доза делится на несколько (например, две, три или четыре) капсул. Согласно некоторым вариантам осуществления вся доза состава доставляется в форме капсул.

Согласно различным вариантам осуществления частицы соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 и одного или нескольких вспомогательных веществ смешивают в сухом виде и спрессовывают в массу, такую как таблетка, имеющую достаточную твердость для получения фармацевтической композиции, которая, по существу, распадается в течение менее чем приблизительно 30 мин, менее чем приблизительно 35 мин, менее чем приблизительно 40 мин, менее чем приблизительно 45 мин, менее чем приблизительно 50 мин, менее чем приблизительно 55 мин или менее чем приблизительно 60 мин после перорального введения, тем самым высвобождая состав в желудочно-кишечную жидкость. Согласно другому аспекту лекарственные формы могут включать в себя микрокапсулированные составы. Согласно некоторым вариантам осуществления один или несколько других совместимых материалов присутствуют в материале микрокапсулирования. Иллюстративные материалы включают в себя, без ограничения, модификаторы pH, усилители эрозии, пеногасители, антиоксиданты, ароматизаторы и материалы-носители, такие как связующие вещества, суспендирующие средства, разрыхлители, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазывающие вещества, смачивающие средства и разбавители. Материалы, применимые для описанного в настоящем документе микрокапсулирования, включают в себя материалы, совместимые с соединением 1, соединением 2, соединением 3, соединением 4, соединением 5 или соединением 6, которые в достаточной степени выделяют соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6 из других несовместимых наполнителей.

Материалы, совместимые с соединением 1, соединением 2, соединением 3, соединением 4, соединением 5 или соединением 6, представляют собой материалы, которые задерживают высвобождение соединений соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 *in vivo*.

Иллюстративные материалы для микрокапсулирования, применимые для замедления высвобождения составов, включая в себя описанные в настоящем документе соединения, включают в себя, без ограничения, простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы (HPC), такие как Klucel® или Nisso HPC, низкозамещенные простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы (L-HPC), простые эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), такие как Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 и Benecel MP843, полимеры метилцеллюлозы, такие как Methocel®-A, ацетатстеарат гидроксипропилметилцеллюлозы Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) и Metolose®, этилцеллюлозы (EC) и их смеси, такие как E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, поливиниловый спирт (PVA), такой как Opadry AMB, гидроксиэтилцеллюлозы, такие как Natrosol®, карбоксиметилцеллюлозы и соли карбоксиметилцеллюлоз (CMC), такие как сополимеры Aqualon®-CMC, поливиниловый спирт и полиэтиленгликоль, такие как Kollicoat IR®, моноглицериды (Myverol), триглицериды (KLX), полиэтиленгликоли, модифицированный пищевой крахмал, акриловые полимеры и смеси акриловых полимеров с эфирами целлюлозы, такими как Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D и Eudragit® NE 40D, ацетатфталат целлюлозы, seppifilm, такие как смеси HPMC и стеариновой

кислоты, циклодекстрины и смеси этих материалов. Согласно другим вариантам осуществления такие пластификаторы, как полиэтиленгликоли, например, ПЭГ-300, ПЭГ-400, ПЭГ-600, ПЭГ-1450, ПЭГ-3350 и ПЭГ-800, стеариновая кислота, пропиленгликоль, олеиновая кислота и триацетин, включены в состав материала для микрокапсулирования. Согласно другим вариантам осуществления материал для микрокапсулирования, применимый для задержки высвобождения фармацевтических композиций, относится к USP или National Formulary (NF). Согласно еще другим вариантам осуществления материал для микрокапсулирования представляет собой Klucel. Согласно еще другим вариантам осуществления материал для микрокапсулирования представляет собой метоцел.

Микрокапсулированное соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6 может быть составлено способами, известными специалисту в настоящей области техники. Такие известные способы предусматривают, например, процессы распылительной сушки, процессы растворения с вращающимся диском, процессы нанесения расплава, способы распылительного охлаждения, псевдооживленный слой, электростатическое осаждение, центробежную экструзию, вращательное разделение суспензии, полимеризацию на границе раздела жидкость-газ или твердое вещество-газ, экструзию давлением или распылительную ванну для экстракции растворителем. В дополнение к этому могут также использоваться несколько химических способов, например комплексная коацервация, испарение растворителя, полимер-полимерная несовместимость, межфазная полимеризация в жидких средах, полимеризация *in situ*, сушка в жидкости и десольватация в жидких средах. Кроме того, также могут быть использованы другие способы, такие как вальцевание, экструзия/сферонизация, коацервация или нанесение наночастиц. Согласно одному варианту осуществления частицы соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 микрокапсулируют перед тем, как составить в одну из указанных выше форм. Согласно еще одному варианту осуществления некоторые или большинство частиц покрывают перед дальнейшим составлением с использованием стандартных процедур нанесения покрытия, таких как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000). Согласно другим вариантам осуществления твердые лекарственные составы соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 пластифицируют (покрывают) одним или несколькими слоями. В качестве иллюстрации, пластификатор, как правило, представляет собой твердое вещество или жидкость с высокой температурой кипения. Подходящие пластификаторы могут быть добавлены в количестве от приблизительно 0,01 до приблизительно 50% по массе (в массовом отношении) композиции покрытия. Пластификаторы включают в себя, без ограничения, диэтилфталат, сложные эфиры цитрата, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилированные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебагинат, стеариновую кислоту, стеарол, стеарат и касторовое масло.

Согласно другим вариантам осуществления порошок, содержащий составы с соединением 1, соединением 2, соединением 3, соединением 4, соединением 5 или соединением 6, может быть составлен так, чтобы включать в себя один или несколько фармацевтических вспомогательных веществ и ароматизаторов. Такой порошок может быть приготовлен, например, путем смешивания состава и необязательных фармацевтических вспомогательных веществ для образования композиции в виде объемной смеси. Дополнительные варианты осуществления также включают в себя суспендирующее средство и/или смачивающее средство. Эта объемная смесь равномерно подразделяется на упаковку в виде однократной дозировки или многодозовые упаковочные единицы.

Согласно еще другим вариантам осуществления шипучие порошки также получают в соответствии с настоящим раскрытием. Шипучие соли были использованы для диспергирования лекарственных средств в воде для перорального применения. Шипучие соли представляют собой гранулы или грубые порошки, содержащие лекарственное средство в сухой смеси, как правило, состоящей из бикарбоната натрия, лимонной кислоты и/или винной кислоты. Когда соли описанных в настоящем документе композиций добавляют к воде, кислоты и основание реагируют с выделением газообразного диоксида углерода, вызывая тем самым "шипучесть". Примеры шипучих солей включают в себя, например, следующие ингредиенты: бикарбонат натрия или смесь бикарбоната натрия и карбоната натрия, лимонную кислоту и/или винную кислоту. Любая комбинация кислота-основание, которая приводит к высвобождению диоксида углерода, может использоваться вместо комбинации бикарбоната натрия, лимонной и винной кислот, при условии, что ингредиенты пригодны для фармацевтического применения и характеризуются pH приблизительно 6,0 или выше.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе твердые лекарственные формы могут быть составлены в виде пероральных лекарственных форм с отсроченным высвобождением, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, т.е. в виде пероральной лекарственной формы описанной в настоящем документе фармацевтической композиции, которая использует энтеросолюбильное покрытие, чтобы влиять на высвобождение в малом кишечнике желудочно-кишечного тракта. Лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием может представлять собой прессованную или формованную или экструдированную таблетку/пресс-форму (с покрытием или без покрытия), содержащую гранулы, порошок, pellets, шарики или частицы активного ингредиента и/или другие компоненты композиции, которые сами являются покрытыми или непокрытыми. Пероральная лекарственная форма с

энтеросолюбильным покрытием может также представлять собой капсулу (с покрытием или без покрытия), содержащую пеллеты, шарики или гранулы твердого носителя или композиции, которые сами являются покрытыми или непокрытыми.

Используемый в настоящем документе термин "отсроченное высвобождение" относится к доставке, так что высвобождение может быть осуществлено в некотором, как правило, предсказуемом месте в кишечном тракте, более дистальном по сравнению с тем, которое было бы достигнуто, если бы не было никаких изменений отсроченного высвобождения. Согласно некоторым вариантам осуществления способ задержки высвобождения представляет собой покрытие. Любые покрытия следует наносить до достаточной толщины, чтобы все покрытие не растворялось в желудочно-кишечных жидкостях при pH ниже приблизительно 5, но растворялось при pH приблизительно 5 и выше. Ожидается, что любой анионный полимер, проявляющий зависящий от pH профиль растворимости, можно использовать в качестве энтеросолюбильного покрытия в описанных в настоящем документе способах и композициях, для достижения доставки в нижний отдел желудочно-кишечного тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе полимеры представляют собой анионные карбоксильные полимеры. Согласно другим вариантам осуществления полимеры и их совместимые смеси и некоторые их свойства включают в себя, без ограничения:

шеллак, также называемый очищенным лаком, который представляет собой рафинированный продукт, полученный из смолистой секреции насекомого. Это покрытие растворяется в среде с $\text{pH} > 7$;

акриловые полимеры. Характеристики акриловых полимеров (прежде всего их растворимость в биологических жидкостях) могут варьировать в зависимости от степени и типа замещения. Примеры подходящих акриловых полимеров включают в себя сополимеры метакриловой кислоты и сополимеры метакрилата аммония. Eudragit серии E, L, S, RL, RS и NE (Rohm Pharma) доступны в виде солибулизированных в органическом растворителе, водной дисперсии или сухих порошках. Eudragit серий RL, NE и RS нерастворимы в желудочно-кишечном тракте, но проницаемы и используются главным образом для нацеливания в толстой кишке. Eudragit серии E растворяются в желудке. Eudragit серии L, L-30D и S нерастворимы в желудке и растворяются в кишечнике;

производные целлюлозы. Примерами подходящих производных целлюлозы являются: этилцеллюлоза; реакционные смеси неполных ацетатных эфиров целлюлозы с фталевым ангидридом. Производительность может варьировать в зависимости от степени и типа замещения. Ацетатфталат целлюлозы (CAP) растворяется при $\text{pH} > 6$. Aquateric (FMC) представляет собой систему на водной основе и представляет собой высушенный распылением CAP полимерного псевдозоля с частицами < 1 мкм. Другие компоненты в Aquateric могут включать в себя плуроники, твины и ацелированные моноглицериды. Другие подходящие производные целлюлозы включают в себя: тримеллитат ацетата целлюлозы (Eastman); метилцеллюлозу (Pharmacoat, Methocel); фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP); сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCS) и ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (например, AQOAT (Shin Etsu)). Характеристики могут варьировать в зависимости от степени и типа замещения. Например, подходят HPMCP, такие как HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F. Характеристики могут варьировать в зависимости от степени и типа замещения. Например, подходящие сорта ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы включают в себя, без ограничения, AS-LG (LF), который растворяется при pH 5, AS-MG (MF), который растворяется при pH 5,5, и AS-HG (HF), который растворяется при более высоком pH. Эти полимеры предлагаются в виде гранул или тонких порошков для водных дисперсий; поливинилацетатфталат (PVAP). PVAP растворяется при $\text{pH} > 5$ и гораздо менее проницаем для водяного пара и желудочных жидкостей.

Согласно некоторым вариантам осуществления покрытие может содержать и, как правило, содержит пластификатор и, возможно, другие вспомогательные вещества покрытия, такие как красители, тальк и/или стеарат магния, которые хорошо известны в настоящей области техники. Подходящие пластификаторы включают в себя триэтилцитрат (Citroflex 2), триацетин (глицерилтриацетат), ацетилтриэтилцитрат (Citroflex A2), Carbowax 400 (полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, трибутилцитрат, ацелированные моноглицериды, глицерин, эфиры жирных кислот, пропиленгликоль и дибutilфталат. В частности, анионные карбоксильные акриловые полимеры, как правило, содержат 10-25 мас.% пластификатора, особенно дибutilфталат, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат и триацетин. Для нанесения покрытий используются обычные способы нанесения покрытий, такие как распыление или дражирование. Толщина покрытия должна быть достаточной для обеспечения того, чтобы пероральная лекарственная форма оставалась нетронутой до тех пор, пока не будет достигнут желаемый участок местной доставки в кишечном тракте.

Красители, средства для устранения клейкости, поверхностно-активные вещества, пеногасители, смазывающие вещества (например, карнаубский воск или ПЭГ) могут быть добавлены к покрытиям помимо пластификаторов для растворения или диспергирования материала покрытия, а также для улучшения характеристик покрытия и продукта с покрытием.

Согласно другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе составы, которые включают в себя соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, доставляются с использованием лекарственной формы с пульсирующим высвобождением. Лекарст-

венная форма с пульсирующим высвобождением способна обеспечить один или несколько импульсов немедленного высвобождения в заранее определенные моменты времени после контролируемого времени задержки или в определенных местах. Многие другие типы систем с контролируемым высвобождением известны специалистам в настоящей области техники и подходят для применения с описанными в настоящем документе составами. Примеры таких систем доставки включают в себя, например, системы на основе полимеров, такие как полимолочная и полигликолевая кислота, полиангидриды и поликапролактон; пористые матрицы, системы на основе неполимеров, которые представляют собой липиды, включая в себя стерины, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; гидрогелевые системы выделения; силастиковые системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия, биоразрушаемые лекарственные формы, прессованные таблетки с использованием обычных связующих веществ и т.п. См., например, Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); патенты США № 4327725, 4624848, 4968509, 5461140, 5456923, 5516527, 5622721, 5686105, 5700410, 5977175, 6465014 и 6932983, каждый из которых специально включен посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены фармацевтические составы, которые включают в себя частицы соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, по меньшей мере одно диспергирующее средство или суспендирующее средство для перорального введения субъекту. Композиции могут представлять собой порошок и/или гранулы для суспензии, и после смешивания с водой получается, по существу, однородная суспензия. Следует принимать во внимание, что существует перекрытие между перечисленными выше добавками, используемыми в водных дисперсиях или суспензиях, описанных в настоящем документе, поскольку данная добавка часто классифицируется по-разному различными специалистами в настоящей области техники или, как правило, применяется для любой из нескольких разных функций. Таким образом, перечисленные выше добавки следует рассматривать как просто иллюстративные, а не ограничивающие типы добавок, которые могут быть включены в описанные в настоящем документе составы. Количество таких добавок может быть легко определено специалистом в настоящей области техники в соответствии с конкретными желаемыми свойствами.

Режимы дозирования и лечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 0,5 мг/день до приблизительно 1000 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 1 мг/день до приблизительно 500 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 2 мг/день до приблизительно 400 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 5 мг/день до приблизительно 300 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 160 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 5 мг/день до приблизительно 100 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 1 мг/день до приблизительно 50 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 2 мг/день до приблизительно 50 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 2 мг/день до приблизительно 30 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 1 мг/день до приблизительно 20 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 2 мг/день до приблизительно 20 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 1 мг/день до приблизительно 10 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления количество соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, которое вводят млекопитающему, составляет от приблизительно 2 мг/день до приблизительно 10 мг/день. Согласно некоторым вариантам осуществления

[illegible]

Композиции, содержащие соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят для профилактического, терапевтического или поддерживающего лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят для терапевтических применений. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят для профилактических применений.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6 вводят через день.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6 вводят до прогрессирования заболевания, неприемлемой ток-

сичности или индивидуального выбора. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6 вводят ежедневно до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или индивидуального выбора. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6 вводят через день до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или индивидуального выбора.

В случае, когда состояние пациента действительно улучшается, по усмотрению врача введение соединений может осуществляться непрерывно; альтернативно, вводимая доза лекарственного средства может быть временно уменьшена или временно приостановлена на определенный промежуток времени (т.е. "лекарственные каникулы"). Продолжительность лекарственных каникул может варьировать от 2 дней до 1 года, в том числе только в качестве примера: 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул может составлять от 10 до 100%, включая в себя только в качестве примера 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100%.

После улучшения состояния пациента, если необходимо, вводят поддерживающую дозу. Впоследствии дозировка или частота введения или и то и другое могут быть уменьшены, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором сохраняется улучшенное заболевание, нарушение или состояние. Пациентам, однако, может потребоваться интермиттирующая терапия на долгосрочной основе при любом повторении симптомов.

Количество данного средства, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьировать в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, серьезность заболевания, индивидуальность (например, масса) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но тем не менее может быть определено обычным способом, известным в настоящей области техники, в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с этим случаем, включая в себя, например, конкретное вводимое средство, путь введения и подвергаемого лечению субъекта или хозяина. В целом, однако, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, как правило, находятся в диапазоне 0,02-5000 мг в день или приблизительно 1-1500 мг в день. Желаемая доза может быть удобно представлена в виде одной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более поддоз в день.

Описанная в настоящем документе фармацевтическая композиция может быть в единичных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных дозировок. В единичной лекарственной форме состав разделен на однократные дозы, содержащие соответствующие количества одного или нескольких соединений. Однократная доза может быть в форме упаковки, содержащей отдельные количества состава. Неограничивающими примерами являются упакованные таблетки или капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Водные суспензионные композиции могут быть упакованы в одноразовые неперекрывающиеся контейнеры. Альтернативно, можно использовать многоразовые повторно закрывающиеся контейнеры, и в этом случае, как правило, включают в композицию консервант. Вышеуказанные диапазоны являются просто наводящими на размышления, так как число переменных в отношении индивидуального режима лечения является большим, и значительные отклонения от этих рекомендуемых значений не являются редкостью. Такие дозировки могут быть изменены в зависимости от ряда переменных, не ограничиваясь активностью используемого соединения, подлежащим лечению заболеванием или состоянием, способом введения, требованиями отдельного субъекта, тяжестью подлежащего лечению заболевания или состояния и решения лечащего врача.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических схем лечения могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая в себя, без ограничения, определение LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции) и ED₅₀ (доза терапевтически эффективная у 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим показателем, и оно может быть выражено как соотношение между LD₅₀ и ED₅₀. Соединения, демонстрирующие высокие терапевтические показатели, являются предпочтительными. Данные, полученные из анализов клеточных культур и исследований на животных, могут быть использованы при составлении диапазона дозировок для применения у человека. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают в себя ED₅₀ с минимальной токсичностью. Дозировка может варьировать в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения.

Способы.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы модулирования активности MAGL. Предполагаемые способы, например, предусматривают воздействие на указанный фермент описанным в настоящем документе соединением. Способность описанных в настоящем документе соединений модулировать или ингибировать MAGL, оценивают с помощью процедур, известных в настоящей области техники и/или описанных в настоящем документе. Согласно другому аспекту настоящего раскрытия предусмотрены способы лечения заболевания, связанного с экспрессией

или активностью MAGL у пациента.

Также в настоящем документе раскрыты способы лечения и/или предотвращения у нуждающегося в этом пациента такого нарушения, как одно или несколько из острой или хронической боли и невропатии. Раскрытые способы предусматривают введение фармацевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения.

Невропатическая боль и воспаление.

Ингибиторы MAGL эффективны в нескольких моделях боли на грызунах, включая в себя модели невропатической боли. Ингибиторы MAGL также уменьшают заболевание и воспаление во многих доклинических моделях. В экспериментальной модели аутоиммунного энцефаломиелита у мышей с рассеянным склерозом ингибирование MAGL снижало тяжесть заболевания, предотвращало демиелинизацию и уменьшало воспаление. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения боли у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения невропатической боли у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения воспалительной боли у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения воспаления у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Острая боль, воспалительная боль, онкологическая боль и вызванная периферической невропатией боль.

Ингибиторы MAGL показали эффективность в нескольких моделях боли на грызунах, включая в себя модели острой боли, воспалительной боли, онкологической боли и боли, вызванной периферической невропатией, индуцированной химиотерапией. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения острой боли у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения воспалительной боли у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения онкологической боли у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения боли, вызванной периферической невропатией, у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Центральная боль.

Центральная боль представляет собой невропатическую боль, вызванную поражением или дисфункцией центральной нервной системы, например, после инсульта, рассеянного склероза, нейромиелита зрительного нерва, идиопатического воспалительного поперечного миелита, повреждения спинного мозга, брахиально-лучевого болевого синдрома и центрального черепно-лицевого синдрома. Экзоканнабиноиды продемонстрировали активность при центральной боли, связанной с рассеянным склерозом. Например, трехстороннее 4-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельной группе с MS и центральной болью с использованием оромукозального спрея, THC/CBD, содержащего агонист CB1 дельта-9-тетрагидроканнабинол и каннабидиол (другой полученный из Cannabis спирт), показало, что активное средство превосходило плацебо в снижении средней интенсивности боли (NRS-11) и нарушении сна. Тот же самый препарат THC/CBD был изучен в большей группе пациентов с MS с центральной невропатической болью, используя двухэтапный дизайн; во второй фазе этого исследования время до неэффективности лечения (первичная конечная точка) статистически благоприятствовало THC/CBD, так же как и улучшение NRS-11 боли и качества сна. Несколько других независимых исследований экзоканнабиноидов при центральной боли показали активность.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении центральной боли. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения центральной боли у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного

в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения боли после инсульта у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения боли, связанной с рассеянным склерозом, у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения нейромиеелита зрительного нерва у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения идиопатического воспалительного поперечного миелита у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения боли, связанной с повреждением спинного мозга, у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения синдрома боли верхней конечности у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения центральной черепно-лицевой боли у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Фибромиалгия.

Фибромиалгия (ФМ) представляет собой распространенное хроническое идиопатическое состояние, характеризующееся диффузной болью в теле и наличием вызываемой давлением аллодинии. Несколько сторонних исследований экзоканнабиноидов при ФМ показали активность. Например, измерения боли (например, NRS-11, VAS боли) и опросник эффекта фибромиалгии (FIQ), который измеряет ограничения в нескольких видах повседневной жизни, на которые воздействует ФМ, продемонстрировали активность лекарственных средств в клинических испытаниях ФМ. В 8-недельном исследовании с 40 пациентами, в сравнении с плацебо, экзоканнабиноид улучшил боль, измеренную на 10 см VAS, и улучшил область тревоги FIQ и общую оценку FIQ.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении ФМ. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения фибромиалгии у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Мигрень.

Мигрень представляет собой распространенное эпизодическое заболевание в виде боли головы и лица. Приступы мигрени можно лечить с помощью NSAID, ацетаминофена, различных триптанов (например, суматриптана) и противорвотных средств, но у некоторых страдающих мигренью боль не реагирует на существующие варианты лечения. Сторонние данные свидетельствуют о том, что эндоканнабиноидные пути могут иметь значение при мигрени. У пациентов с хронической мигренью и вероятной вызванной чрезмерным обезболиванием головной болью образцы CSF показали более высокие уровни эндоканнабиноидного пальмитоилэтаноламида и более низкие уровни анандамида по сравнению со здоровыми контролями. Кроме того, пациенты с первичным диагнозом мигрени обнаружили снижение частоты мигреней после начала терапии марихуаной.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении мигрени. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения мигрени у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Вазокклюзивный болезненный криз при серповидноклеточной болезни. Считается, что вазокклюзивный болезненный криз представляет собой результат измененной реологии эритроцитов (RBC) с окклюзией микрокапилляров и ишемической болью у пациентов с серповидноклеточной анемией (SCD), наследственным состоянием, вызванным мутациями в гене бета-гемоглобина у взрослых. Сторонние данные демонстрируют связанное с болью поведение и нейрохимические изменения у мышей, экспрессирующих серповидный гемоглобин человека, которые заметно улучшаются при лечении мышей агонистом каннабиноид-

ного рецептора. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении вазоокклюзивного болевого криза при SCD. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения вазоокклюзивного болевого криза при серповидноклеточной анемии у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Симптоматическое лечение рассеянного склероза.

Почти все пациенты с рассеянным склерозом (РС) всех подтипов характеризуются одним или несколькими симптомами спастичности, боли, нарушения сна, дисфункции мочевого пузыря и усталости. Модифицирующая заболевание терапия не улучшает симптомы. Спастичность поражает более 80% пациентов с РС; 34% характеризуются умеренной, тяжелой или полной спастичностью. Тяжелая спастичность связана со стоимостью и уровнем медицинской помощи и независимо связана с качеством жизни при РС. Сторонние данные подтверждают использование экзоканнабиноидов для лечения спастичности и боли при РС.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении связанной с рассеянным склерозом спастичности, боли, нарушения сна или дисфункции мочевого пузыря. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения связанной с рассеянным склерозом спастичности, боли, нарушения сна или дисфункции мочевого пузыря у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Функциональная боль в груди.

Функциональная боль в груди, иногда называемая не-GERD, боль в груди несердечного происхождения, представляет собой функциональное желудочно-кишечное нарушение, при котором дискомфорт верхних отделов ЖКТ ощущается в груди. В дополнение к потреблению медицинских ресурсов для исключения других излечимых состояний, функциональная боль в груди вызывает у пациентов стресс. Ее можно лечить трициклическими антидепрессантами или ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, но не все пациенты отвечают. У пациентов с функциональной болью в груди, синдромом, приписываемым гиперчувствительности ЖКТ, сторонние данные показали, что экзоканнабиноид улучшал симптомы боли в груди и повышал сенсорный порог для баллонного растяжения пищевода в плацебо-контролируемом 4-недельном исследовании.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении функциональной боли в груди. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения функциональной боли в груди у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Ревматоидный артрит и остеоартрит.

Сторонние данные обнаружили, что рецепторы CB1 и CB2 присутствуют в синовии пациентов с ревматоидным артритом (РА) и остеоартритом (ОА). Эндоканнабиноиды анандамид и 2-AG были выявлены в синовиальной жидкости пациентов с РА и ОА, но не у нормальных добровольцев. Кроме того, небольшое исследование пациентов с РА с набиксимолами (THC/CBD или оромукозальный спрей) показало улучшение боли при движении и в покое, улучшение сна и улучшение стандартного показателя активности заболевания РА в 28 суставах.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении боли и воспаления при РА и ОА. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения ревматоидного артрита или остеоартрита у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения боли при ревматоидном артрите или боли при остеоартрите у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Болезнь Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера (AD) является наиболее распространенной причиной деменции, затрагивающей ~5,3 миллиона человек в США. Тревожное возбуждение и агрессия являются факторами риска для институционализации пациентов с деменцией. Сторонние данные показали, что экзоканнабиноид улучшал анорексию и уменьшал возбуждение у пациентов с AD и уменьшал ночное возбуждение. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибитор MAGL будет эффективен у пациентов с AD, страдающих деменцией и возбуждением.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы

MAGL обладают эффективностью при лечении болезни Альцгеймера. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения возбуждения или агрессии, связанной с болезнью Альцгеймера, у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Функциональная диспепсия.

Функциональная диспепсия (FD) является одним из наиболее распространенных желудочно-кишечных нарушений, встречающихся в клинической практике. Было предложено несколько патофизиологических механизмов, лежащих в основе возникновения симптомов при FD, включая в себя висцеральную гиперчувствительность из-за центральной или периферической сенсibilизации, слабо выраженные воспалительные состояния, измененную секрецию желудочно-кишечных гормонов, генетическую предрасположенность и аномальное опорожнение желудка или аккомодацию желудка. Сторонние данные подтверждают гипотезу о том, что у пациентов с FD изменяется функция эндоканнабиноидной системы.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении функциональной диспепсии. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения функциональной диспепсии у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Воспалительное заболевание кишечника.

Воспалительное заболевание кишечника (IBD) включает в себя хроническое воспаление всего пищеварительного тракта или его части. IBD в основном включает в себя язвенный колит и болезнь Крона. Оба состояния, как правило, включают в себя тяжелую диарею, боль, усталость и потерю веса. IBD может быть изнурительным и иногда приводит к опасным для жизни осложнениям. Сторонние данные показали, что ингибирование MAGL было защитным в мышинной модели IBD.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении воспалительного заболевания кишечника. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения воспалительного заболевания кишечника у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Ушиб скелетных мышц.

Ушиб скелетных мышц указывает на прямую, тупую, сжимающую силу на мышцу. Ушибы представляют собой одни из наиболее распространенных спортивных травм. Степень тяжести ушибов варьирует от простых ушибов кожи до ушибов мышц и костей и до ушибов внутренних органов. По сторонним данным ингибирование MAGL продемонстрировало противовоспалительные эффекты в модели ушиба скелетных мышц крысы.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении ушиба скелетных мышц. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения ушиба скелетных мышц у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения заболевания или нарушения у пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6, причем заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из эпилепсии/припадочного расстройства, рассеянного склероза, нейромиеелита зрительного нерва (NMO), синдрома Туретта, болезни Альцгеймера и боли в животе, связанной с синдромом раздраженного кишечника. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения эпилепсии/припадочного расстройства у пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения рассеянного склероза у пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения нейромиеелита зрительного нерва (NMO) у пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения синдрома Туретта у пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом па-

циенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения боли в животе, связанной с синдромом раздраженного кишечника, у пациента, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения острой боли, воспалительной боли, онкологической боли, боли, вызванной периферической невропатией, центральной боли, фибромиалгии, мигрени, вазоокклюзивных болезненных кризов при серповидноклеточной анемии, функциональной боли в груди, ревматоидного артрита, остеоартрита, функциональной диспепсии или спастичности или связанной с рассеянным склерозом боли, нарушения сна или дисфункции мочевого пузыря у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Синдром Туретта и хронические моторные тикозные расстройства Синдром Туретта (TS) представляет собой состояние нервно-психического развития, характеризующееся хроническими моторными и голосовыми тиками с началом до 18 лет. Тики представляют собой быстрые, повторяющиеся, бесцельные движения или вокализации. Постоянное двигательное или голосовое тикозное расстройство представляет собой два признанных синдрома, характеризующихся изолированными двигательными или голосовыми тиками, соответственно. Согласно другим аспектам условия постоянного двигательного или голосового расстройства сходны с TS. TS в основном считается заболеванием детского возраста с началом приблизительно в 5 лет. Тики, как правило, возрастают до середины подросткового возраста, а затем снижаются в позднем подростковом и раннем взрослом возрасте.

Объективное повторное исследование стойкости тиков во взрослой жизни показало, что у 90% взрослых с диагнозом "дети с TS" тики все еще были.

TS обладает высокой наследуемостью с переменной экспрессией. Мужчины чаще страдают, чем женщины, причем соотношение мужчин и женщин составляет от трех до четырех к одному. TS часто возникает вместе с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) и обсессивно-компульсивным расстройством (OCD). Воздействие TS является значительным: снижение качества жизни часто связано с безработицей, недостаточным уровнем успеваемости, повышенной тяжестью тиков, наличием сопутствующих заболеваний, таких как OCD, ADHD, тревожность и депрессия. Сторонние исследования количественной визуализации при TS показали уменьшение объема хвостатого ядра и истончение сенсомоторных кортикальных слоев у детей и взрослых. Эти наблюдения позволяют предположить, что моторные области коры и дисфункция базальных ганглиев причинно связаны с TS. Эта гипотеза подтверждается участием базальных ганглиев в выборе или подавлении двигательного поведения, включая в себя рутинное поведение или привычки. Хвостатое тело сильно иннервируется с помощью дофаминергических проекций из черной субстанции, что может быть связано с клинической полезностью дофаминергических антагонистов в снижении тяжести тика при TS. Участие эндоканнабиноидной (eCB) системы в подавлении дофаминергической передачи базальных ганглиев предлагает обоснование для манипулирования этой рецепторной системой для терапевтической цели при TS. В нескольких сторонних исследованиях описано улучшение симптомов тика при введении каннабиса или THC. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении синдрома Туретта, хронического моторного тикозного расстройства и хронического голосового тикозного расстройства. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения синдрома Туретта у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения синдрома Туретта у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения хронического моторного тикозного расстройства у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения хронического моторного тикозного расстройства у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым

вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения хронического голосового тикозного расстройства у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения хронического голосового тикозного расстройства у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) ADHD представляет собой хроническое состояние психического здоровья с невнимательностью, гиперактивностью и импульсивным поведением, которые встречаются в различных условиях и влияют на функции в академической, социальной или профессиональной деятельности. Симптомы начинаются в детстве и могут сохраняться в зрелом возрасте. По оценкам, от 8 до 11% детей школьного возраста США характеризуются наличием ADHD, а 4% взрослых США характеризуются ADHD взрослых. Диагностика может быть выполнена в соответствии с критериями в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим нарушениям, версия 5. Целевые симптомы можно отслеживать с помощью шкал оценки, специфичных для ADHD.

Взрослые с ADHD часто сообщают об улучшении симптомов при использовании каннабиса, а некоторые сообщают о предпочтении каннабиса по сравнению с их лекарственными средствами, стимулирующими ADHD. Стороннее исследование пациентов с ADHD, устойчивых к многочисленным фармакологическим способам лечения, описывает улучшение симптомов ADHD с курением каннабиса, особенно улучшение концентрации, импульсивности и сна. Другое стороннее исследование отметило улучшение внимания, связанное с вождением после перорального приема THC. Кроме того, пациенты с синдромом Туретта часто характеризуются наличием ADHD как сопутствующего заболевания.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении дефицита внимания и гиперактивности. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения дефицита внимания и гиперактивности у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Обсессивно-компульсивное расстройство (OCD).

Обсессивно-компульсивное расстройство (OCD) представляет собой хроническое состояние психического здоровья, характеризующееся повторяющимися навязчивыми мыслями, образами или побуждениями (навязчивыми идеями), которые, как правило, вызывают беспокойство или дистресс, и повторяющимися психическими или поведенческими действиями (компульсивными нарушениями), которые человек чувствует себя вынужденным выполнять. OCD, как правило, начинается в подростковом возрасте, сохраняется в течение всей жизни человека и приводит к существенным нарушениям функционирования из-за тяжелой и хронической природы заболевания. Риск заболеть в течение жизни оценивается как 2% в США. Диагностика может быть сделана в соответствии с критериями в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим нарушениям, версия 5. Целевые симптомы могут контролироваться с помощью шкал оценки, специфичных для OCD. Многочисленные свидетельства указывают на то, что кортико-стриато-таламо-кортикальные цепи связаны с патофизиологией OCD. Пациенты с OCD часто имеют диагнозы тревожного нарушения. Для лечения OCD часто рассматривается лечение, направленное на лечение беспокойства. На модели относящегося к тревожным расстройствам повторяющегося поведения грызунов идентифицировали, что как THC, так и ингибитор MAGL снижали повторяющееся поведение, но только ингибитор MAGL не демонстрировал снижения двигательного поведения. Эффекты были опосредованы рецептором CB1. Кроме того, в сторонних отчетах о случаях взрослых с рефракционно-обсессивно-компульсивным расстройством описана польза от перорального приема THC. Контролируемое исследование перорального приема THC у взрослых с синдромом Туретта, часто сопровождаемое сопутствующим OCD, выявило улучшения в обсессивно-компульсивном поведении.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении обсессивно-компульсивного расстройства. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1,

соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Трихотилломания.

Трихотилломания характеризуется повторяющимся выдергиванием волос, приводящим к выпадению волос и функциональным нарушениям. Это связанное с выдергиванием волос нарушения является довольно распространенным явлением и связано с социальными нарушениями. Было предложено совпадение с синдромом Туретта, поскольку обе диагностические группы характеризуются двигательными импульсами, которые трудно подавить. В стороннем исследовании пероральный ТНС уменьшал симптомы трихотилломании в открытом клиническом исследовании, что указывает на участие эндоканнабиноидного пути.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении трихотилломании. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения трихотилломании у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения трихотилломании у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Невралгия тройничного нерва и глоссофарингеальная невралгия.

Редкой формой хронической невропатической боли является невралгия тройничного нерва или глоссофарингеальная невралгия. Невралгия тройничного нерва (TN) или *tic douloureux* характеризуется рецидивирующими, краткими эпизодами односторонних болей при распределении одного или нескольких отделов пятого черепного (тройничного) нерва или девятого или десятого черепного (глоссофарингеального) нерва. Многие случаи вызваны сосудистой компрессией нерва, что приводит к появлению симптомов. Другими причинами могут быть инфекция (например, опоясывающий лишай), посттравматическое состояние или может быть вызвано опухолью. Повреждения демиелинизации, такие как те, которые обнаруживаются при рассеянном склерозе, могут также вызывать невралгию тройничного нерва путем установления генерации эктопических нервных импульсов в стволе мозга. TG считается одним из самых болезненных недугов человека. Сторонние данные свидетельствуют о том, что рефрактерная невралгия тройничного нерва является чувствительной к медицине на основе каннабиса.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении невралгии тройничного нерва или глоссофарингеальной невралгии. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения невралгии тройничного нерва у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения невралгии тройничного нерва у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения глоссофарингеальной невралгии у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения глоссофарингеальной невралгии у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Черепно-мозговая травма (ТБИ).

Черепно-мозговая травма (ТБИ) является основной причиной смерти в Северной Америке у людей в возрасте до 45 лет. Оставшиеся в живых могут жить со значительными нарушениями, что приводит к серьезному социально-экономическому бремени.

Патофизиология травмы головного мозга, связанного с ТБИ, разделена на две отдельные концепции первичного повреждения головного мозга и вторичного повреждения головного мозга. Острое повреждение головного мозга после черепно-мозговой травмы ТБИ возникает в результате первичного повреждения, которое является результатом воздействия внешней механической силы, приводящей к контузии, разрыву и коагулопатии.

Вторичное повреждение головного мозга следует сразу за первичным повреждением, которое опосредовано сложным каскадом молекулярных, клеточных и иммунных реакций, что приводит к нейровоспалению, эксайтотоксичности, окислительному стрессу, нарушению гомеостаза кальция, дисфункции митохондрий, повреждению нейронов и гибели нейронов. Повторные приступы легкой ТБИ встречаются у военнослужащих и на спортивных мероприятиях и могут привести к хронической травматической эн-

цефалопатии или "слабоумию". Хроническая травматическая энцефалопатия (СТЕ) клинически характеризуется нарушениями памяти, эмоциональной лабильностью, изменениями личности и может в конечном итоге прогрессировать до деменции. Патологически эти изменения характеризуются атрофией, отложениями аномальных белков, состоящих из бета-амилоида, фосфорилированного тау-белка и трансактивирующего ответа ДНК-связывающего белка 43 (TDP-43). Подобные патологические изменения могут наблюдаться спустя годы после одного эпизода ТБИ. Прерывание процесса вторичной травмы головного мозга было в центре нейропротекторного лечения для предотвращения последствий ТБИ.

В ответах на вторичное повреждение воспалительный ответ, связанный с другими процессами, вероятно, играет ключевую роль в возникновении невропатологии после ТБИ. Воспаление было признано одним из важных признаков ТБИ. Провоспалительные маркеры, такие как цитокины, интерлейкин (IL)-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF α), и хемокины, высвобождаемые из активированных астроглиальных клеток и инфильтрированных лейкоцитов в мозге и спинномозговой жидкости, значительно повышаются после ТБИ и могут коррелировать с результатом. Гистологические изменения, обнаруженные в хроническом состоянии, демонстрируют нейрофибриллярные клубки и агрегаты тау-белка. Хроническая травматическая энцефалопатия в настоящее время считается "тауопатией" с гистологическим сходством с признаками, наблюдаемыми при других дегенеративных заболеваниях с агрегатами тау-белка. Соответствующее и своевременное вмешательство во время этого критического периода после первичной травмы после ТБИ может значительно уменьшить вторичное повреждение головного мозга и в конечном итоге предотвратить возникновение СТЕ. Сторонние данные показали, что ингибирование MAGL уменьшало широко распространенное нейровоспаление на нескольких моделях AD у животных. Действие ингибитора MAGL было проверено на действующей мышинной модели повторного легкого закрытого повреждения головы. Эта модель показала ухудшение неврологической функции животных, в том числе тесты специального обучения и памяти. По другим сторонним данным, ингибитор MAGL также улучшал когнитивную функцию и уменьшал нейровоспаление, нейродегенерацию, накопление белка фосфо-тау и агрегатов TDP-43 в различных областях головного мозга.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении черепно-мозговой травмы. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения черепно-мозговой травмы у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения черепно-мозговой травмы у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Болезнь Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера (AD) часто классифицируют как вторичную тауопатию наряду с хронической травматической энцефалопатией, вызванной черепно-мозговой травмой. Патологический признак нейрофибриллярных клубков при AD состоит из гиперфосфорилированного тау-белка, который ингибирует функцию микротрубочек. Экстракты мутантного белка тау у мышей приводят к распространению патологии тау в другие области мозга. Существует несколько подходов к контролю гиперфосфорилирования тау в клинических испытаниях при AD. К ним относятся пассивная и активная иммунизация против фосфо-тау, ингибиторы тау-киназ, ингибирование O-N-ацетилглюкозаминирования и малых молекул, которые могут дезагрегировать тау-филаменты и клубки.

Сторонние данные показали ингибирование MAGL для уменьшения активации микроглии, нейродегенерации и поведенческих аномалий у этих мышей. Аналогичные преимущества ингибирования MAGL наблюдались в отдельной генетической мышинной модели AD (PS1/APP⁺).

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении связанного с болезнью Альцгеймера снижения когнитивных функций. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения связанного с болезнью Альцгеймера снижения когнитивных функций у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения связанного с болезнью Альцгеймера снижения когнитивных функций у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Первичные тауопатии.

Первичные тауопатии включают в себя прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), кортикобазальную дегенерацию и лобно-височную деменцию (FTD). Вторичные тауопатии включают в себя хроническую травматическую энцефалопатию и болезнь Альцгеймера.

Лобно-височная деменция (FTD) представляет собой клинически и невропатологически разнообразное нарушение, характеризующееся нарушениями в поведении личности и языка. У пациентов моложе 65 лет такая же распространенная причина деменции, как и болезнь Альцгеймера. Происходит дегенерация лобных и височных долей, и она относительно хорошо коррелирует с клиническим синдромом, но не с патологическим подтипом. FTD представляет собой общий термин, включающий в себя клинический спектр, включающий в себя поведенческий вариант FTD (bvFTD), затрагивающий 50% случаев, и три формы первичной прогрессирующей афазии, различающиеся по типу языковых нарушений.

Лобно-височная лобарная дегенерация (FTLD) является патологическим диагнозом, связанным с клиническим спектром. Атрофия и потеря нейронов, потеря миелина и глиоз наблюдаются в лобных и височных долях. Характерным патологическим признаком в FTLD является наличие аномальных внутринейрональных и глиальных белковых включений, состоящих из агрегатов гиперфосфорилированного белка тау или ответа на трансактивационный ответ ДНК-связывающего белка, TDP-43 или протеинопатии FUS.

Прогрессирующий надъядерный паралич (PSP) представляет собой редкий нейродегенеративный моторный синдром, который характеризуется некоторыми признаками паркинсонизма (брадикинезия, ригидность и постуральная нестабильность). PSP состоит из двигательных и когнитивных изменений. Моторные аспекты включают в себя дисфагию, ригидность, осевую дистонию, характерную походку и падения. Одной из уникальных двигательных функций является надъядерная офтальмоплегия (слабость в вертикальных сопряженных движениях глаз), которая проявляется в виде характерного внешнего вида лица с постоянным удивлением. Когнитивные изменения, сходные с таковыми у bvFTD, происходят при PSP. Патологическими признаками являются потеря нейронов и глиоз в базальных ганглиях, мозжечке, стволе мозга и, в меньшей степени, в коре головного мозга. В сторонних исследованиях у пациентов с PSP отмечается выраженная атрофия среднего мозга. Описаны многочисленные нейробиохимические аномалии, в том числе уменьшение ацетилхолиновых нейронов и уменьшение дофаминергических нейронов, выступающих в стриатум. ГАМКергические нейроны уменьшаются. Ультраструктурные изменения показывают агрегацию фосфорилированного белка тау в нейронах (шаровидные нейрофибрилярные сплетения, которые представляют собой одиночные прямые нити), олигодендроциты (спиральные тела) и астроциты (пучковидные астроциты). Эти изменения, по-видимому, повреждают нейроны, экспрессирующие несколько нейротрансмиттеров. Белок тау обнаружен на более низких уровнях в CSF. Прогрессирование заболевания происходит быстро: пациенты становятся зависимыми через 3-4 года, а смерть наступает через 6-12 лет после проявления.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении первичных тауопатий. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной дегенерации или лобно-височной деменции. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения прогрессирующего надъядерного паралича у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения прогрессирующего надъядерного паралича у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения кортикобазальной дегенерации у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения кортикобазальной дегенерации у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения лобно-височной деменции у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения лобно-височной деменции у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Инсульт.

Инсульт вызывает гибель нейронов, когда блокируется кровоснабжение части мозга. Ишемический инсульт встречается чаще, чем геморрагический инсульт, а атеросклероз является наиболее распространенной причиной локальных заболеваний в артериях, которые снабжают мозг. Как и черепно-мозговая

травма, патофизиология инсульта концептуально разделена на две области: первичную область, строго зависящую от прерванного кровоснабжения, и вторичную область мозга, подверженную риску из-за развития факторов, обусловленных умирающими нейронами, активированными глиальными и астроцитарными клетками и воспалительным клеточным притоком. Сторонние данные показали, что предварительное воздействие ингибитором MAGL защищало гипоксическое ишемическое повреждение головного мозга у новорожденных крыс. Другой моделью нейропротекции является изучение влияния токсических повреждений клеток ганглиев сетчатки в глазу. Клетки ганглиев сетчатки представляют собой нейроны, которые очень чувствительны к ишемии. Ингибиторы MAGL повышают уровень эндоканнабиноида 2-AG, который действует как агонист рецепторов CB1 и CB2. Агонисты рецептора CB1 предотвращают гибель клеток ганглиев сетчатки. Физиологическая роль каннабиноидов заключается в том, чтобы служить механизмом обратной связи избыточной нейротрансмиссии, ограничивающей возбуждающую нейротоксичность в мозге.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью в улучшении функционального результата после инсульта. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ улучшения функционального результата после инсульта у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ улучшения функционального результата после инсульта у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Боковой амиотрофический склероз.

Боковой амиотрофический склероз (ALS), также известный как болезнь Лу Герига, представляет собой быстро прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся избирательной потерей моторных нейронов в головном и спинном мозге, что приводит к полному параличу и смерти, как правило, в течение 3-5 лет с момента постановки диагноза. В то время как большинство случаев ALS носят спорадический характер, выявляется все большее число семейных форм заболевания (~10% от общего числа случаев), в том числе вызванных мутациями в генах, кодирующих супероксиддисмутазу-1 (СОД-1), TAR-ДНК-связывающий белок-43 (TDP-43) или белок FUS (слитый при саркоме), а также экспансией гексануклеотидного повтора в некодирующей области гена C9ORF72. Все еще испытывается недостаток в эффективном лечении симптомов и/или прогрессирования заболевания. На мышинной модели (G93A) SOD-1 ALS лечение экзоканнабиноидами A9-THC, каннабинолом, WIN55,212-2 или AM1241, а также увеличение количества эндогенных каннабиноидов за счет генетической абляции эндоканнабиноидного расщепляющего фермента FAAH, характеризуются значительным замедлением прогрессирования заболевания. Сторонние исследования пациентов с ALS, которые занимались самолечением с помощью каннабиса, показали облегчение симптомов, связанных с ALS, включая в себя боль, судороги, спастичность и чрезмерное слюноотечение. В рандомизированном клиническом исследовании также был показан потенциал модификации заболевания при ALS с использованием конечных точек смерти или времени до трахеостомии.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении бокового амиотрофического склероза (ALS) или связанных с ALS симптомов. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) или связанных с ALS симптомов у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) или связанных с ALS симптомов у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Болезнь Хантингтона.

Болезнь Хантингтона (HD) представляет собой генетическое фатальное прогрессирующее нейродегенеративное нарушение, характеризующееся когнитивными, психиатрическими и моторными нарушениями. HD вызван полиморфным расширением повторов CAG тринуклеотида в гене хантингтина и наследуется по аутосомно-доминантному типу. В США приблизительно у 30000 человек имеется это заболевание, а еще 200000 рискуют унаследовать его. Лекарства для облегчения симптомов при HD в настоящее время доступны, но ограничены, и никакое лечение не может предотвратить связанное с заболеванием ухудшение. Сторонние данные показали, что экзогенные каннабиноиды, такие как каннабидиол и фармакологические агонисты CB1/CB2, обеспечивают нейропротекцию на различных животных моделях HD (например, мыши R6/2, мыши с хинолиновым поражением, крысы с 3-нитропропионатным или малонатным поражением).

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении болезни Хантингтона. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения болезни Хантингтона у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения болезни Хантингтона у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Глаукома.

Глаукома представляет собой группу зрительных невропатий, характеризующихся избирательной потерей ганглиозных клеток сетчатки (RGC) и прогрессирующим повреждением зрительного нерва, приводящим к необратимой потере поля зрения и слепоте. Повышенное внутриглазное давление (IOP) является основным фактором риска повреждения зрительного нерва при глаукоме. Все одобренные в настоящее время способы лечения глаукомы работают путем модулирования IOP без непосредственного предотвращения потери RGC. Сторонние данные продемонстрировали эффекты снижения IOP системных и местных агонистов каннабиноидных рецепторов у людей, нечеловекообразных приматов и грызунов. Увеличение эндогенного каннабиоида 2-арахидоноилглицерина (2-AG) после ингибирования MAGL также показало аналогичное снижение IOP у мышей.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении глаукомы. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения глаукомы у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения глаукомы у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Атопический дерматит.

Атопический дерматит (AD), также известный как экзема, является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, связанным с дисфункцией иммунной системы организма. AD поражает до 20% детей, но может распространяться на взрослую жизнь, затрагивая до 3% взрослых. При AD кожа становится очень зудящей. Чрезмерное расчесывание приводит к покраснению, припухлости, растрескиванию, "мокнущей" прозрачной жидкости и образованию корок на коже. Функциональная эндоканнабиноидная сигнальная система присутствует в коже и обеспечивает многочисленные аспекты биологии кожи. Сторонние исследования показывают, что рецепторы CB1 и CB2 активируются при атопическом дерматите и что эндоканнабиноидная система оказывает защитное действие на моделях кожной аллергии. Кроме того, было продемонстрировано, что ингибиторы MAGL могут снижать активность MAGL и повышать уровни 2-AG в коже грызунов.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении атопического дерматита. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения атопического дерматита у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения атопического дерматита у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Зуд.

Зуд, или чесотка, является неприятным ощущением, вызывающим желание чесаться. Зуд является распространенным и неприятным симптомом многих кожных заболеваний (например, атопического дерматита), но также связан со многими системными (например, заболеваниями печени и почек), нейrogenными (например, герпетическая невралгия, хирургия, инсульт) и фармакологическими (зуд, вызванный опиоидами) причинами. Несмотря на множество причин, зуд опосредуется общим сенсорным путем в нервной системе, который, как полагают, регулируется эндоканнабиноидной системой. В сторонних исследованиях на людях местное применение сильнодействующего смешанного агониста CB1 и CB2 уменьшало зуд, вызванный гистамином. Кроме того, было показано, что антагонисты CB1 способствуют расчесыванию у грызунов, тогда как агонисты уменьшают зуд в моделях грызунов. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении зуда. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт

способ лечения зуда у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения зуда у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Болезнь Паркинсона.

Болезнь Паркинсона (PD) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое поражает базальные ганглии. Характерные двигательные симптомы PD включают в себя тремор, ригидность, брадикинезию и мышечную ригидность. Двигательные симптомы PD обусловлены преимущественно изменениями в черной субстанции, включая в себя гибель дофаминергических нейронов. Современное лечение PD, такое как заместительная терапия дофамином, служит для облегчения симптомов, но никакая модифицирующая заболевание терапия не доступна. Обнаружено, что экзогенные каннабиноиды оказывают благотворное влияние на симптомы PD. Например, в стороннем открытом наблюдательном исследовании было обнаружено, что курение каннабиса привело к значительному улучшению тремора, ригидности и брадикинезии у пациентов с тяжелой болью и тремором, связанными с PD, которые недостаточно контролировались современными лекарственными средствами против PD. Значительное улучшение боли и сна также наблюдалось после употребления каннабиса. Доклинически, экзогенные каннабиноиды и ингибиторы MAGL вызывают модифицирующие заболевание защитные эффекты в моделях паркинсонических грызунов.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении болезни Паркинсона. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения болезни Паркинсона у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения болезни Паркинсона у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Аутизм.

Расстройство аутистического спектра (ASD) представляет собой группу распространенных нарушений нервного развития, характеризующихся повторяющимся поведением и нарушениями социального взаимодействия и общения. Аутизм затрагивает приблизительно 22 миллиона человек во всем мире и приблизительно 1,5% детей в Соединенных Штатах. Симптомы сильно различаются у разных людей, но начинаются в раннем детстве и влияют на повседневную деятельность. Аутизм имеет сильную генетическую связь, и с этим нарушением связаны многочисленные гены, в том числе более 30 мутаций в генах нейролигина 1-4, которые представляют собой молекулы постсинаптической клеточной адгезии, контролирующей синаптические свойства. В сторонних данных на мышах, несущих связанные с аутизмом мутации в нейролигине-3, тоническая передача эндоканнабиноидов значительно снижена, что приводит к чрезмерной ингибирующей синаптической активности.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении аутизма. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения аутизма у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения аутизма у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Опиоидосберегающий эффект при боли.

Клиническое применение опиоидных анальгетиков для лечения боли связано с серьезными клиническими недостатками, включающими в себя запор, угнетение дыхания, зуд, устойчивость, злоупотребление и зависимость. Злоупотребление рецептурными опиоидами считается кризисом в области общественного здравоохранения. По оценкам, в Соединенных Штатах приблизительно 2,1 миллиона человек страдают нарушениями, вызванными употреблением психоактивных веществ, связанных с обезболивающими препаратами, отпускаемыми по рецепту. Одна из стратегий уменьшения отрицательных побочных эффектов опиоидов заключается в снижении дозы опиоида, необходимой для адекватного контроля боли, в сочетании с другим антиноцицептивным средством.

Ингибиторы MAGL эффективны в качестве монотерапии на множественных моделях боли, включая в себя модели острой, невропатической, воспалительной и онкологической боли. Также было показано, что ингибирование MAGL вызывает опиоидосберегающие эффекты моделей доклинической боли. В

модели невропатической боли у мышей с хроническим стенозирующим повреждением (CCI) комбинированное лечение ингибитором MAGL и опиоидным морфином приводило к синергетическому улучшению эффективности по сравнению с лечением одним из соединений в отдельности. Сочетание ингибирования MAGL и морфина не приводило к опиоидоподобному снижению моторики желудка, не вызывало каннабимиметического эффекта в анализе на дискриминацию лекарственных средств и не подвергалось устойчивости после повторного приема.

На модели формалиновой острой боли у крыс ингибирование MAGL синергетически усиливало активность опиоидного морфина. В этом исследовании дозы ингибитора MAGL и морфина, которые были неэффективны в качестве монотерапии, вызывали значительные антиноцицептивные эффекты в комбинации, предполагая, что ингибиторы MAGL обеспечивают адекватное облегчение боли у пациентов с существенно сниженной нагрузкой опиоидными лекарственными средствами. Поскольку побочные эффекты опиоидных лекарственных средств зависят от дозы, согласно некоторым вариантам осуществления этот опиоидосберегающий эффект уменьшает острые побочные эффекты, связанные с опиоидными анальгетиками, такие как запоры, головокружение, запоры, седация и сухость во рту, и уменьшает потенциал для появления негативных последствий длительного употребления опиоидов, включая в себя зависимость, абстиненцию и смерть от передозировки.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL синергически усиливают активность опиоидного анальгетика. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL уменьшают острые побочные эффекты, связанные с опиоидным анальгетиком. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ синергетического усиления активности опиоидного анальгетика у пациента, которого лечат опиоидным анальгетиком, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ синергетического усиления активности опиоидного анальгетика у пациента, которого лечат опиоидным анальгетиком, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ уменьшения острых побочных эффектов, связанных с опиоидным анальгетиком у пациента, которого лечат опиоидным анальгетиком, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ уменьшения острых побочных эффектов, связанных с опиоидным анальгетиком у пациента, которого лечат опиоидным анальгетиком, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Дистонии.

Дистонии представляют собой гетерогенную группу двигательных нарушений, концептуально повторно охарактеризованных в конце 1980-х годов посредством предполагаемого вовлечения базальных ганглиев, и клинически характеризующиеся устойчивыми или прерывистыми сокращениями мышц, вызывающими ненормальные, часто повторяющиеся движения, позы или то и другое. Дистонические движения, как правило, характеризуются повторениями, скручиваниями и могут быть дрожащими. Дистония часто инициируется или усугубляется произвольным действием и связана с активацией избыточного притока к мышцам.

Дистонии могут быть классифицированы на основании клинических характеристик (возраст в начале, расположение тела, временная структура, сосуществование других двигательных нарушений и других неврологических проявлений) и этиологических характеристик (другая патология нервной системы и тип наследования). Первичные дистонии возникают у детей, часто носят системный характер и могут сопровождаться другими клиническими признаками, такими как спастичность или энцефалопатия, и могут иметь генетическую основу. Первичные дистонии у взрослых, как правило, изолированы, связаны с практической деятельностью и встречаются чаще, чем у детей, и являются идиопатическими и не прогрессирующими. Примерами первичных изолированных дистоний являются блефароспазм, шейная дистония (кривошея) и графоспазм. Существует неудовлетворенная потребность при дистониях в пероральных лекарственных средствах, которые улучшают функцию.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе ингибиторы MAGL обладают эффективностью при лечении дистонии. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения дистонии у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе раскрыт способ лечения дистонии у нуждающегося в этом пациента, предусматри-

вающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения синдрома Дауна у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения синдрома Дауна у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ снижения внутриглазного давления в глазу (IOP) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления описан способ снижения внутриглазного давления (IOP) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 5, соединения 5 или соединения 6. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения глаукомы у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения глаукомы у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения сложного регионарного болевого синдрома у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения комплексного регионарного болевого синдрома у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения 1, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5 или соединения 6.

Согласно определенным вариантам осуществления раскрытое соединение, используемое одним или несколькими из вышеуказанных способов, представляет собой одно из описанных в настоящем документе генерических, субгенерических или специфических соединений, таких как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5, или соединение 6.

Раскрытые соединения вводят пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозировках, которые будут обеспечивать оптимальную фармацевтическую эффективность. Понятно, что доза, необходимая для применения в любом конкретном применении, будет варьировать от пациента к пациенту не только в зависимости от конкретного выбранного соединения или композиции, но также от путей введения, природы подвергаемого лечению состояния, возраста и состояния пациента, одновременного приема лекарственных средств или специальной диеты, за которыми следит пациент, и других факторов, при этом соответствующая дозировка в конечном итоге остается на усмотрение лечащего врача. Для лечения указанных выше клинических состояний и заболеваний раскрытое в настоящем документе рассматриваемое соединение вводят перорально, подкожно, местно, парентерально, путем ингаляционного спрея или ректально в составах в виде дозированных лекарственных форм, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и наполнители. Парентеральное введение предусматривает подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или способы инфузии.

Комбинированная терапия.

В настоящем документе также рассматриваются комбинированные терапии, например, для совместного введения раскрытого соединения и дополнительного активного средства, как часть конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения положительного эффекта от совместного действия этих терапевтических средств. Благоприятный эффект комбинации включает в себя, без ограничения, фармакокинетическое или фармакодинамическое взаимодействие, возникающее в результате комбинации терапевтических средств. Введение этих терапевтических средств в комбинации, как правило, осуществляется в течение определенного периода времени (как правило, недели, месяцы или годы в зависимости от выбранной комбинации). Комбинированная терапия предназначена для последовательного введения нескольких терапевтических средств, то есть когда каждое терапевтическое средство вводят в разное время, а также для введения этих терапевтических средств или по меньшей мере двух терапевтических средств, по существу, одновременным образом.

Практически одновременное введение осуществляется, например, путем введения субъекту единст-

венного состава или композиции (например, таблетки или капсулы с фиксированным соотношением каждого терапевтического средства) или в нескольких отдельных составах (например, капсулах) для каждого из терапевтических средств. Последовательное или, по существу, одновременное введение каждого терапевтического средства осуществляется любым подходящим путем, включая в себя, без ограничения, пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямую абсорбцию через ткани слизистой оболочки. Терапевтические средства вводят одним и тем же путем или различными путями. Например, первое терапевтическое средство выбранной комбинации вводят внутривенной инъекцией, тогда как другие терапевтические средства комбинации вводят перорально. Альтернативно, например, все терапевтические средства вводят перорально или все терапевтические средства вводятся внутривенно.

Комбинированная терапия также предусматривает введение терапевтических средств, как описано выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и немедикаментозной терапией. Если комбинированная терапия дополнительно предусматривает немедикаментозное лечение, немедикаментозное лечение проводится в любое подходящее время, пока достигается положительный эффект от совместного действия комбинации терапевтических средств и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях полезный эффект все еще достигается, когда немедикаментозное лечение временно прекращается от введения терапевтических средств, возможно, на несколько дней или даже недель. Компоненты комбинации вводят пациенту одновременно или последовательно. Понятно, что компоненты присутствуют в одном и том же фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, вводятся одновременно. Альтернативно, активные ингредиенты присутствуют в отдельных фармацевтических носителях, таких как обычные пероральные лекарственные формы, которые вводят либо одновременно, либо последовательно.

Например, для предполагаемого лечения боли раскрытое соединение вводят совместно с другим терапевтическим средством от боли, таким как опиоид, модулятор каннабиноидного рецептора (CB1 или CB2), ингибитор COX-2, ацетаминофен и/или нестероидное противовоспалительное средство. Дополнительные терапевтические средства, например, для лечения боли, которые вводятся совместно, включают в себя морфин, кодеин, гидроморфон, гидрокодон, оксиморфон, фентанил, трамадол и леворфанол.

Другие предполагаемые терапевтические средства для совместного введения включают в себя аспирин, напроксен, ибупрофен, сальсалат, дифлунизал, дексипрофен, фенпрофен, кетпрофен, оксaproзин, локсaproфен, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, целекоксиб, парекоксиб, римонабант и/или эторикокиб.

Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с трициклическим антидепрессантом, таким как имипрамин, амитриптилин или дезипрамин. Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с ингибитором обратного захвата серотонина-норэпинефрина, таким как дулоксетин, милнаципран, венлафаксин или кломипрамин. Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с ингибитором альфа-2-дельта, таким как габапентин или прегабалин. Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с противоэпилептическим лекарственным средством, таким как топирамат, ламотриджин, леветирацетам, вальпроат, клоназепам, окскарбазин или карбамазепин.

Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с опиоидом, таким как морфин, кодеин, оксикодон, оксиморфон, трамадол, тапентадол, метадон или фентанил.

Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с ацетаминофеном. Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят вместе с нестероидным противовоспалительным лекарственным средством, таким как ибупрофен, напроксен, целекоксиб или диклофенак. Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или соль-

сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с антагонистом дофамина, таким как галоперидол, пимозид или флуфеназин. Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с ингибитором VMAT2, который истощает дофамин, таким как тетрабеназин. Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с альфа-адренергическим агонистом, таким как клонидин или гуанфацин.

Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRI), такими как флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам или эсциталопрам.

Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно со стимулятором, таким как метилфенидат, декстроамфетамин или лиздексамфетамин. Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с антидепрессантом, таким как бупропион или атомоксетин.

Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с агонистом серотонина 1b/1d. Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с триптаном, таким как суматриптан или золмитриптан.

Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с ингибитором глутамата, таким как рилузол.

Согласно некоторым вариантам осуществления 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, такой как соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, вводят совместно с H1-антигистамином, таким как дифенгидрамин, гидроксизин, цетиризин, лоратадин или дезлоратадин.

Наборы/Изделия.

Также в настоящем документе описаны наборы и изделия для применения в описанных в настоящем документе терапевтических способах применения. Такие наборы включают в себя носитель, упаковку или контейнер, который разделен на части для приема одного или нескольких контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т.п., каждый из которых содержит один или несколько отдельных элементов, которые должны применяться в описанном в настоящем документе способе. Подходящие контейнеры включают в себя, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Согласно одному варианту осуществления контейнеры изготавливают из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Представленные в настоящем документе изделия содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для применения в упаковке фармацевтических продуктов включают в себя, например, патенты США № 5323907. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают в себя, без ограничения, блистерные упаковки, флаконы, тубики, пакеты, контейнеры и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и воздействия.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения или композиции представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которое может содержать одну или несколько единичных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Описанное в настоящем документе соединение или композицию упаковывают отдельно или упаковывают с другим соединением или другим ингредиентом или добавкой. Согласно некоторым вариантам осуществления упаковка содержит один или несколько контейнеров, заполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтических композиций. Согласно некоторым вариантам осуществления упаковка содержит металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Согласно некоторым вариантам осуществления упаковка или дозирующее устройство сопровождаются инструкциями для введения, такими как

инструкции для введения соединений или композиций для лечения новообразования. Согласно некоторым вариантам осуществления упаковка или дозатор сопровождаются уведомлением, связанным с контейнером, в форме, предписанной правительственным учреждением, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление отражает одобрение учреждением формы лекарственного средства для человека или ветеринарного назначения. Согласно некоторым вариантам осуществления таким уведомлением, например, является маркировка, одобренная Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для рецептурных лекарств, или утвержденный листок-вкладыш. Согласно некоторым вариантам осуществления готовят композиции, включающие в себя описанное в настоящем документе соединение, составленное в совместимом фармацевтическом носителе, помещают в соответствующий контейнер и маркируют для лечения указанного состояния.

Например, контейнер(ы) содержит соединение 1, соединение 2, соединение 3, соединение 4, соединение 5 или соединение 6, необязательно, в композиции или в комбинации с другим описанным в настоящем документе средством. Такие наборы необязательно включают в себя идентифицирующее описание или этикетку, или инструкции, относящиеся к его применению в описанных в настоящем документе способах.

Набор, как правило, включает в себя этикетки с перечнем содержимого и/или инструкции по применению, а также вкладыши с инструкциями по применению. Набор инструкций, как правило, также будет включен.

Согласно одному варианту осуществления этикетка находится на контейнере или связана с ним. Согласно одному варианту осуществления этикетка находится на контейнере, когда буквы, цифры или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, отлиты или вытравлены в самом контейнере; этикетка связана с контейнером, когда она находится внутри приемника или держателя, который также удерживает контейнер, например, как листок-вкладыш в упаковке. Согласно одному варианту осуществления этикетка применяется для указания того, что содержимое должно использоваться для конкретного терапевтического применения. На этикетке также даны указания по применению содержимого, например, в описанных в настоящем документе способах.

Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которое содержит одну или несколько единичных лекарственных форм, содержащих представленное в настоящем документе соединение. Упаковка, например, содержит металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Согласно одному варианту осуществления упаковка или дозирующее устройство сопровождаются инструкциями для введения. Согласно одному варианту осуществления упаковка или дозатор также сопровождаются уведомлением, связанным с контейнером, в форме, предписанной правительственным учреждением, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических лекарственных средств, причем это уведомление отражает одобрение учреждением формы лекарственного средства для человеческого или ветеринарного применения. Такое уведомление, например, является маркировкой, утвержденной Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для отпускаемых по рецепту лекарственных средств или утвержденного продукта. Согласно одному варианту осуществления композиции, содержащие соединение, представленное в настоящем документе, составленное в совместимом фармацевтическом носителе, также готовят, помещают в соответствующий контейнер и маркируют для лечения указанного состояния.

Примеры

Перечень сокращений.

Как использовано выше и во всем описании настоящего изобретения, следующие сокращения, если не указано иное, следует понимать как характеризующиеся следующими значениями:

ACN или MeCN	ацетонитрил
Bn	бензил

BOC или Boc	<i>трет</i> -бутилкарбамат
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Cy	циклогексил
DCE	дихлорэтан (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂)
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-(<i>N,N</i> -диметиламин)пиридин
DMF	диметилформамид
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMSO	диметилсульфоксид
Экв.	эквивалент(ы)
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Me	метил
MeOH	метанол
МС	масс-спектрометрия
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
RP-HPLC	обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография

I. Химический синтез.

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором они были получены от коммерческих поставщиков. Безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду использовали для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду. Выход не оптимизировали. Время реакции является приблизительным и оно не было оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле, если не указано иное.

Пример 1. Получение соединения 1 (формы 1) [[свободное основание]].

Препарат соединения 1 раскрыт в публикации международной заявки WO 2013/103973, содержание которой полностью включено в качестве ссылки.

Пример 2. Получение соединения 2 (формы 1) [[моно-HCl]].

К соединению 1 (20,0 г) в 9 об./мас. трет-бутилметилового эфира добавляли конц. HCl (1,06 экв.) при температуре 35°C. Суспензию охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество собирали фильтрованием и промывали трет-бутилметиловым эфиром. Твердое вещество сушили, получая соединение 2 (19,3 г, 90%).

Пример 3. Получение соединения 3 (формы 1) [[бис-HCl]].

Соединение 3 получали способом, аналогичным описанному для соединения 2 в примере 2, за исключением того, что в процедуре использовали 5 эквивалентов HCl.

II. Характеристика соединений.

Пример 1. Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD).

Анализ XRPD проводили на рентгеновском дифрактометре PANalytical X'pert pro, сканируя образцы между 3 и 35° 2θ. Материал осторожно спрессовывали в многолуночный планшет с полимерной пленкой Kapton или Mylar для поддержки образца. Многолуночный планшет затем загружали в дифрактометр PANalytical, работающий в режиме передачи, и анализировали, используя следующие экспериментальные условия:

Источник необработанных данных	Измерение XRD (*.XRDML)
Ось сканирования	Gonio
Начальное положение [$^{\circ}2\theta$]	3,0066
Конечное положение [$^{\circ}2\theta$]	34,9866
Размер шага [$^{\circ}2\theta$]	0,0130
Время шага сканирования [с]	18,8700
Тип сканирования	Непрерывный
Режим PSD	Сканирование
Длина PSD [$^{\circ}2\theta$]	3,35
Смещение [$^{\circ}2\theta$]	0,0000
Тип щели расходимости	Фиксированный
Размер щели расходимости [$^{\circ}$]	1,0000
Температура измерения [$^{\circ}\text{C}$]	25,00
Материал анода	Cu
К-альфа1 [$\text{\AA}$]	1,54060
К-альфа2 [$\text{\AA}$]	1,54443
К-бета [$\text{\AA}$]	1,39225
Соотношение K-A2/K-A1	0,50000
Настройки генератора	40 мА, 40 кВ
Радиус гониометра [мм]	240,00
Фокус распрд.-щель расход. [мм]	91,00
Монохроматор падающего луча	Нет
Спин	Нет

Анализ XRPD (фиг. 1) формы 1 соединения 1 показал, что свободное основание является кристаллическим.

Анализ XRPD (фиг. 9) формы 1 соединения 2 показал, что эта форма моногидрохлорида является кристаллической.

Анализ XRPD (фиг. 28) формы 2 соединения 2 показал, что эта форма моногидрохлорида является кристаллической.

Анализ XRPD (фиг. 17) формы 1 соединения 3 показал, что эта форма бисгидрохлорида является кристаллической.

Анализ XRPD (фиг. 30) формы 1 соединения 4 показал, что эта форма безилата является кристаллической.

Анализ XRPD (фиг. 31) формы 2 соединения 4 показал, что эта форма безилата является кристаллической.

Анализ XRPD (фиг. 38) формы 1 соединения 5 показал, что эта форма мезилата является кристаллической.

Анализ XRPD (фиг. 42) формы 1 соединения 6 показал, что эта форма фумарата является кристаллической.

Анализ XRPD (фиг. 46) формы 2 соединения 6 показал, что эта форма фумарата является кристаллической.

Анализ XRPD (фиг. 49) формы 3 соединения 6 показал, что эта форма фумарата является кристаллической.

Пример 2. Поляризационная оптическая микроскопия (PLM).

Наличие кристалличности (двойного лучепреломления) определяли с использованием поляризационного микроскопа Olympus BX50, снабженного камерой Motic и программного обеспечения для захвата изображений (Motic Images Plus 2.0). Все изображения записывали с использованием 20-кратного объектива, если не указано иное. PLM-анализ формы 1 соединения 1 показал двойное лучепреломление частиц пластинчатой морфологии.

PLM-анализ формы 1 соединения 2 показал двойное лучепреломление частиц игольчатой/плосковытянутой морфологии.

PLM-анализ формы 2 соединения 2 показал двойное лучепреломление частиц пластинчатой морфологии.

PLM-анализ формы 1 соединения 3 показал двойное лучепреломление частиц палочковидной морфологии.

PLM-анализ формы 1 соединения 6 показал двойное лучепреломление частиц пластинчатой морфологии.

PLM-анализ формы 2 соединения 6 показал двойное лучепреломление частиц пластинчатой морфологии.

PLM-анализ формы 3 соединения 6 показал двойное лучепреломление частиц пластинчатой морфологии.

Пример 3. Термогравиметрический анализ (ТГА).

Приблизительно 5 мг материала взвешивали в открытом алюминиевом тигле и загружали в одновременный термогравиметрический/дифференциальный термический анализатор (ТГ/ДТА) и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали со скоростью 10°C/мин от температуры 25 до 300°C или от температуры 20 до 300°C, в течение которых регистрировали изменение массы образца вместе с какими-либо дифференциальными термическими событиями (ДТА). Азот использовали в качестве продувочного газа при скорости потока 100 или 300 мл/мин. ТГА (фиг. 2) формы 1 соединения 1 показал очень небольшую потерю массы от 0,1% до приблизительно 140°C до разложения. Посредством ДТА показана одна эндотермичность с начальной температурой приблизительно 81,4°C.

ТГ/ДТА (фиг. 10) формы 1 соединения 2 показал небольшую потерю массы, составляющую 0,3%, вероятно, вследствие потери остаточного растворителя (воды), за которой следовала потеря 8,3% до разложения. Посредством ДТА показана широкая эндотермичность с началом приблизительно при температуре 159,4°C. Начало соответствовало полученным данным ДСК в примере 4.

ТГА (фиг. 18) формы 1 соединения 3 показал потерю 1,2% (вероятно, остаточный растворитель/вода) с последующей потерей 8,2%, связанной с первым эндотермическим эффектом. Посредством ДТА показана широкая эндотермичность, с началом приблизительно при температуре 89,3°C и последующий эндотермический процесс с началом приблизительно при температуре 171,9°C. 3,2% потребуются для моногидрата и 6,0% для потери HCl.

ТГ/ДТА (фиг. 44) формы 1 соединения 6 показали резкую эндотермичность с началом при температуре 128,1°C и пиком при температуре 133,4°C.

ТГ/ДТА (фиг. 48) формы 2 соединения 6 показал широкое тепловое событие с началом приблизительно при температуре 75°C, что соответствует потере массы 8,1%.

ТГ/ДТА (фиг. 51) формы 3 соединения 6 показал широкое тепловое событие с началом при температуре 106°C, которое соответствует потере массы 6,5%.

Тепловое событие наблюдается при температуре приблизительно 200°C, что соответствует сублимации твердого вещества, приводящему к полной потере массы.

Пример 4. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК).

Приблизительно 5 мг материала взвешивали в алюминиевом тигле ДСК и герметично закрывали герметизированной алюминиевой крышкой. Затем емкость для образцов загружали в Seiko DSC6200 (оборудованный охладителем), охлаждали и выдерживали при температуре 25°C. Как только был получен стабильный отклик теплового потока, образец и эталон нагревали до температуры 160 или 175°C, или 200°C, или 205°C, или 215°C, или 220°C при скорости сканирования 10°C/мин, и контролировали полученный в результате отклик теплового потока.

Для соединения 1 образец анализировали в течение 1,5 циклов. В качестве продувочного газа использовали азот со скоростью потока 50 мл/мин. Анализ ДСК (фиг. 3) формы 1 соединения 1 показал резкую эндотермичность с начальной температурой 80,3°C.

Анализ ДСК (фиг. 11) формы 1 соединения 2 показал резкую эндотермичность с начальной температурой 181,6°C, за которой следовал пик при температуре 192,6°C. Это происходило при более высокой температуре, чем при ДТА, и могло быть связано с различными препаратами: анализ ДСК проводили в закрытом тигле с точечным отверстием (негерметично), тогда как ТГ/ДТА проводили в среде открытого тигля.

Материал из соединения 2 (формы 1) также нагревали до температуры 140°C и давали ему остыть. Материал анализировали посредством XRPD (фиг. 12), чтобы определить любое изменение формы, которое может соответствовать твердофазному переходу. Материал, как было показано, остался без изменений.

Анализ ДСК (фиг. 19) формы 1 соединения 3 показал эндотермичность с началом при температуре 154,3°C. Полученные данные показывают значения 168,23 и 170,69°C. Более высокие события в анализе ДСК могут отражать различные препараты: анализ ДСК проводили в закрытом тигле с точечным отверстием (негерметично), в то время как ТГА проводили в открытом тигле.

Анализ ДСК (фиг. 45) формы 1 соединения 6 показал эндотермичность с началом при температуре 126,4°C. Анализ ДСК проводили в закрытом тигле с точечным отверстием (негерметично), в то время как ТГА проводили в открытом тигле.

Анализ ДСК (фиг. 52) формы 3 соединения 6 показал эндотермичность с началом при температуре 106,9°C. Анализ ДСК проводили в закрытом тигле с точечным отверстием (негерметично), в то время как ТГА проводили в открытом тигле.

Пример 5. Гравиметрическая сорбция паров (GVS).

Приблизительно 10 мг образца помещали в сетчатый тигель сорбционных весов и загружали в весы анализатора сорбции влаги IGASorp от Hiden Analytical. Образец подвергали профилю линейного изменения с относительной влажностью 40-90% (относительная влажность) с шагом 10%, поддерживая образец на каждой стадии до тех пор, пока не была достигнута стабильная масса (завершение шага 98%). После завершения цикла сорбции образец сушили с использованием той же процедуры до 0% относительной влажности и, наконец, возвращали к исходной точке 40% относительной влажности. Изменение массы во время циклов сорбции/десорбции наносили на график, обеспечивая возможность определить гигроскопическую природу образца.

Анализ GVS (фиг. 4) формы 1 соединения 1 показал, что свободное основание является очень негигроскопичным с поглощением <0,07% массы при относительной влажности 90%. Анализ посредством XRPD после GVS (фиг. 5) показал, что материал остается неизменным, что указывает на высокую устойчивость этой формы к экстремальным влажностям.

Анализ GVS (фиг. 13) формы 1 соединения 2 показал, что материал является очень негигроскопичным с поглощением <0,1% при относительной влажности 90%. Анализ посредством XRPD после GVS (фиг. 14) показал, что материал остается неизменным, что указывает на высокую устойчивость этой формы к экстремальным влажностям.

Анализ GVS (фиг. 20) формы 1 соединения 3 показал, что материал является слегка гигроскопичным с поглощением 1,4% при относительной влажности 90%. Большой шаг между 0-10% относительной влажности говорит о том, что материал мог быть гидратирован. Анализ посредством XRPD после GVS (фиг. 21) показал, что материал остается неизменным.

Анализ GVS (фиг. 53) формы 1 соединения 6 показал, что материал является негигроскопичным с поглощением 0,11% при относительной влажности 90%. Анализ посредством XRPD после GVS (фиг. 55) показал, что материал остается неизменным.

Анализ GVS (фиг. 54) формы 3 Соединения 6 показал, что материал является негигроскопичным с поглощением 0,08% при относительной влажности 90%. Анализ посредством XRPD после GVS показал незначительные изменения, указывая на то, что кристаллическая форма могла измениться во время эксперимента GVS. Когда форму 3 подвергали воздействию высокой влажности в течение 1 недели, она превращалась в форму 1 соединения 6.

Пример 6. Динамическая сорбция паров (PVS).

Приблизительно 10 мг образца помещали в сетчатый тигель сорбционных весов и загружали в динамические весы анализатора сорбции паров DVS-1 с помощью Surface Measurement Systems. Образец подвергали профилю линейного изменения с относительной влажностью 40-90% (относительная влажность) с шагом 10%, поддерживая образец на каждой стадии до тех пор, пока не была достигнута стабильная масса (завершение шага 99,5%). После завершения цикла сорбции образец сушили с использованием той же процедуры до 0% относительной влажности, а затем второй цикл сорбции снова до 40% относительной влажности. Изменения массы во время циклов сорбции/десорбции наносили на график, позволяя определить гигроскопическую природу образца. Затем проводили анализ XRPD любого оставшегося твердого вещества.

Пример 7. Кулонометрическое титрование по способу Карла Фишера (KF).

Приблизительно 10-15 мг твердого материала точно взвешивали во флакон. Затем твердое вещество вручную вводили в ячейку для титрования компактного титратора Mettler Toledo C30. Флакон взвешивали после добавления твердого вещества и массу добавленного твердого вещества вводили в прибор. Титрование начинали, когда образец полностью растворялся в ячейке. Содержание воды рассчитывалось прибором автоматически в процентах, и данные распечатывали.

KF-анализ формы 1 соединения 2, который проводили для сравнения с формой 3, рассчитал 1,4% воды. Для моногидрата потребуется 3,1%. До приблизительно 0,5% может быть связано с введением образца в ячейку. Это расчетное значение выше, чем ожидалось из анализа ТГ/ДТА и GVS, хотя нет никаких предположений о решетке связанной воды.

Анализ KF формы 1 соединения 3 рассчитал 3,2% воды. Для моногидрата требуется 3,1%.

Пример 8. Инфракрасная спектроскопия (ИК).

Инфракрасную спектроскопию проводили на спектрометре Bruker ALPHA P. Достаточное количество материала помещали в центр планшета спектрометра, и спектры получали с использованием следующих параметров:

Разрешение:	4 см ⁻¹
Время сканирования фона	16 сканов
Время сканирования образца	16 сканов
Сбор данных	от 4000 до 400 см ⁻¹
Полученный в результате спектр	Пропускание

ИК-анализ соединения 1 показан на фиг. 6.

Пример 9. ^1H -ядерный магнитный резонанс (^1H -ЯМР).

Эксперименты по ^1H -ЯМР проводили на Bruker AVA500 (частота: 500 МГц).

Эксперименты проводили в дейтерированном DMSO, и каждый образец готовили в концентрации приблизительно 10 мМ.

Спектр ^1H -ЯМР соединения 1 показан на фиг. 7. Чистота показана в примере 10. ИК-анализ показан в примере 8. Дополнительная характеристика с помощью XRPD, PLM, ТГ/ДТА, ДСК и GVS в примерах 1-5 показывает, что этот образец представляет собой форму 1 соединения 1.

Спектр ^1H -ЯМР соединения 2 показан на фиг. 15. Чистота показана в примере 10. Дополнительная характеристика с помощью XRPD, PLM, ТГ/ДТА, ДСК, GVS, KF и IC в примерах 1-5, 7 и 11 показывает, что этот образец представляет собой форму 1 соединения 2.

Спектр ^1H -ЯМР Соединения 3 показан на фиг. 22. Чистота показана в примере 10. Дополнительная характеристика с помощью XRPD, PLM, ТГ/ДТА, ДСК, GVS, KF и IC в примерах 1-5, 7 и 11 показывает, что этот образец представляет собой форму 1 соединения 3.

Спектр ^1H -ЯМР соединения 6 показан на фиг. 56. Чистота показана в примере 10. Дополнительная характеристика с помощью XRPD, PLM, ТГ/ДТА, ДСК и GVS в примерах 1-5 показывает, что этот образец представляет собой форму 1 соединения 6.

Пример 10. Обнаружение высокоэффективной жидкостной хроматографией в ультрафиолетовом диапазоне (ВЭЖХ-УФ).

ВЭЖХ-УФ проводили с использованием следующих параметров:

Прибор	ВЭЖХ - Agilent 1100 с УФ-детектором
Колонка	Waters XBridge C18 3,5 мкм 150 × 4,6 мм
Температура колонки	40°C
УФ длина волны	265 нм
Объем впрыска	25 мкл
Скорость потока	1,0 мл/мин

Подвижная фаза А	Водный ацетат аммония 10 мМ рН 8,5
Подвижная фаза В	Ацетонитрил

Градиентная программа.

Время (минуты)	Растворитель В [%]
0	60
1	60
30	90
38	90
39	60
45	60

Чистота ВЭЖХ соединения 1 была измерена как >99,9% (см. фиг. 8). Чистота ВЭЖХ соединения 2 была измерена как >99,9% (см. фиг. 16). Чистота ВЭЖХ соединения 3 была измерена как >99,8% (см. фиг. 23). Чистота ВЭЖХ соединения 6 была измерена как >99,9% (см. фиг. 57).

Пример 11. Ионная хроматография (IC).

Ионную хроматографию проводили с использованием следующих параметров:

Колонка:	Dionex IonPac AS14A-5 мкм, 3×150 мм
Защитная колонка:	Dionex IonPac AG14A-5 мкм, 3×30 мм
Подвижная фаза:	8 мМ Na ₂ CO ₃ /1 мМ NaHCO ₃
Скорость потока:	0,5 мл/мин
Продолжительность:	15 минут
Поддавление детектора:	50 мА, регенератор воды при необходимости
Температура колонки:	30°C
Объем впрыска:	25 мкл

Посредством анализа IC соединения 2 (приготовление образца с использованием воды:2-пропанола (20% растворитель)) было рассчитано 5,9% мас./мас. HCl, что соответствует 0,86 моль. HCl:свободное основание. Посредством повторного анализа (приготовление образца с использованием воды:метанола (50% растворитель)) было рассчитано 6,4% мас./мас. HCl, что соответствует 0,95 моль HCl:свободное основание. Приготовление с метанолом привело к улучшению согласованных результатов (2 впрыска для каждого образца).

Посредством первоначального анализа IC соединения 3 (приготовление образца с использованием

воды:2-пропанола (20% растворитель)) было рассчитано 11,2% мас./мас. HCl, что соответствует 1,95 моль. HCl:свободное основание. Посредством первоначального анализа приготовления образца с использованием воды:метанола (50% растворитель) было рассчитано 11,1% мас./мас. HCl, что соответствует 1,94 моль. HCl:свободное основание.

Пример 12. Скрининг растворимости в растворителе для соединения 1.

Приблизительно 100 мг свободного основания растворяли в 1,1 мл дихлорметана и концентрировали в вакууме с получением прозрачной смолы, которая при стоянии превращалась в белое статическое твердое вещество. Образец анализировали способом XRPD для подтверждения кристалличности. Также проводили анализ PLM, так как предпочтительная ориентация наблюдалась с помощью XRPD.

Приблизительно 100 мг свободного основания растворяли в 1 мл ацетона и концентрировали в вакууме с получением прозрачной смолы, которая превращалась в белое твердое вещество при царапании шпателем. Образец анализировали способом XRPD для подтверждения кристалличности. Также проводили анализ PLM, так как предпочтительная ориентация наблюдалась с помощью XRPD.

Приблизительно 200 мг свободного основания измельчали в шаровой мельнице при 50 Гц в течение 6 ч, и было обнаружено, что полученное твердое вещество является статическим.

Приблизительно 100 мг свободного основания растворяли в 1 мл ацетона и 1 мл DCM. Оба раствора фильтровали через шприц для удаления любых "центров кристаллизации" и давали испариться при температуре окружающей среды в новых флаконах. Было обнаружено, что соединение 1, которое концентрировалось в вакууме как из DCM, так и из ацетона, оставалось в форме 1. Кроме того, было обнаружено, что как эксперименты по испарению из DCM и ацетона, так и эксперименты с 6-часовым помолом возвращают кристаллический материал формы 1.

Поскольку попытки получить аморфное соединение 1 были безуспешными, кристаллический материал формы 1 использовали в скрининге растворимости в растворителе.

Приблизительно 10 мг кристаллического соединения 1 помещали в 32 флакона и 5 аликвот по объему соответствующих систем растворителей добавляли в соответствующий флакон. Между каждым добавлением смесь проверяли на растворение и, если растворение не было очевидным, смесь нагревали до температуры приблизительно 40°C и проверяли еще раз. Эту процедуру продолжали до тех пор, пока не наблюдалось растворение или пока не было добавлено 100 объемов растворителя. После добавления 100 объемов дополнительные 100 объемов добавляли к образцам, которые не растворились, чтобы получить в общей сложности 200 объемов. Если 200 объемов добавляли без растворения, рассчитывали растворимость, чтобы она была ниже этой точки (<5 мг/мл). Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты скрининга растворимости для соединения 1

Растворитель	Приблизительная растворимость (мг/мл)
Ацетон	>202
Ацетон:вода (50%)	>202*
Ацетонитрил	>196
Анизол	>200
Дихлорметан	>198
Диизопропиловый эфир	>208
Диметилацетамид	>204
Диметилформамид	>204
Диметилсульфоксид	50
1,4-Диоксан	>206
Этанол	67
Этилацетат	>198
Изопропилацетат	>198
Метанол	72
Метанол:вода (50%)	<5
Метилэтилкетон	>202
Метилизобутилкетон	>196
N-метил-2-пирролидон	>198

2-Пропанол	69**
2-Пропанол:вода (50%)	<5
<i>трет</i> -Бутилметилловый эфир	>196
Тетрагидрофуран	>198
Толуол	>202
Вода	<5
1-Бутанол	39
2-Этоксиэтанол	103
2-Метилтетрагидрофуран	>200
Бензонитрил	>214
Хлорбензол	69
Гептан	49
Гексан	49
<i>трет</i> -Амиловый спирт	69

* осажженный через приблизительно 30 мин;

** осажженный через приблизительно 2 дня.

Было обнаружено, что кристаллическое соединение 1 полностью растворяется (>5 мг/мл) в 29 из 32 систем растворителей. В частности, высокая растворимость (>196 мг/мл) наблюдалась в 19 из 32 исследованных систем растворителей, умеренная растворимость (>39 мг/мл) в 10 из 32 исследованных систем растворителей и плохая растворимость (<5 мг/мл) в 3 из 32 исследованных систем растворителей. Было обнаружено, что образец ацетон:вода (50%) выпадал в осадок приблизительно через 30 мин. Было обнаружено, что образец 2-пропанола выпадал в осадок приблизительно через 2 дня.

Анализ XRPD проводили на всех образцах; растворимым образцам давали испариться. Эти анализы XRPD показали наблюдение формы 1 соединения 1 во всех образцах. Образцы из диметилформамида, этанола, метанола, 1-бутанола, 2-этоксиэтанола и гептана, которые проявляли предпочтительную ориентацию, дополнительно анализировали с помощью PLM.

Пример 13. Первичный скрининг полиморфных модификаций соединения 1.

Следующие эксперименты проводили в 24 растворителях (ацетон, 50:50 ацетон/вода, ацетонитрил, анизол, диизопропиловый эфир, диметилформамид, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, метанол, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, N-метил-2-пирролидон, 2-пропанол, трет-бутилметилловый эфир, тетрагидрофуран, толуол, 1-бутанол, 2-этоксиэтанол, бензонитрил, хлорбензол, гептан, гексан и трет-амиловый спирт).

А. Эксперименты на стойкость к термоциклированию.

Результаты, полученные в экспериментах по приближению растворимости, использовали для приготовления суспензий для термоциклирования. Суспензии подвергали термоциклированию при температуре 40°C в циклах по 4 ч в течение 48 ч (суспензии выдерживали при температуре 40°C в течение 4 ч с последующим выдерживанием при температуре окружающей среды в течение 4 ч, скорости охлаждения/нагрева после выдерживания в течение периодов 4 ч были приблизительно 1°C/мин). После термоциклирования большинство образцов хранили в морозильной камере для получения твердых веществ.

В. Эксперименты на стойкость при быстром охлаждении.

Эксперименты на стойкость при быстром охлаждении проводили путем помещения отфильтрованных насыщенных растворов материала в каждую из 24 выбранных систем растворителей в среды с температурой 2 и -18°C. Любой твердый материал затем извлекали и давали высохнуть в условиях окружающей среды перед анализом.

С. Повторная подготовка к быстрому охлаждению с метанолом (-18°C).

Образец для быстрого охлаждения с метанолом при температуре -18°C готовили повторно, чтобы определить, воспроизводимы ли дополнительные пики, которые наблюдались в исходном образце.

Суспензию соединения 1 готовили в 200 мкл метанола, фильтровали шприцем и хранили в морозильной камере. В течение приблизительно 2 ч образовалось твердое вещество, которое анализировали способом XRPD.

Д. Эксперименты по добавлению антирастворителя.

Эксперименты по добавлению антирастворителя проводили при температуре окружающей среды (приблизительно 22°C) путем добавления выбранного антирастворителя к отфильтрованным насыщенным растворам материала.

Антирастворитель добавляли в каждую из 24 выбранных систем растворителей, чтобы получить смеси растворитель:антирастворитель 50:50, и хранили в холодильнике для ускорения осаждения. Деионизированную воду использовали в качестве антирастворителя для всех образцов. Еще одну аликвоту антирастворителя добавляли к образцам, которые не осаждались.

Е. Эксперименты по выпариванию.

Эксперименты по выпариванию проводили, позволяя растворителям из отфильтрованных насыщенных растворов в каждой из 24 систем растворителей испаряться при условиях окружающей среды в открытых флаконах. Любой полученный твердый материал затем извлекали и анализировали после того, как образец испарился досуха.

Образцы из этих экспериментов анализировали способом XRPD. Результаты по термоциклированию соответствовали образцам растворимости в примере 9. Форму 1 получали во всех экспериментах, которые характеризовались достаточным количеством твердого вещества для анализа, предполагая мономорфную систему.

Образцы, которые демонстрировали предпочтительную ориентацию, анализировали с помощью PLM, и они демонстрировали пластиноподобную морфологию, как это наблюдалось для исходного материала соединения 1 (см. пример 2).

Пример 14. Скрининг растворимости в растворителе для соединения 2.

Приблизительно 100 мг соли HCl (форма 1, соединение 2) подвергали измельчению в шаровой мельнице при 50 Гц и анализировали с помощью XRPD через 15 и 30 мин, чтобы проверить, насколько легко может быть получен аморфный материал. Через 15 мин измельчения соль HCl (100 мг) была плохо кристаллической; однако через 30 мин измельчения было обнаружено, что соль HCl является аморфной. Приблизительно 500 мг соли HCl (форма 1, соединение 2) подвергали измельчению в шаровой мельнице при 50 Гц и анализировали с помощью XRPD каждые 30 мин до 3,5 ч. Через 3 ч измельчения соль HCl (500 мг) проявляла минимальную кристалличность; однако через 3,5 ч соль HCl оказалась аморфной. Приблизительно 10 мг аморфной соли HCl (из партии 500 мг) помещали в каждый из 28 флаконов и в соответствующий флакон добавляли 5 аликвот по объему соответствующих систем растворителей. Между каждым добавлением смесь проверяли на растворение и, если растворение не было очевидным, смесь нагревали до температуры приблизительно 40°C и проверяли еще раз. Эту процедуру продолжали до тех пор, пока не наблюдалось растворение или не было добавлено 100 объемов растворителя. Затем к образцам, которые не растворились, добавили еще 100 объемов. Если без растворения материала было добавлено 200 объемов растворителя, растворимость рассчитывали как наблюдаемую ниже этой точки. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты скрининга растворимости для соединения 2

Растворитель	Приблизительная растворимость (мг/мл)
Ацетон	40
Ацетон:вода (50%)	<5*
Ацетонитрил	40
Анизол	<5*
Дихлорметан	70**
Диизопропиловый эфир	<5
Диметилацетамид	99
Диметилформамид	99
Диметилсульфоксид	66
1,4-Диоксан	5
Этанол	33
Этилацетат	5
Изопропилацетат	<5
Метанол	101
Метанол:вода (50%)	<5
Метилэтилкетон	28
Метилизобутилкетон	<5*
N-метил-2-пирролидон	101
2-Пропанол	5
2-Пропанол:вода (50%)	<5*
трет-Бутилметиловый эфир	<5
Тетрагидрофуран	25**
Толуол	<5
Вода	<5
1-Бутанол	<5
2-Этоксизтанол	49**
2-Метилтетрагидрофуран	<5
трет-Амиловый спирт	<5

* частичное растворение;

** осажженный в течение ночи.

Было обнаружено, что аморфное соединение 2 полностью растворяется (>5 мг/мл) в 15 из 28 систем растворителей. Наблюдалось, что образец ацетон:вода (50%) выпадал в осадок приблизительно через 2 ч, растворение первоначально наблюдалось при 18 мг/мл. Обнаружено, что образцы дихлорметана, тетрагидрофурана и 2-этоксизтанола осаждались в течение ночи.

Растворенным образцам давали испариться (кроме растворителей DMA, DMF, DMSO и NMP). Анализ XRPD проводили на всех оставшихся образцах, в которых были получены твердые вещества. Из этих образцов твердое вещество из 14 систем растворителей (ацетон, анизол, дихлорметан, диизопропиловый эфир, этанол, изопропилацетат, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, трет-бутилметиловый эфир, тетрагидрофуран, толуол, 2-этоксизтанол, 2-метилтетрагидрофуран и трет-амиловый спирт) представляло

собой ранее ненаблюдаемую форму, форму 2 соединения 2, а твердое вещество из 3 систем растворителей (1,4-диоксан, этилацетат и 2-пропанол) представляло собой форму 1 соединения 2. Пять систем растворителей (1:1::ацетон:вода, 1:1::метанол:вода, 1:1::2-пропанол:вода, вода и 1-бутанол) не давали либо твердого материала, либо свободного основания (соединение 1). Две системы растворителей (ацетонитрил и метанол) давали смесь форм 1 и 2 соединения 2 (фиг. 24А-24D).

Пример 15. Первичный скрининг полиморфных модификаций соединения 2.

I. Исследование полиморфизма с помощью реактивной кристаллизации Восемь систем растворителей (ацетон, дихлорметан, этанол, этилацетат, метанол, 2-пропанол, трет-бутилметилловый эфир и тетрагидрофуран) были выбраны для реакционной кристаллизации. Приблизительно 50 мг свободного основания растворяли в 250-150 мкл растворителя. Добавляли один эквивалент HCl из исходного раствора (200 мкл) в соответствующем растворителе. Добавление кислоты проводили при температуре 40°C при перемешивании, затем раствору давали остыть. При добавлении кислоты образец трет-бутилметилового эфира был единственным образцом, где наблюдалось прямое осаждение. Однако осадок повторно растворяли, а затем повторно осаждали при охлаждении до температуры окружающей среды. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение приблизительно 20 ч образец 2-пропанола характеризовался наличием очень небольшого количества осадка. Затем ко всем образцам добавляли гептан, кроме t-BME, получая смеси растворитель:антирастворитель 50:50. Полученный образец метанола не смешивали с гептаном. Осадок наблюдали в образцах ацетона, этилацетата, 2-пропанола и THF. Осадок получали из смесей DCM/гептан и этанол/гептан после хранения в холодильнике в течение приблизительно 5 дней. Образцы анализировали способом XRPD. Ацетон, этанол и трет-бутилметилловый эфир давали форму 2 соединения 2. Твердые вещества из дихлорметана давали слабые данные для формы 2 соединения 2. Этилацетат и тетрагидрофуран давали Форму 1 соединения 2. 2-Пропанол давал смесь форм 1 и 2, и метанол не давал твердых веществ (фиг. 25).

ТГ/ДТА формы 2 из трет-бутилметилового эфира показал, что материал отличается от формы 1 и представляет собой безводную форму. ТГА показал постепенную потерю 0,3% с самого начала с последующим началом деградации. Посредством ДТА показана небольшая эндотермичность с началом приблизительно при температуре 78,8°C, эндотермичность с началом приблизительно при температуре 163,7°C и эндотермичность с пиком приблизительно при температуре 199,5°C (фиг. 26). Анализ ДСК формы 2 из этанола показал эндотермичность с начальной температурой 200,4°C (фиг. 27).

Анализ KF рассчитал 1,6% воды для формы 2 из ацетона. Это значение выше, чем ожидалось от термического анализа. Любая присутствующая вода должна быть не связана с решеткой.

Посредством анализа ИС формы 2 из трет-бутилметилового эфира (пробоподготовка с использованием воды:метанол (50% растворитель)) было рассчитано 6,0% мас./мас. HCl, что соответствует 0,89 моль. HCl:свободное основание.

II. Использование аморфной соли HCl для скрининга полиморфных модификаций посредством кристаллизации соли HCl.

Приблизительно 1 г соли HCl (соединение 2) измельчали в шаровой мельнице при 50 Гц и анализировали с помощью XRPD каждый час в течение 5 ч. Было обнаружено, что соль HCl (1 г) является преимущественно аморфной через 5 ч измельчения, и было показано, что кристалличность лишь незначительно снижается в течение 4-5 ч измельчения.

Использовали двадцать четыре системы растворителей для этого скрининга полиморфных модификаций. Вода и водные смеси были исключены из-за диссоциации, наблюдаемой при оценке растворимости.

A. Эксперименты на стойкость к термоциклированию.

Результаты, полученные в экспериментах по приближению растворимости, использовали для приготовления суспензий для термоциклирования. Суспензии подвергали термоциклированию при температуре 40°C в циклах по 4 ч в течение 24 ч (суспензии выдерживали при температуре 40°C в течение 4 ч с последующим выдерживанием при температуре окружающей среды в течение 4 ч, скорости охлаждения/нагрева после выдерживания в течение периодов 4 ч были приблизительно 1°C/мин).

B. Эксперименты на стойкость при быстром охлаждении.

Эксперименты на стойкость при быстром охлаждении проводили путем помещения отфильтрованных насыщенных растворов материала в каждую из 24 выбранных систем растворителей в среды с температурой 2 и -18°C. Любой твердый материал затем извлекали и давали высохнуть в условиях окружающей среды перед анализом.

C. Эксперименты по добавлению антирастворителя.

Эксперименты по добавлению антирастворителя проводили при температуре окружающей среды (приблизительно 22°C) путем добавления выбранного антирастворителя к насыщенным отфильтрованным растворам материала, в каждую из 24 выбранных систем растворителей, чтобы получить смеси растворитель:антирастворитель 50:50. Эти образцы хранили в холодильнике для ускорения осаждения. t-BME использовали в качестве антирастворителя для всех образцов, кроме образцов DMSO и t-BME, где использовали толуол. Еще одну аликвоту антирастворителя добавляли к образцам, которые не выпадали в осадок.

Е. Эксперименты по выпариванию.

Эксперименты по выпариванию проводили, позволяя растворителям из отфильтрованных насыщенных растворов в каждой из 24 систем растворителей испаряться в условиях окружающей среды в открытых флаконах. Любой полученный твердый материал затем извлекали и анализировали после того, как образец испарился досуха. Приблизительно через 17 дней при комнатной температуре образец анизола выпаривали при температуре 50°C, чтобы получить твердое вещество.

Образцы из этих экспериментов анализировали с помощью XRPD.

Результаты термоциклирования соответствовали образцам растворимости, кроме:

1,4-диоксан, этилацетат и 2-пропанол: форму 1 получали из образцов растворимости, а форму 2 получали из термоциклирования;

DIPE и t-BME: форму 2 получали из скрининга растворимости, а смеси форм 1 и 2 получали из термоциклирования;

ацетонитрил и метанол: смеси формы 1 и 2 получали из скрининга растворимости, а форму 2 получали из термоциклирования;

MIBK: форму 2 получали из скрининга растворимости, а аморфный материал получали из термоциклирования, хотя небольшое количество твердого вещества можно было анализировать.

Форму 2 получали из 50 различных экспериментов, и было обнаружено, что она состоит из пластинчатых или иглоподобных морфологии.

Было показано, что "Форма 3" от испарения анизола (полученная выпариванием с конфорки при 50°C), вероятно, является продуктом разложения, чистота, как было измерено, составляет 96,5%. Из-за небольшого количества образца этот образец не был проанализирован посредством PLM.

Дополнительные пики наблюдали приблизительно при 6,2 и 18,1 °2θ от выпаривания формы 2 MIBK, но этого было недостаточно для назначения в качестве другой формы.

Пример 16. Вторичный скрининг полиморфных модификаций соединения 2.

Форму 2 соединения 2 пропорционально увеличивали в двух растворителях.

Материал подвергали 7-дневному испытанию на стабильность и/или оценку растворимости в воде. 7-дневное испытание на стабильность проводили следующим образом. Материал подвергали воздействию окружающей среды при температуре 40°C/75% относительной влажности, окружающем освещении и температуре 80°C в течение 7 дней, и полученные твердые вещества анализировали с помощью XRPD, чтобы определить, произошли ли какие-либо изменения, и с помощью ВЭЖХ, чтобы определить чистоту. Оценка растворимости в воде проводили следующим образом. Суспензию создавали в деионизированной воде (5,1 мг формы 2 и 300 мкл воды) и встряхивали в течение приблизительно 24 ч при температуре окружающей среды (приблизительно 22°C). Измеряли начальное значение pH и конечное значение pH. Полученную смесь затем выделяли центрифужной фильтрацией, и полученный раствор анализировали с помощью ВЭЖХ для расчета концентрации растворенного материала. Оставшееся твердое вещество анализировали способом XRPD, чтобы определить, произошли ли какие-либо изменения при суспендировании.

А. Пропорциональное увеличение формы 2 (соединение 2) из ацетона.

Приблизительно 300 мг соединения 1 растворяли в 1 мл ацетона. Один эквивалент HCl добавляли из исходного раствора в ацетоне (200 мкл) при температуре 40°C при перемешивании. Полученный раствор затем оставляли для охлаждения. При добавлении кислоты образец оставался прозрачным раствором. Затем добавляли гептан для получения смеси растворитель:антирастворитель 50:50. После перемешивания в течение приблизительно 1 ч образовывалась тонкая взвесь (с недостаточным количеством твердого вещества для анализа XRPD), и образец хранили в холодильнике в течение приблизительно 64 ч, чтобы обеспечить белую суспензию. Твердый материал выделяли фильтрацией и анализировали способом XRPD (фиг. 28). Затем материал сушили в вакууме в течение приблизительно 6 ч и повторно анализировали с помощью XRPD. Полученный выход составлял 127 мг.

Рентгеноструктурный анализ показал, что форма 2 была успешно пропорционально увеличена, но с пониженной кристалличностью после сушки. Анализ PLM показал, что форма 2 состоит из частиц с двойным лучепреломлением пластинчатой морфологии. ТГ/ДТА показал, что материал соответствует форме 2 из реактивной кристаллизации t-BME с артефактом приблизительно 79°C больше не присутствует. ТГА показал потерю 0,5% с самого начала с последующим началом разрушения. Посредством ДТА показана эндотермичность с начальной температурой приблизительно 159,1°C. Анализ ДСК показал эндотермичность с начальной температурой 197,6°C; этот анализ проводили с небольшим количеством материала из-за недостатка материала. Анализ DVS показывает, что форма 2 является негигроскопичной с общим поглощением <0,12% при относительной влажности 90%. Разница в начальной и конечной массе при относительной влажности 40% может указывать на небольшое количество остаточного растворителя, присутствующего в исходном материале. Анализ XRPD после DVS показал, что материал остается в той же кристаллической форме. Анализ ¹H-ЯМР показал, что материал соответствует предоставленной структуре без остаточного растворителя. Чистота ВЭЖХ составила 99,9%. Посредством анализа IC (приготовление образца с использованием воды:метанол (50% растворитель)) было рассчитано 6,3% мас./мас. HCl, что соответствует 0,95 моль. HCl:свободное основание. Было показано, что материал остается той

же формы в условиях окружающей среды температуры 40°C/75% относительной влажности, окружающего освещения и температуры 80°C в течение 7 дней. Было установлено, что чистота ВЭЖХ не изменилась: чистота >99,9% (40°C/75% относительной влажности); чистота >99,9% (окружающая среда); чистота 99,9% (80°C). Растворимость в воде измеряли до 0,5 мг/мл. Было обнаружено, что форма 2 диссоциирует на свободное основание, как ранее наблюдалось в скрининге растворимости с использованием аморфного материала. Было измерено, что начальное значение pH составляет 1,87, а конечное значение pH 1,68 (измеренное значение pH деионизированной воды составляет 5,91).

В. Увеличение формы 2 (соединения 2) из ацетона (восстановленное высушивание).

Приблизительно 300 мг свободного основания растворяли в 0,5 мл ацетона.

Один эквивалент HCl добавляли из исходного раствора в ацетоне (200 мкл) при температуре 40°C при перемешивании. Полученный раствор затем оставляли для охлаждения. При добавлении кислоты образец оставался прозрачным раствором. Затем добавляли гептан для получения смеси растворитель:антирастворитель 50:50. После перемешивания в течение приблизительно 1 ч образовывался белый осадок. Образец хранили в холодильнике в течение приблизительно 3-4 дней, обеспечивая белую суспензию. Твердый материал отделяли фильтрованием и сушили в вакууме в течение приблизительно 2 ч, затем анализировали с помощью XRPD. Полученный выход составлял 90 мг.

Анализ XRPD показал, что форма 2 успешно пропорционально увеличивается с улучшенной кристалличностью, достигаемой при восстановленном высушивании. Анализ GVS показал, что форма 2 является (очень) негигроскопичной с общим поглощением <0,08% при относительной влажности 90%. Разница в начальной и конечной массе при относительной влажности 40% может указывать на небольшое количество остаточного растворителя, присутствующего в исходном материале. Анализ XRPD после GVS показал, что материал оставался в той же кристаллической форме.

С. Пропорциональное увеличение формы 2 (соединения 2) из этанола.

Приблизительно 300 мг свободного основания растворяли в 4 мл этанола.

Один эквивалент HCl добавляли из исходного раствора в этаноле (200 мкл) при температуре 40°C при перемешивании. Полученный раствор затем оставляли для охлаждения. При добавлении кислоты образец оставался прозрачным раствором. Затем добавляли гептан для получения смеси растворитель:антирастворитель 50:50. После перемешивания в течение приблизительно 1 ч добавляли еще 2,3 мл гептана. Образец хранили в холодильнике в течение приблизительно 3-4 дней, обеспечивая белую суспензию. Твердый материал отделяли фильтрованием и сушили в вакууме в течение приблизительно 2 ч, затем анализировали с помощью XRPD. Полученный выход составил 154 мг.

Анализ XRPD показал, что форма 2 успешно пропорционально увеличивается с улучшенной кристалличностью, достигаемой при восстановленном высушивании. Анализ KF рассчитал 0,8% воды. Анализ ДСК показал эндотермичность с началом деградации 200,7°C. ИК анализ выполняли для получения контрольного спектра. Этот вторичный скрининг показал, что форма 2 представляла собой негидратированную/сольватированную, негигроскопичную моно-HCl соль без изменений в твердой форме или химической чистоте после испытания на стабильность в течение 1 недели, но с низкой растворимостью в воде и диссоциацией на свободное основание. Примечательно, что форма 1 также легко диссоциирует на свободное основание в воде.

Пример 17. Исследования стабильности полиморфных модификаций соединения 2 (конкурентное суспендирование). А. Измерение растворимости в t-BME.

Растворимость формы 1 соединения 2 измеряли с использованием способа добавления растворителя, как описано в примере 14, на 10 мг образца. t-BME добавляли в аликвотах по 1 до 10 мл, затем в аликвотах по 5 и 10 мл до общего объема 100 мл. Было измерено, что растворимость формы 1 в t-BME составляет <0,1 мг/мл, и поэтому этот растворитель не был выбран для конкурентного суспендирования.

В. Процедура конкурентного суспендирования.

Четыре растворителя (ацетон, этилацетат, метилэтилкетон и 2-пропанол) были выбраны для конкурентного суспендирования. Насыщенные растворы готовили из формы 1 в выбранных растворителях и добавляли к 20 мг смесей формы 1 и 2 в пропорции 50:50 для создания суспензий. Суспензии встряхивали при температуре 60°C и температуре окружающей среды в течение приблизительно 48 ч. Твердые вещества затем выделяли центрифужной фильтрацией и анализировали способом XRPD.

Анализ XRPD твердых веществ, полученных из суспензий при температуре 60°C и температуре окружающей среды, показал присутствие только формы 2. Эти результаты показывают, что Форма 2 является термодинамически более стабильной, чем форма 1. Наблюдалось, что образцы МЕК и ацетона при температуре 60°C образовывали оранжевые/коричневые суспензии, но выделенное твердое вещество оставалось белым. Это может указывать на химическое разложение при более высоких температурах.

Пример 19. Фокусированный скрининг солевых форм на соединении 1.

А. Первичный скрининг солевых форм: добавление противоиона при температуре 40°C Всего было проведено 42 эксперимента с использованием 7 противоионов (фумаровая кислота, лимонная кислота, L-винная кислота, гиппуровая кислота, бензолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или HCl) в 6 различных растворителях (ацетон, ацетонитрил, этилацетат, 2-пропанол, трет-бутилметилэфир или THF). HCl использовали для экспериментов с положительным контролем. Приблизительно 25 мг

соединения 1 (свободное основание) взвешивали в стеклянных флаконах объемом 2 мл с последующим растворением в подходящем растворителе (500 мкл) при температуре 40°C. 1 эквивалент противоионов взвешивали отдельно и растворяли в выделенном растворителе при температуре 40°C с получением 0,5 М растворов. В пробирки, где противоионы не растворялись, добавляли еще 200 мкл деионизированной воды для растворения противоиона. В некоторых случаях, когда растворение было невозможно, добавляли суспензию кислоты. Если противоион представлял собой жидкость (например, метансульфоновую кислоту), его добавляли в виде чистого раствора. После добавления противоиона флаконы встряхивали при температуре 40°C в течение 1 ч. Полученные твердые вещества анализировали способом XRPD. Там, где было доступно достаточно твердого вещества, также проводили ^1H ЯМР и анализ ТГА.

Образцам, которые все еще находились в растворе, давали испариться при температуре окружающей среды путем прокалывания крышек флаконов. Любые твердые вещества анализировали с помощью XRPD, а новые кристаллические формы также анализировали с помощью ^1H ЯМР и ТГА, если было получено достаточно материала. Образцы, которые все еще находились в растворе, хранили в холодильнике при температуре 5°C для стимулирования образования твердого вещества. Любые твердые вещества анализировали способом XRPD.

Образцы, которые не давали твердых материалов после охлаждения, подвергали добавлению антирастворителя. Любой осадок выделяли центрифугированием и анализировали способом XRPD.

В. Соль бензолсульфоновой кислоты (соединение 4): формы 1 и 2.

Для экспериментов по противоионам в ацетоне, ацетонитриле, 2-пропанол и трет-бутилметилом эфире осаждение происходило при хранении ампул в условиях окружающей среды в течение ночи. Осаждение наблюдалось в EtOAc и THF через 5 дней охлаждения при температуре 5°C. Анализ XRPD выявил две формы бензолсульфонатной соли. Форму 1 (фиг. 30) получали из ацетона, ацетонитрила, этилацетата, 2-пропанола и THF. Форму 2 (фиг. 31) получали из трет-бутилметилового эфира. Сравнение моделей XRPD предоставило четкие доказательства различных кристаллических форм (фиг. 32). Затем проводили анализ ^1H ЯМР для подтверждения образования соли и проверки стехиометрии соли. Благодаря небольшому количеству формы 1 бензолсульфоната, образующемуся в каждом флаконе, твердые вещества из кристаллических попаданий ацетона и ацетонитрила объединяли для ^1H ЯМР-спектроскопии. Спектр ^1H ЯМР показал наличие как API, так и противоиона, но присутствовало несколько дополнительных пиков. В попытке получить более чистый спектр образцы из 2-пропанола и THF объединяли и записывали второй спектр ^1H ЯМР. Были обнаружены такие же дополнительные пики, возможно, соответствующие продуктам разложения. ЯМР-спектр формы 2 бензолсульфоната показал, что материал соответствует бензолсульфонатной соли без присутствующих примесей. Спектры для обеих форм 1 и 2 показали значительные сдвиги и уширение в пиках, что подтверждает образование соли.

В то время как из экспериментов не было извлечено достаточное количество образца, чтобы можно было провести какой-либо термический анализ для бензолсульфоната формы 1, эксперимент с ТГ/ДТА проводили для бензолсульфоната формы 2, полученного из трет-бутилметилового эфира (фиг. 33). Материал был безводным, без потери массы до разложения. Острое эндотермическое событие наблюдалось с началом приблизительно при температуре 161,9°C и пиком приблизительно при температуре 162,8°C. За этим следовал широкий экзотермический эффект, который, вероятно, был вызван деградацией соли.

С. Соль метансульфоновой кислоты (соединение 5): форма 1.

Чистые растворы метансульфоновой кислоты добавляли к свободному основанию во всех растворителях. В трет-бутилметилом эфире осаждение происходило через 15 мин после добавления противоиона к свободному основанию.

Другие твердые вещества получали из этилацетата в течение ночи и из THF через 5 дней охлаждения при температуре 5°C. Добавление антирастворителя в воду к ацетону, ацетонитрилу и 2-пропанолу приводило к мгновенному образованию твердого вещества. Анализ XRPD идентифицировал одну форму соли метансульфоновой кислоты (фиг. 34 и 35).

Затем проводили анализ ^1H ЯМР для подтверждения образования соли и проверки стехиометрии соли. Спектр показывает наличие как API, так и противоиона со значительными сдвигами и расширением в пиках, что дает четкие доказательства солеобразования. Эксперимент ТГ/ДТА также проводили на метансульфонате, полученном из трет-бутилметилового эфира, чтобы изучить природу твердого вещества. Перед температурой плавления соединения наблюдалась 0,4% остаточная потеря растворителя. След похож на полученный для бензолсульфоната, но температура плавления для метансульфоната была значительно выше, чем для первого. Острое эндотермическое событие наблюдалось с началом приблизительно при температуре 180,2°C и пиком приблизительно при температуре 181,5°C. За этим последовал широкий экзотермический эффект, который, вероятно, был вызван деградацией соли.

Д. Соль фумаровой кислоты (соединение 6): форма 1.

Фумаровая кислота характеризовалась низкой растворимостью во всех испытанных растворителях, поэтому не могли быть получены растворы 0,5 М. Еще 200 мкл воды добавляли во флаконы, чтобы способствовать растворению противоиона. Образцы в ацетоне, ацетонитриле, этилацетате и 2-пропанол все еще не растворялись, поэтому их добавляли в виде суспензий. Образцы добавляли к свободному основанию во всех растворителях. В трет-бутилметилом эфире осаждение происходило через 15 мин после

добавления противоиона к свободному основанию. Другие твердые вещества получали из EtOAc в течение ночи и из THF через 5 дней охлаждения при температуре 5°C. Добавление к ацетону, ацетонитрилу и 2-пропанолу антирастворителя в воде приводило к мгновенному образованию твердого вещества.

Образцы, полученные из всех растворителей, кроме ацетонитрила, давали рентгенограммы, соответствующие таковым для свободного основания, с высокими степенями предпочтительной ориентации. Ночью образец в ацетонитриле выпаривали досуха, и XRPD полученного твердого вещества указывал на потенциально новую форму (фиг. 36 и 37). Чтобы исключить, что новое твердое вещество не было связано с деградацией, проводили эксперимент по пропорциональному увеличению в ацетонитриле с использованием 50 мг свободного основания. Полученное твердое вещество характеризовали XRPD, который подтвердил новую форму.

Анализ ^1H ЯМР подтвердил образование соли и выяснил стехиометрию соли. Спектр показал, что присутствовали как API, так и противоион. Соотношение API:фумаровая кислота составляло от 1 до 0,91. Спектр показал значительные сдвиги в пиках, предоставляя четкие доказательства солеобразования.

Эксперимент ТГ/ДТА показал, что не было потери растворителя до точки плавления соединения. На следе ДТА была очень маленькая эндотермичность с началом при температуре 80,1°C (пик при температуре 82,9°C), соответствующая свободному основанию. Второе, резкое эндотермическое событие наблюдалось с началом приблизительно при температуре 133,2°C и пиком приблизительно при температуре 140,2°C.

Е. Лимонная кислота.

Лимонная кислота характеризовалась низкой растворимостью во всех испытанных растворителях, поэтому не могли быть получены растворы 0,5 М. Еще 200 мкл воды добавляли во флаконы для полного растворения противоиона. В трет-бутилметилом эфире осаждение происходило через 3 дня медленного испарения после добавления противоиона к свободному основанию. Дополнительные твердые вещества получали из ацетона и 2-пропанола через 5 дней охлаждения при температуре 5°C и из ацетонитрила и этилацетата через дополнительных 2 дня медленного испарения. Добавление антирастворителя в воду к THF не давало твердых веществ. Большинство твердых веществ кристаллизовалось в виде монокристаллов. После анализа XRPD размолотых кристаллов было обнаружено, что полученные материалы демонстрировали структуры, соответствующие чистому свободному основанию.

Ф. L-винная кислота.

L-винная кислота характеризовалась низкой растворимостью во всех испытанных растворителях, поэтому не могли быть получены растворы 0,5 М. Еще 200 мкл воды добавляли во флаконы для полного растворения противоиона. В трет-бутилметилом эфире осаждение происходило через 3 дня медленного испарения после добавления противоиона к свободному основанию. Другие твердые вещества получали из 2-пропанола через 5 дней охлаждения при температуре 5°C и из ацетона и ацетонитрила и еще через 2 дня медленного испарения. Добавление антирастворителя в воде к этилацетату и THF давало твердые вещества в обоих случаях. Большинство твердых веществ кристаллизовалось в виде монокристаллов. После анализа XRPD было обнаружено, что полученные материалы демонстрировали структуры, соответствующие либо свободному основанию, либо смеси свободного основания и противоиона.

Г. Гиппуровая кислота.

Гиппуровая кислота характеризовалась низкой растворимостью во всех испытанных растворителях, поэтому не могли быть получены растворы 0,5 М. Еще 200 мкл воды добавляли во флаконы для полного растворения противоиона. Образцы в ацетоне, ацетонитриле, этилацетате и 2-пропанолу все еще не растворялись, поэтому их добавляли в виде суспензий. В ацетонитриле, 2-пропанолу и трет-бутилметилом эфире твердые вещества осаждали в течение ночи после добавления противоиона к свободному основанию. Другие твердые вещества получали из ацетона, этилацетата и THF через 3 дня медленного испарения. После анализа XRPD было выявлено, что полученные материалы демонстрировали структуры, соответствующие либо свободному основанию, противоиону, либо смеси свободного основания и противоиона.

Н. Вторичный скрининг солевых форм.

После первичного скрининга были пропорционально увеличены две соли:

соль метансульфонат (или мезилат) (соединение 5) и соль фумарат (соединение 6).

Соль мезилат (соединение 5) 300 мг соединения 1 взвешивали в стеклянном сцинтилляционном флаконе объемом 20 мл. Твердое вещество полностью растворяли в трет-бутилметилом эфире (6,0 мл) при температуре 40°C. 1,0 эквивалент чистой метансульфоновой кислоты (38,4 мкл) добавляли к раствору свободного основания. Осаждение наблюдалось в течение нескольких мин после добавления. Смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученное твердое вещество выделяли центрифугированием (вещество 1) и оставшуюся суспензию из флакона оставляли для медленного испарения. Это дало более твердое вещество (вещество 2). Обе культуры высушивали в эксикаторе в течение 3 ч и анализировали отдельно с помощью XRPD и ВЭЖХ. Согласно анализу XRPD вещества 1 и 2 соответствуют одной и той же форме и имеют сходные уровни кристалличности. Кроме того, анализ XRPD подтвердил, что мезилат, полученный из вторичного скрининга, соответствовал форме, полученной в первичном скрининге. Совокупное вещество составило 85,3%. Ве-

щество 1 использовали для полной характеристики соли. Рентгенограмма мезилата подтвердила новую форму (фиг. 38).

Анализ ^1H ЯМР проводили для подтверждения солеобразования и проверки стехиометрии соли. Спектр показывает наличие как API, так и противоиона со значительными сдвигами и расширением в пиках, что дает четкое свидетельство солеобразования (фиг. 39).

Анализ ВЭЖХ показал, что Вещество 1 характеризуется чистотой 99,97%.

Уровни чистоты составляли 99,98% после 7-дневного воздействия температуры 40°C/относительной влажности 75%; 99,97% после 7-дневного воздействия температуры 80°C и 99,95% после 7-дневного воздействия в условиях окружающей среды - изменения не считались значительными. Чистота Вещества 2 составляла 99,96%.

ТГ/ДТА Вещества 1 демонстрировали потерю массы на 0,3% перед расплавлением. Была одна острая эндотермичность с началом при температуре 178,6°C и пиком при температуре 181,3°C, за которым следовала экзотермичность, которая соответствовала деградации образца (фиг. 40).

Исследования соли ДСК соответствовали ТГА, подтверждая наличие острой эндотермичности с началом при температуре 179,0°C (пиком при температуре 181,8°C).

Кроме того, была небольшая эндотермичность с началом при температуре 77,0°C (пиком при температуре 79,4°C), соответствующая расплавлению свободного основания (фиг. 41).

Исследования GVS показывают, что материал был умеренно гигроскопичным с постепенным увеличением массы при относительной влажности.

Поглощение массы составляло от 2,8 до 70% влажности и от 3,5 до 90% влажности без гистерезиса между сорбционным и десорбционным циклом. Рентгеноструктурный анализ материала после GVS показал, что образец сохранил свою форму и кристалличность.

Соль фумарат (соединение 6), форма 1 300 мг соединения 1 взвешивали в стеклянном сцинтилляционном флаконе объемом 20 мл. Твердое вещество полностью растворяли в MeCN (1,5 мл) при температуре 40°C. 1,05 эквивалента фумаровой кислоты (72,06 мг) взвешивали в другом флаконе и твердое вещество полностью растворяли в EtOH (2,4 мл) при температуре 40°C. Раствор фумаровой кислоты добавляли к раствору свободного основания и смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и раствор подвергали медленному испарению в течение 2 дней. После этого флакон хранили при температуре 5°C в течение еще 3 дней, чтобы способствовать осаждению. Полученное твердое вещество выделяли центрифугированием (вещество 1) и полученный исходный раствор оставляли для медленного испарения. Это дало более твердое (вещество 2). Оба вещества высушивали в эксикаторе в течение 3 ч и анализировали с помощью XRPD и ВЭЖХ.

Вещество 1 использовали для полной характеристики соли. Одну и ту же форму получали из обеих культур с одинаковыми уровнями кристалличности.

Рентгенограмма фумарата подтвердила новую форму (фиг. 42).

Анализ ВЭЖХ показал, что вещество 1 фумарата характеризовалось чистотой >99,9%. Чистота оставалась на уровне 99,9% после 7-дневного воздействия температурой 40°C/относительной влажностью 75%, температурой 80°C и условиями окружающей среды. Изменения не считаются значительными.

Спектр ^1H ЯМР показал, что материал соответствует фумарату (фиг. 43). ТГ/ДТА Вещества 1 фумарата не проявлял потери массы перед расплавлением. Существует одна острая эндотермичность с началом при температуре 128,1°C и пиком при температурой 133,4°C. Эндотермичность, соответствующая свободному основанию, не была видна на пропорционально увеличенном материале (фиг. 44).

Исследования ДСК соли соответствовали ТГА, подтверждая наличие острой эндотермичности с началом при температуре 126,4°C и пиком при температуре 132,1°C (фиг. 45).

Исследования GVS показывают, что материал является негигроскопичным с очень небольшим увеличением массы выше 50% относительной влажности. Поглощение массы составляет от 0,11 до 90% влажности. Рентгеноструктурный анализ материала после GVS показал, что образец сохраняет свою форму и кристалличность.

Скрининг полиморфных модификаций фумарата (соединение 6), формы 2 и 3.

При скрининге полиморфных модификаций соединения 6 были идентифицированы две дополнительные кристаллические формы соединения 6. соединение 6, форму 2, выделяли из суспензии 95/5 ацетон/вода, а соединение 6, форму 3, выделяли из смеси 80/20 диоксан/вода. Соединение 6, форма 1 представляла собой термодинамически наиболее стабильную форму трех полиморфных модификаций соединения 6.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

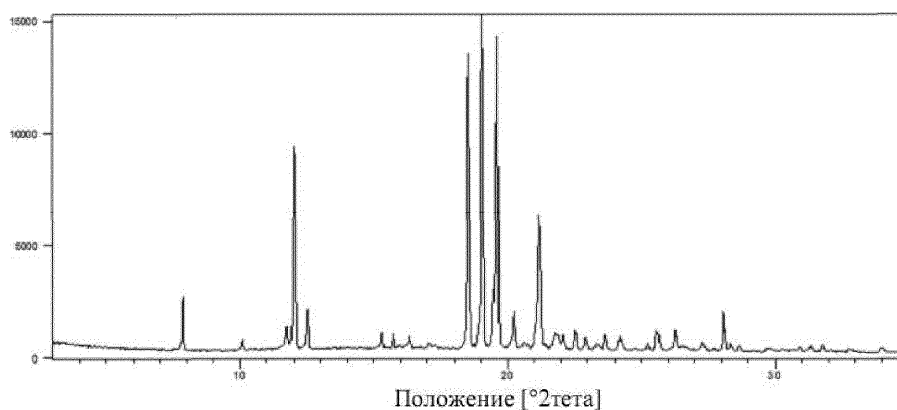
1. Кристаллическая форма 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-(пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата, причем кристаллическая форма представляет собой моногидрохлоридную форму 2, характеризующуюся рентгенограммой порошковой дифрактометрии (XRPD) с характеристическими пиками при 8,6° 2-тета, 14,3° 2-тета, 15,6° 2-тета, 19,0° 2-тета, 19,8° 2-тета и 20,7° 2-тета.

2. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по п.1 или ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

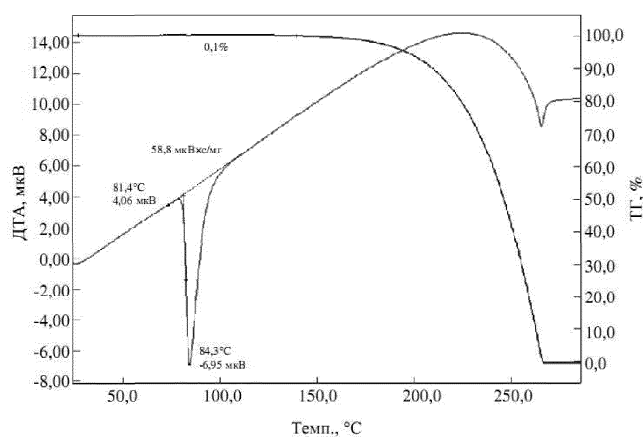
3. Применение кристаллической формы по п.1 или фармацевтической композиции по п.2 для лечения боли.

4. Применение кристаллической формы по п.1 или фармацевтической композиции по п.2 для лечения эпилепсии/припадочного расстройства или рассеянного склероза.

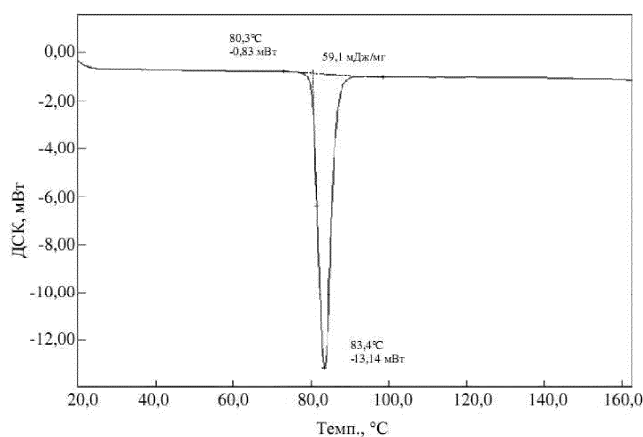
5. Применение кристаллической формы по п.1 или фармацевтической композиции по п.2 для лечения спастичности или боли, связанной с рассеянным склерозом.



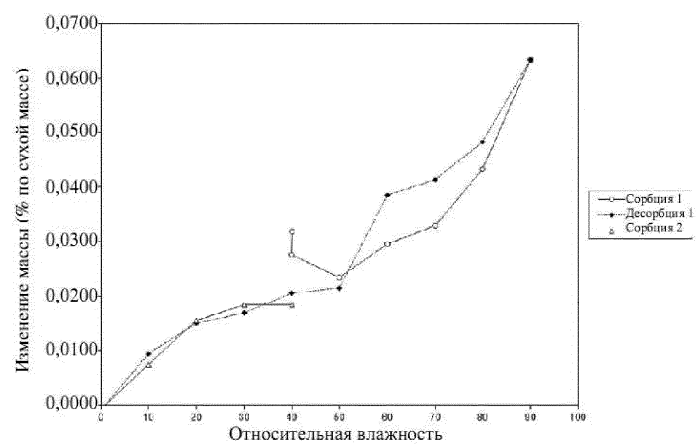
Фиг. 1



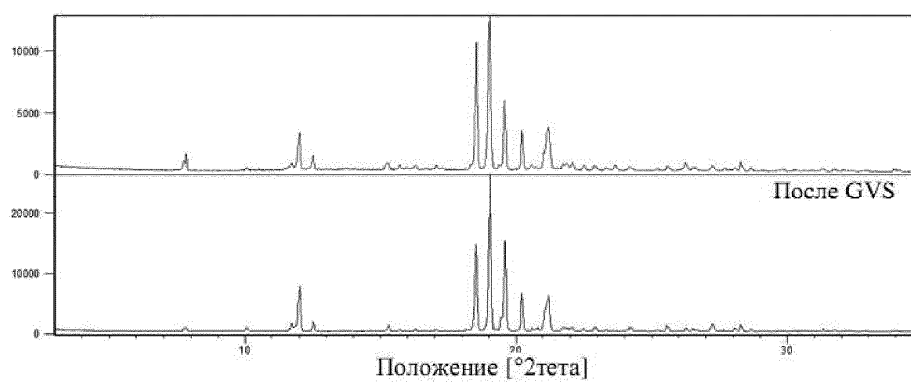
Фиг. 2



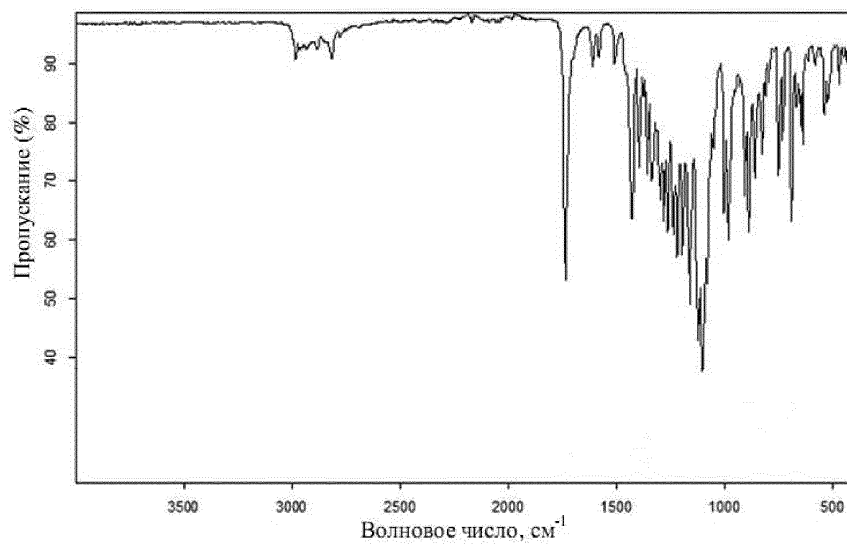
Фиг. 3



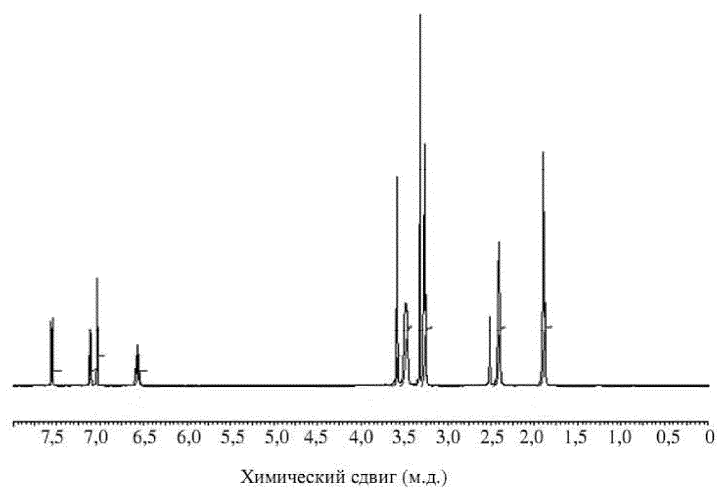
Фиг. 4



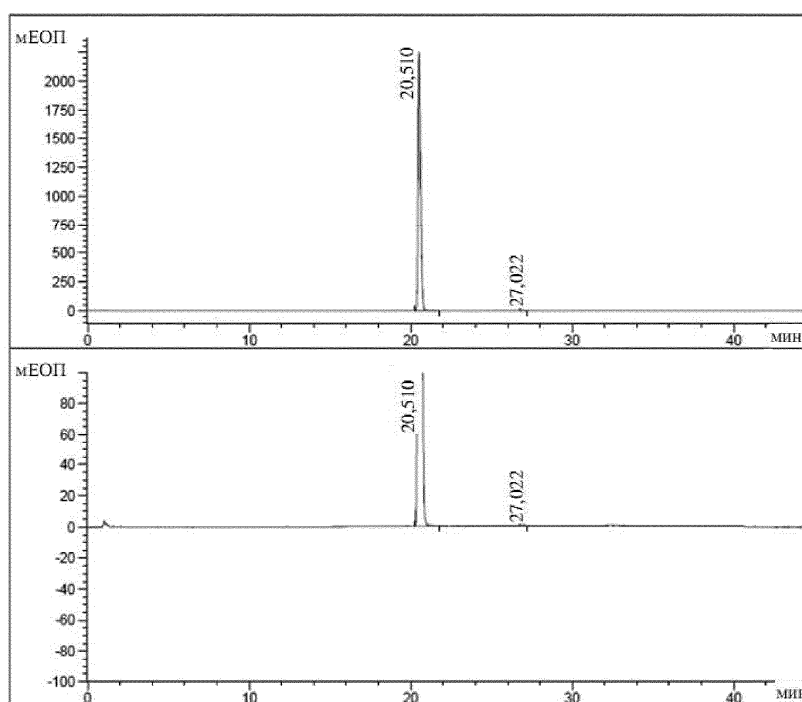
Фиг. 5



Фиг. 6

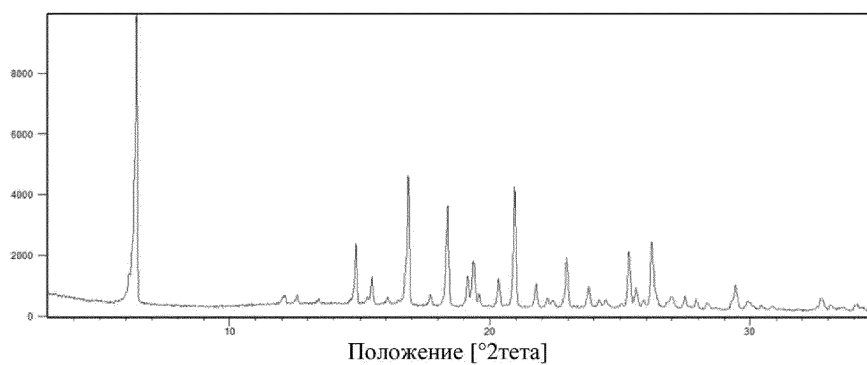


Фиг. 7

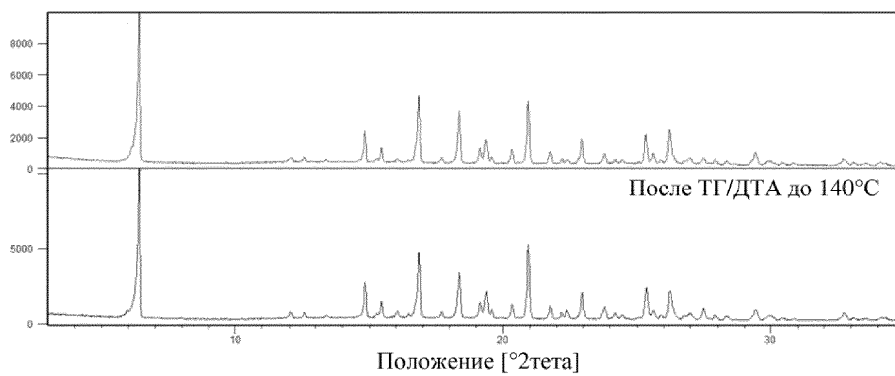
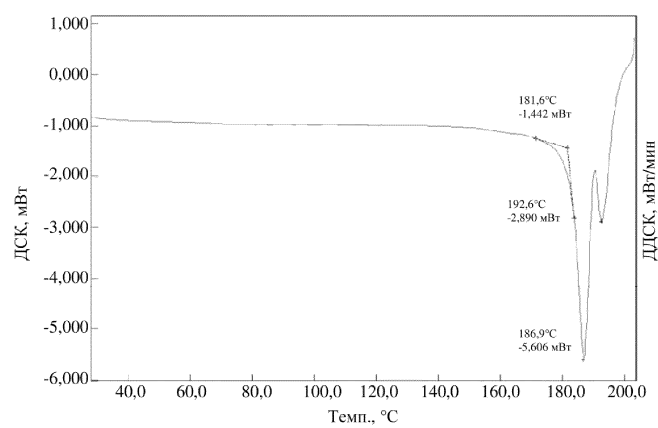
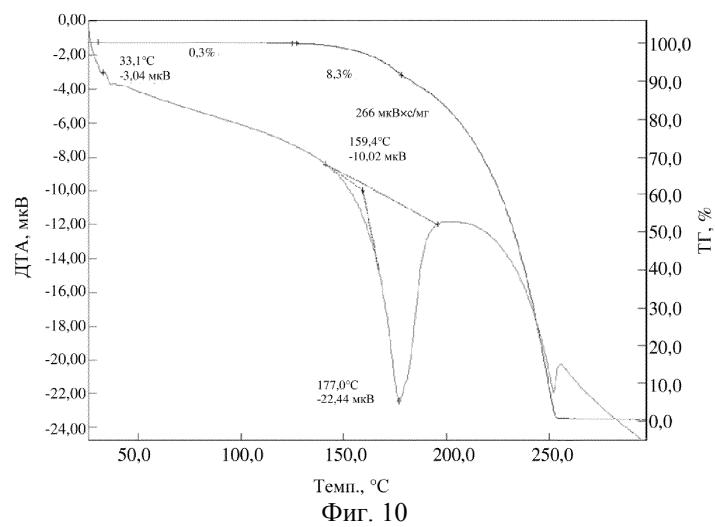


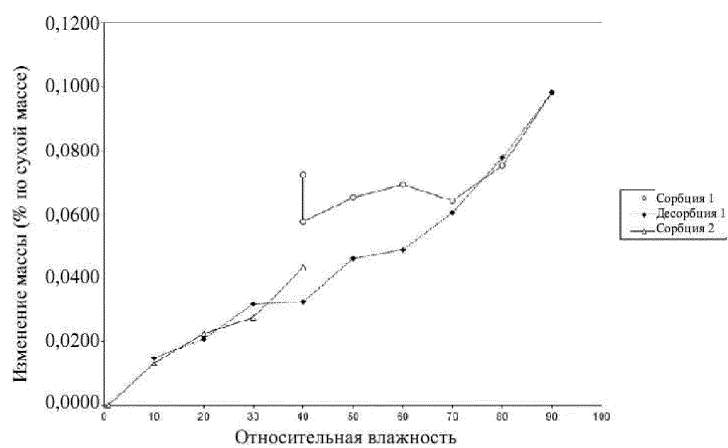
Пик, №	RT, мин	Тип	Название	Площадь	Площадь, %	Симметр.	Кол-во
1	20,512	ММ		2,54573e4	99,972	0,607	0,000
2	27,022	ММ		7,07687	0,028	1,111	0,000

Фиг. 8

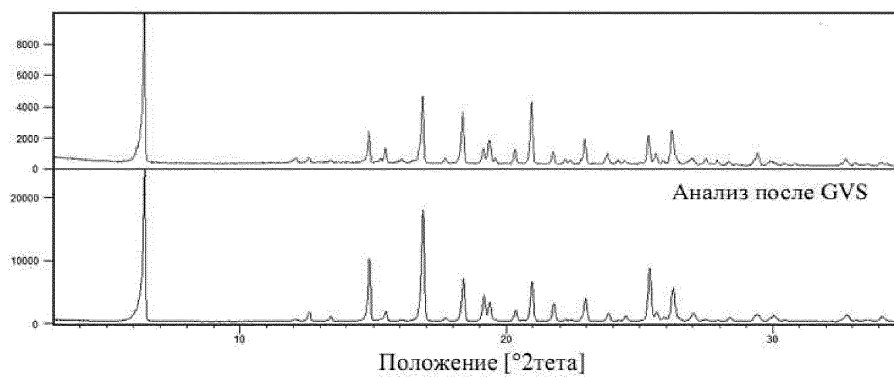


Фиг. 9

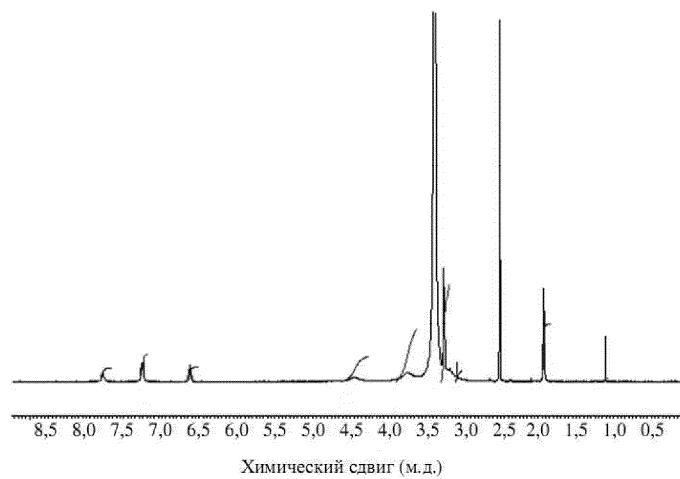




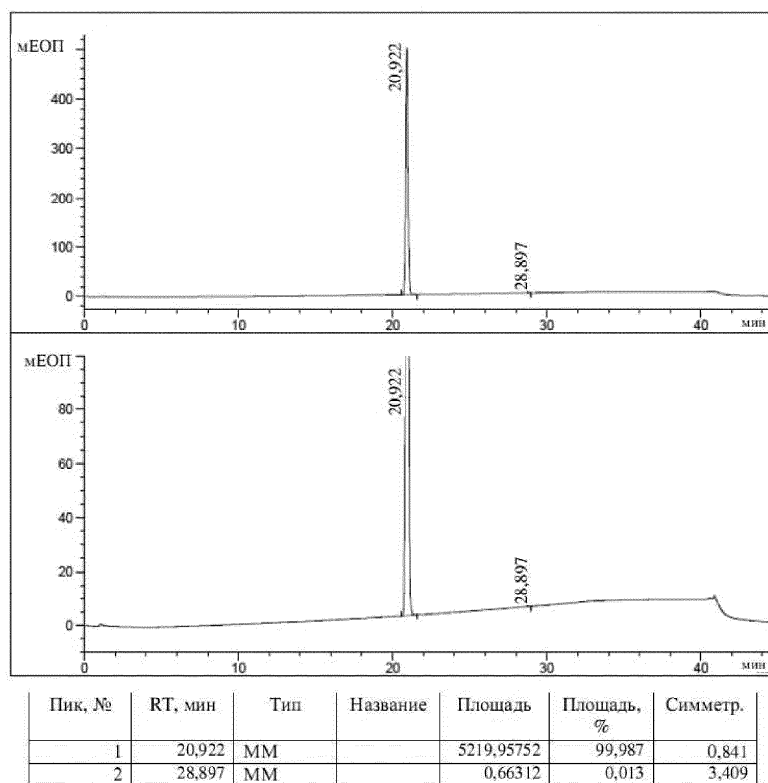
Фиг. 13



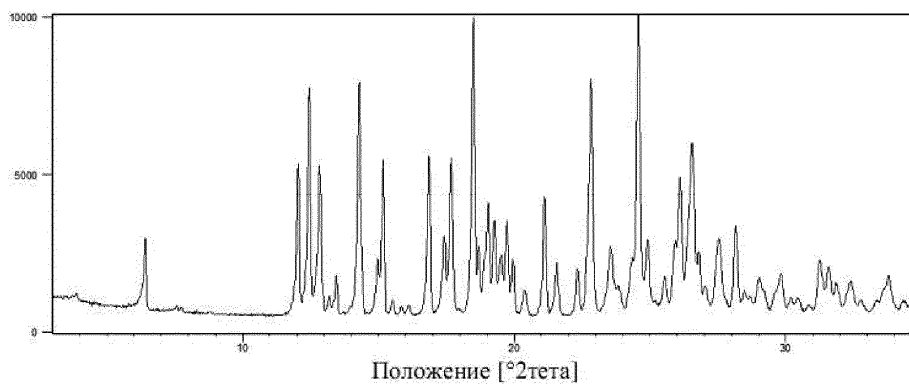
Фиг. 14



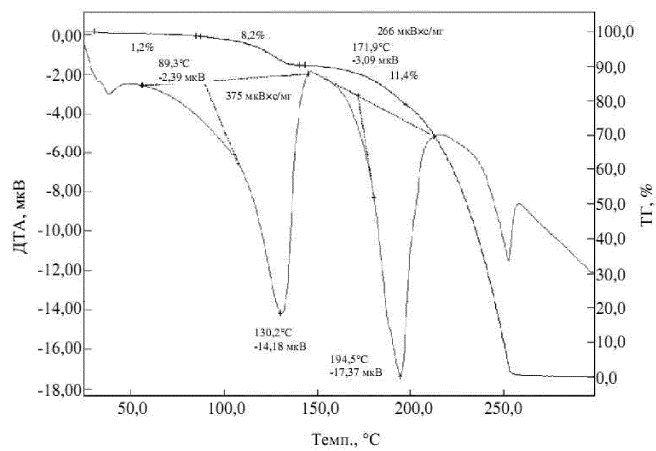
Фиг. 15



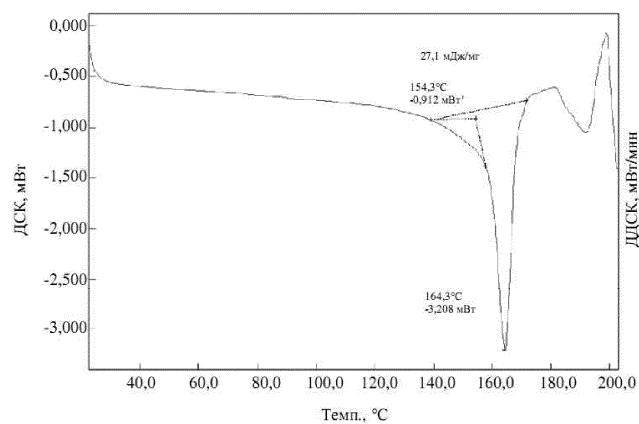
Фиг. 16



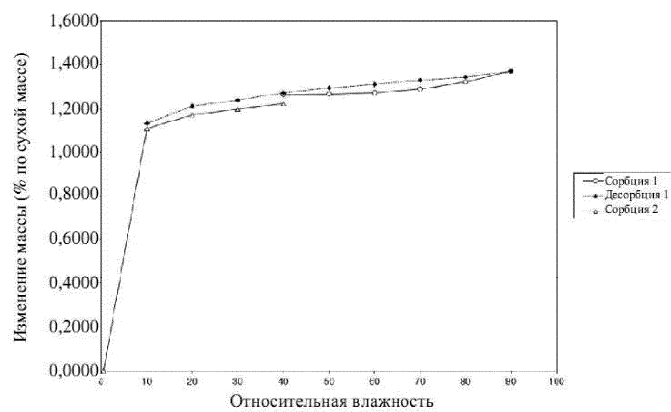
Фиг. 17



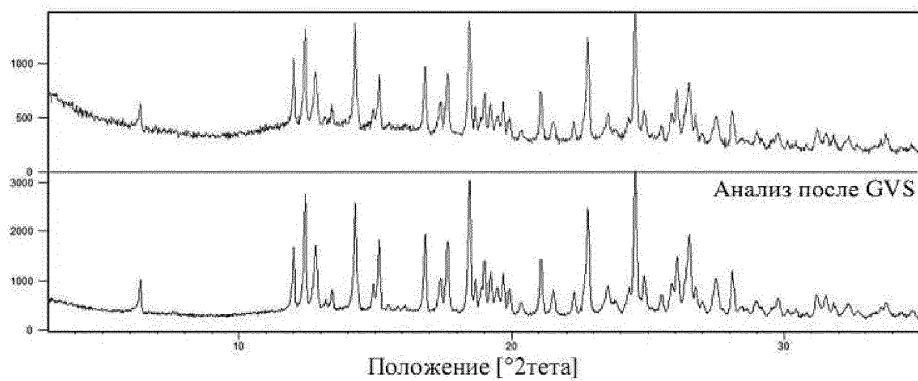
Фиг. 18



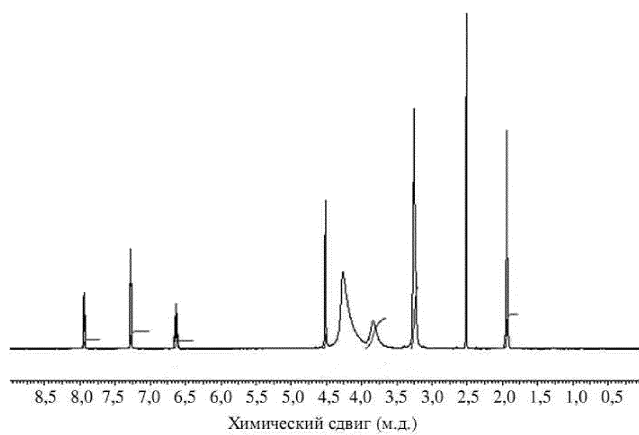
Фиг. 19



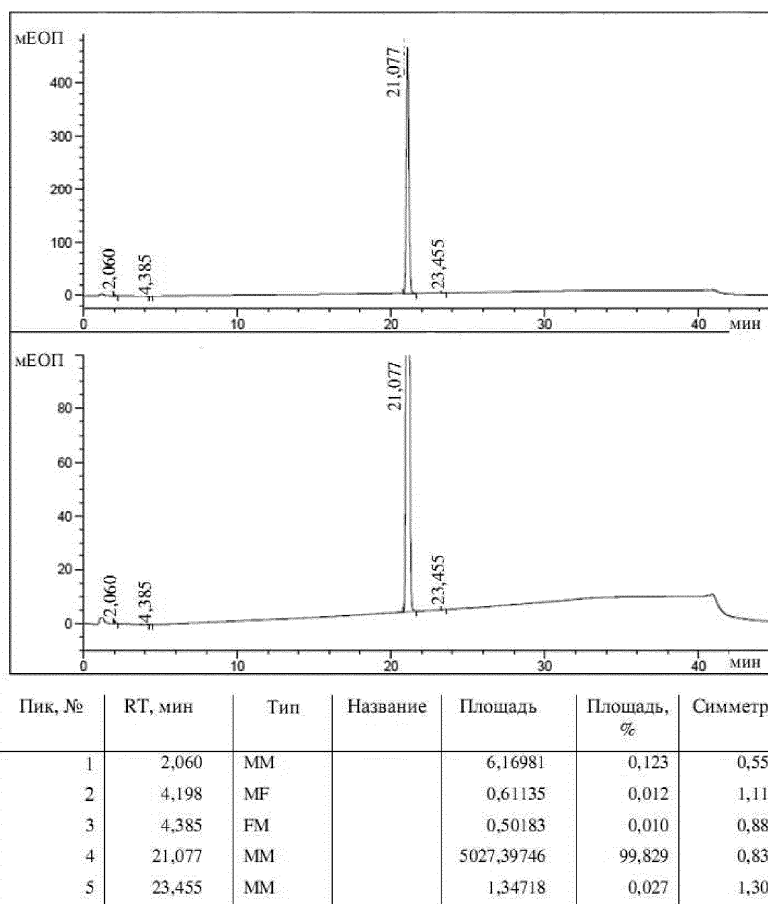
Фиг. 20



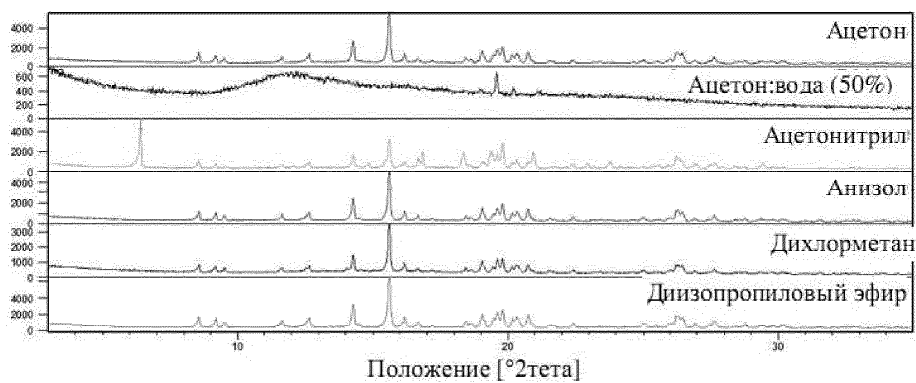
Фиг. 21



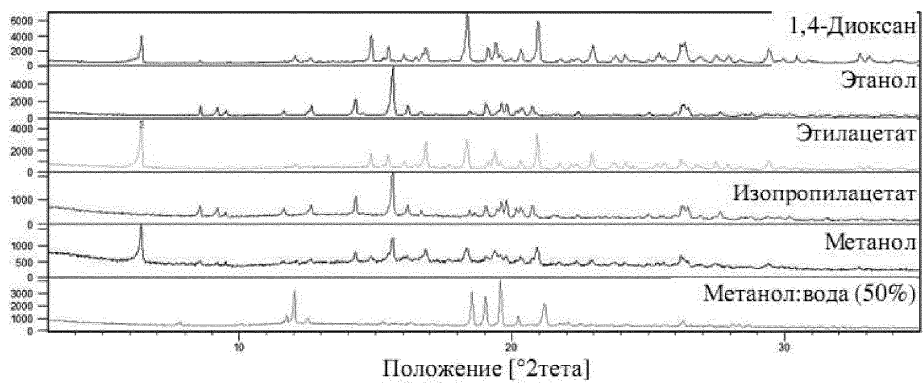
Фиг. 22



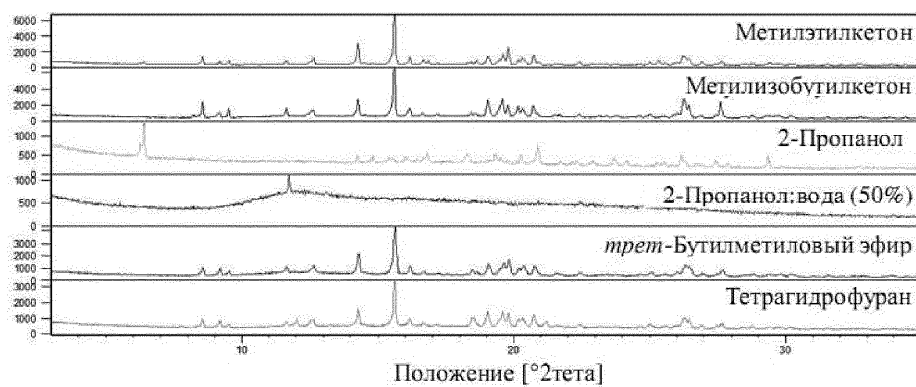
Фиг. 23



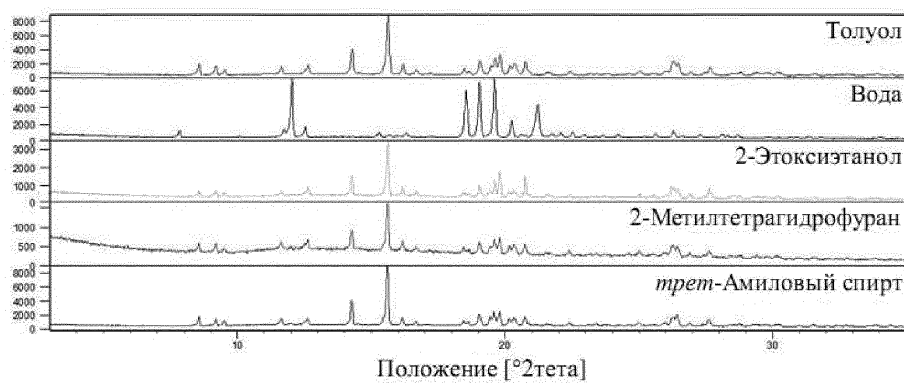
Фиг. 24А



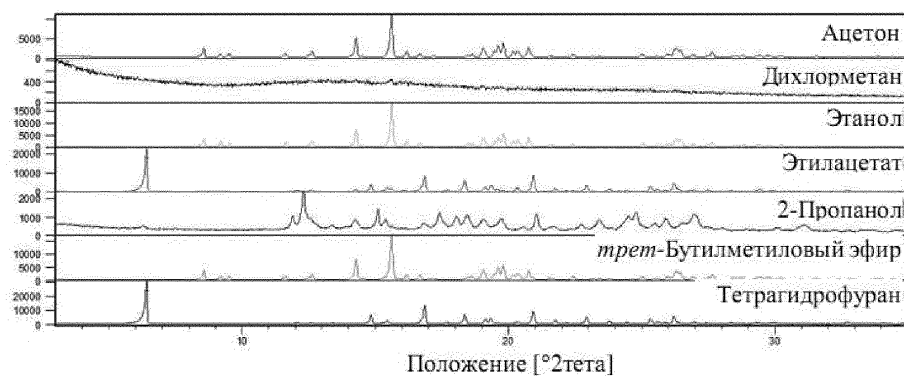
Фиг. 24В



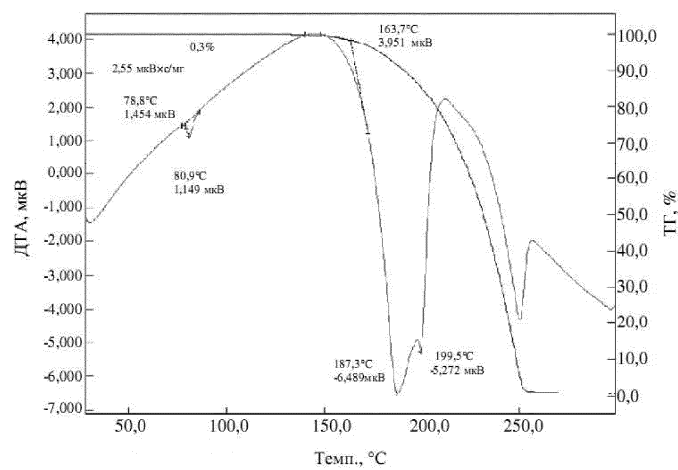
Фиг. 24С



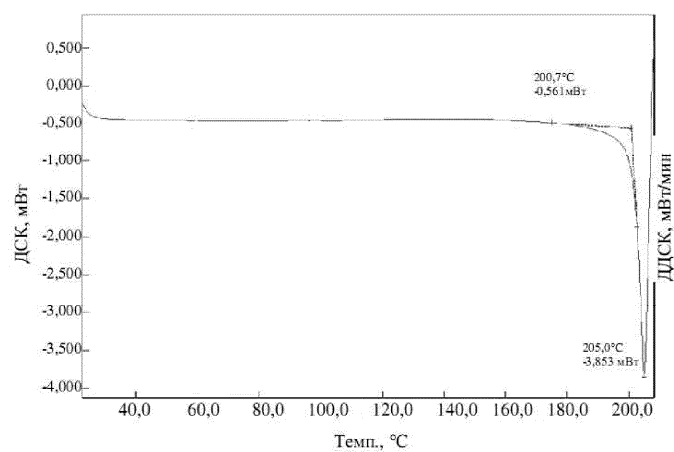
Фиг. 24D



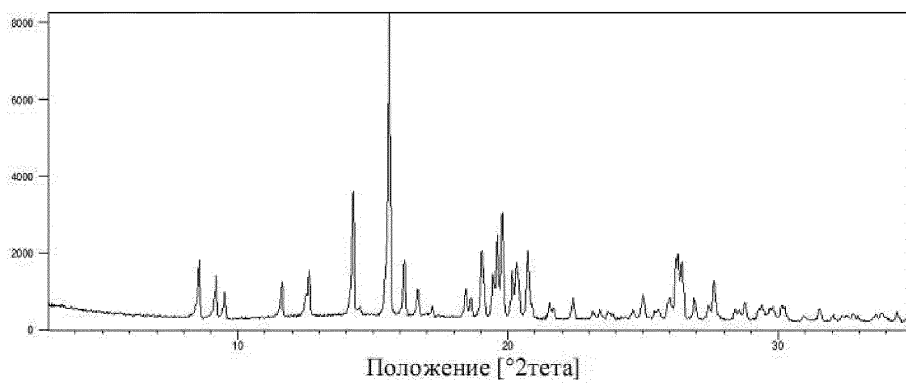
Фиг. 25



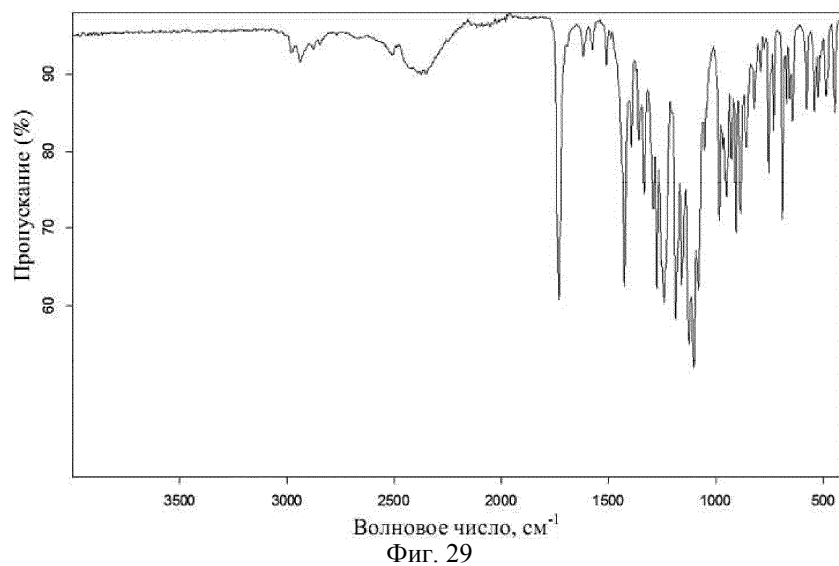
Фиг. 26



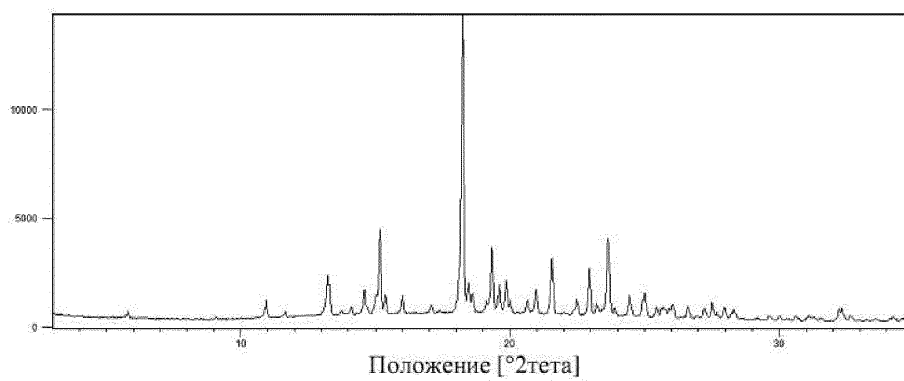
Фиг. 27



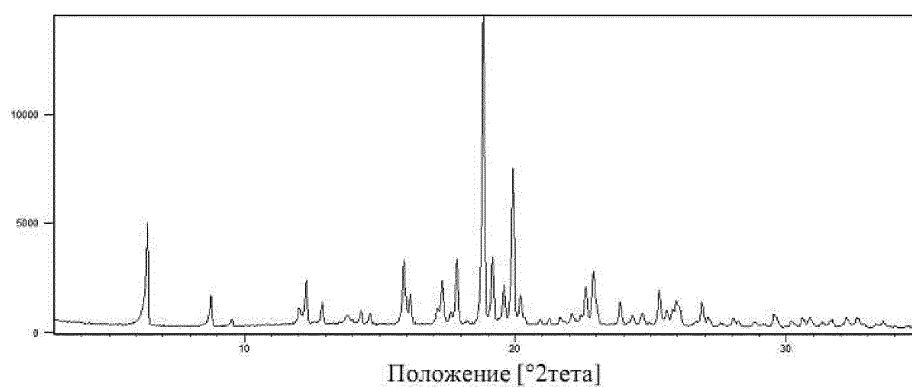
Фиг. 28



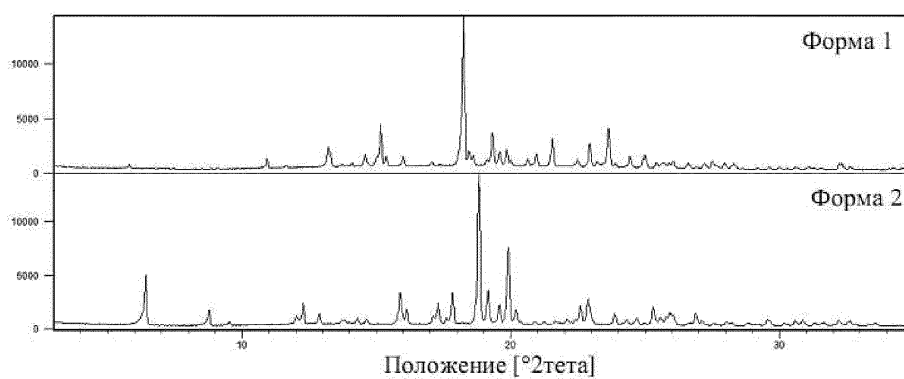
Фиг. 29



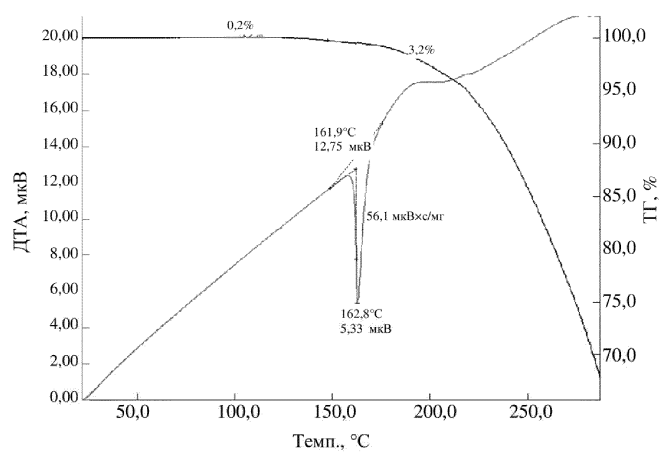
Фиг. 30



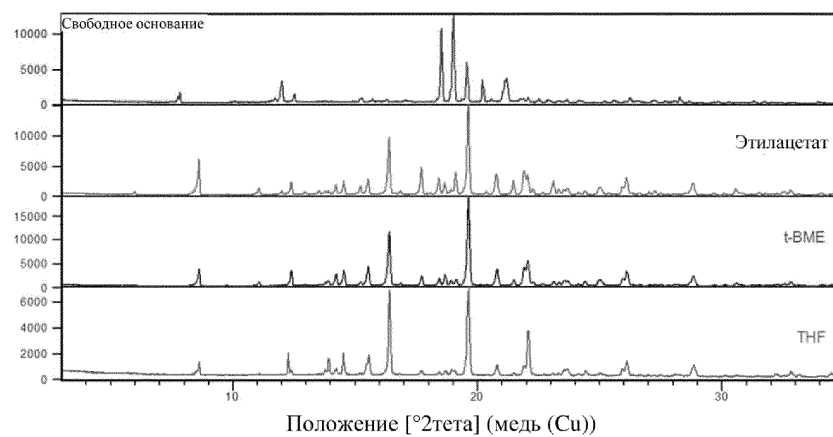
Фиг. 31



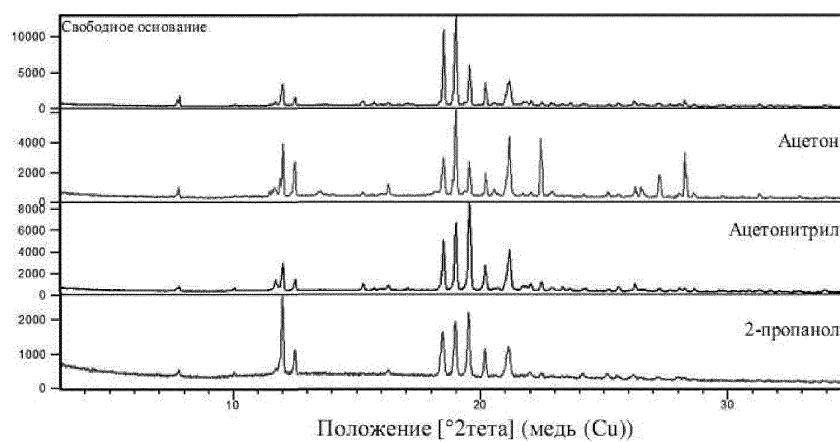
Фиг. 32



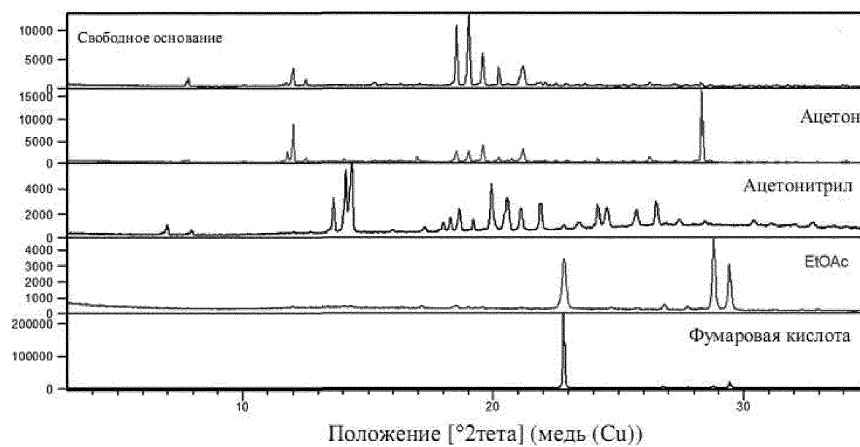
Фиг. 33



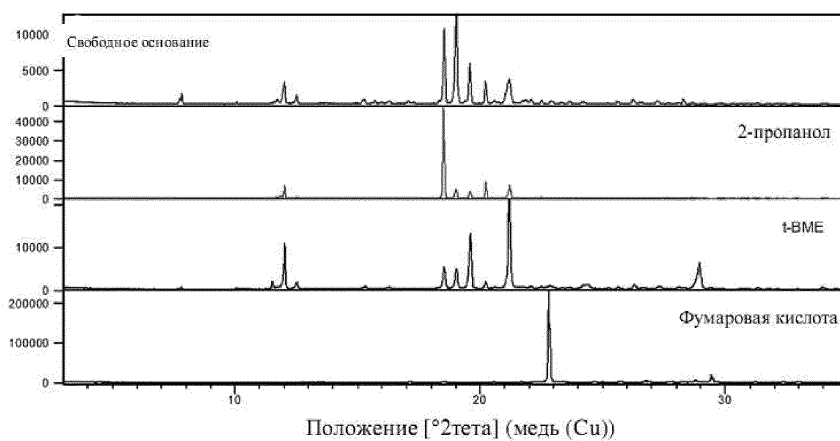
Фиг. 34



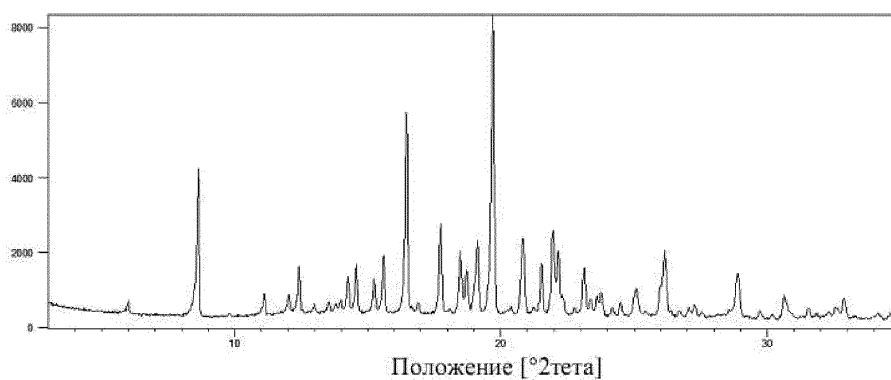
Фиг. 35



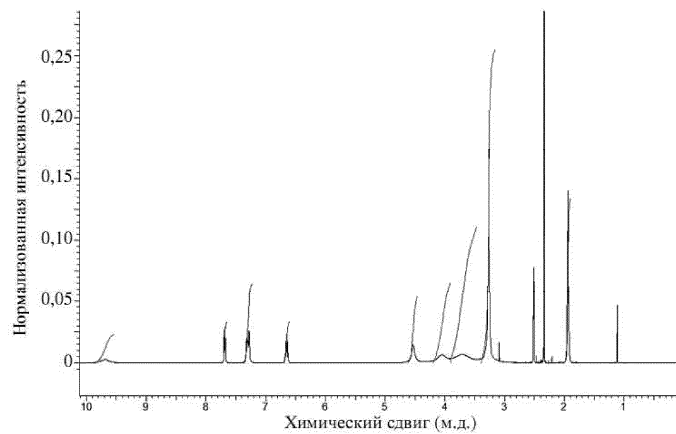
Фиг. 36



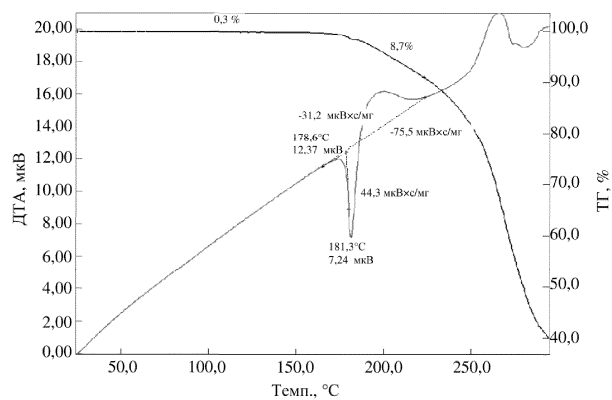
Фиг. 37



Фиг. 38

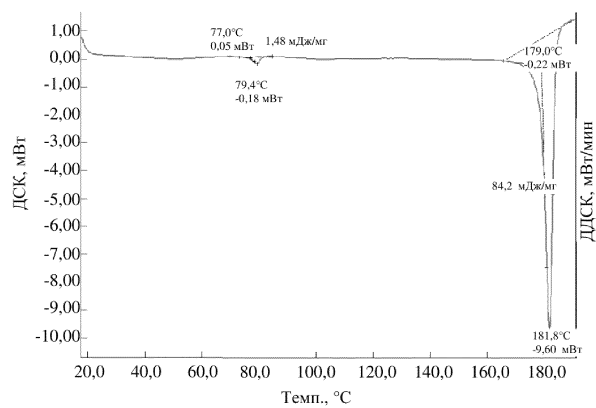


Фиг. 39

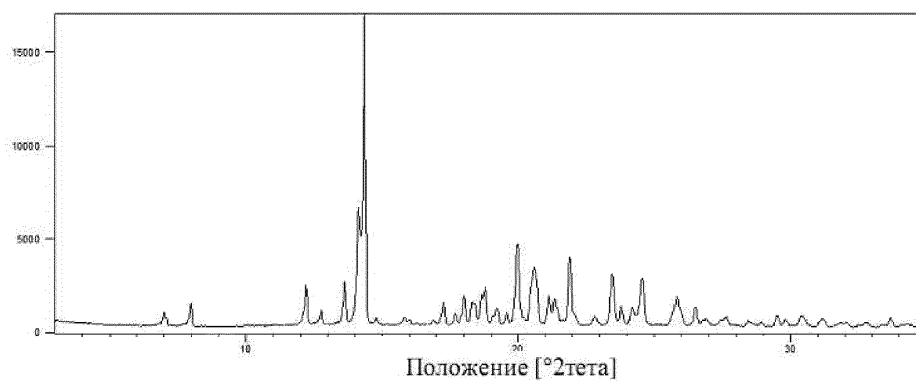


Фиг. 40

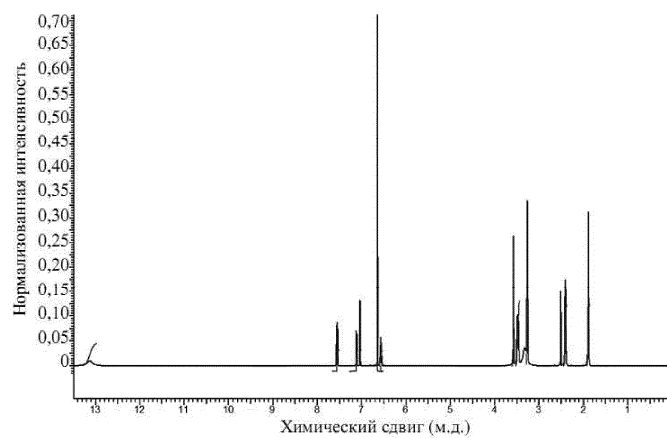
041551



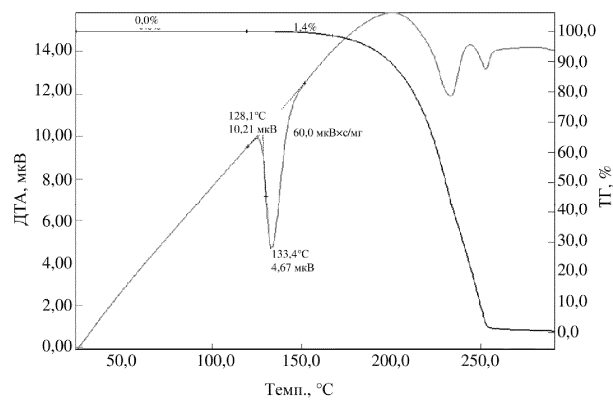
Фиг. 41



Фиг. 42

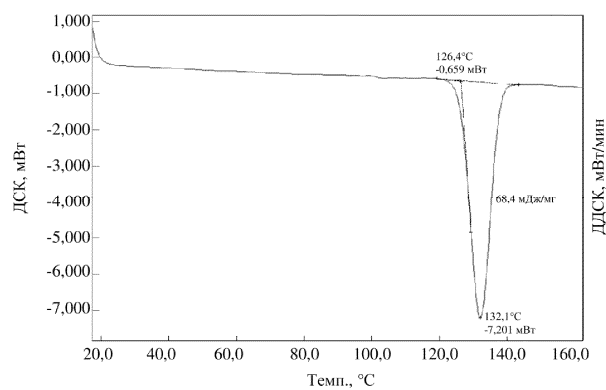


Фиг. 43

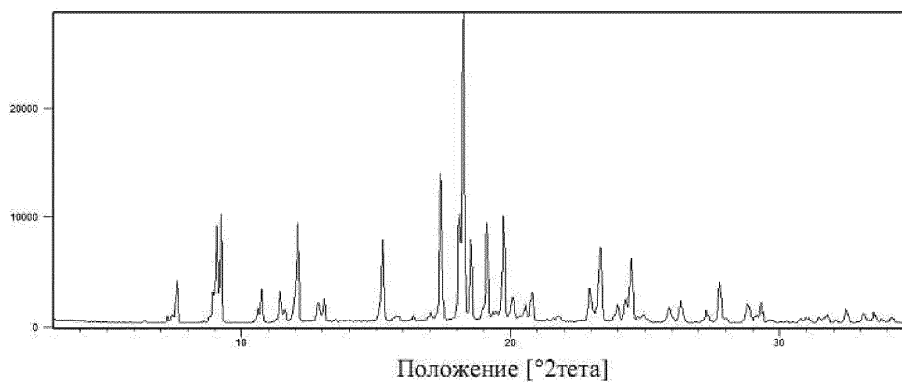


Фиг. 44

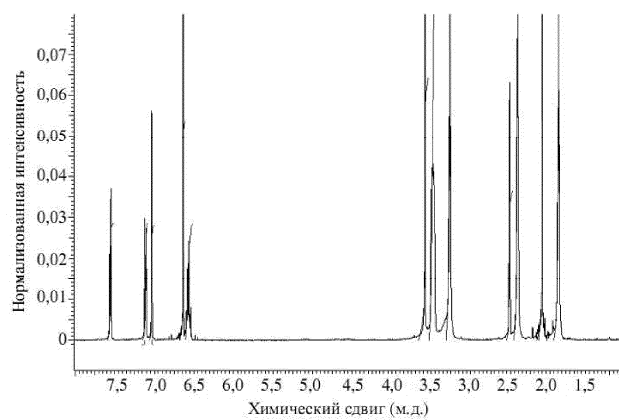
041551



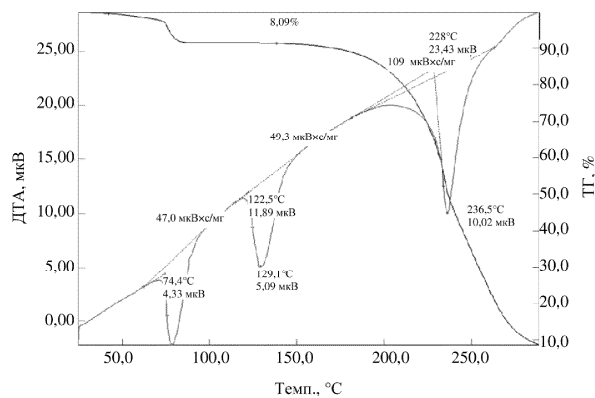
Фиг. 45



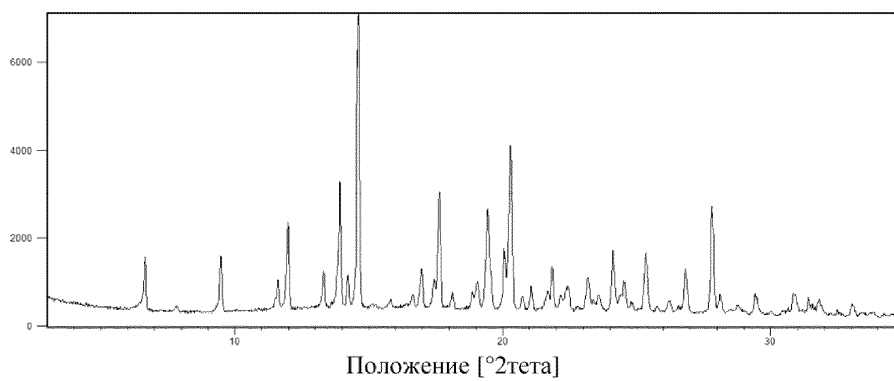
Фиг. 46



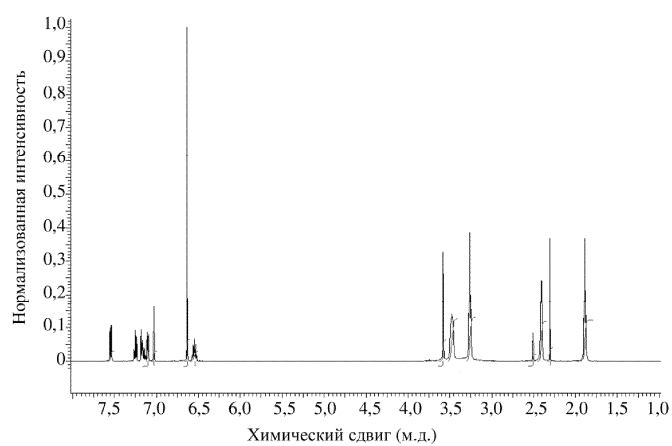
Фиг. 47



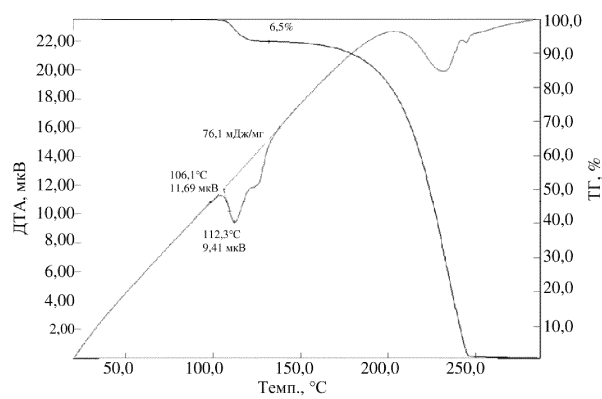
Фиг. 48



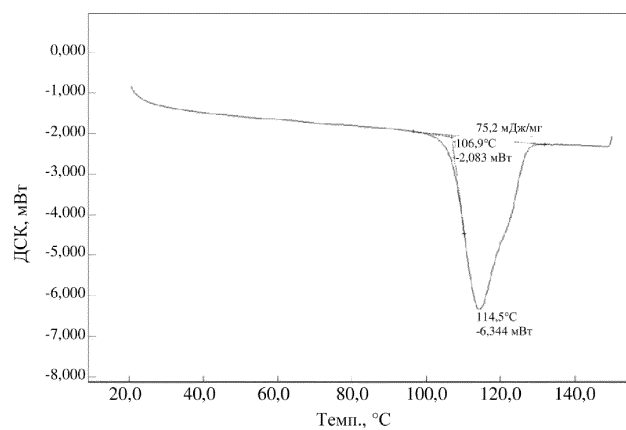
Фиг. 49



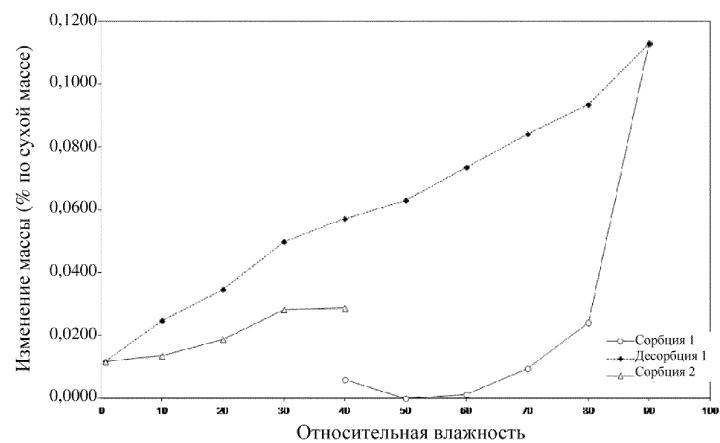
Фиг. 50



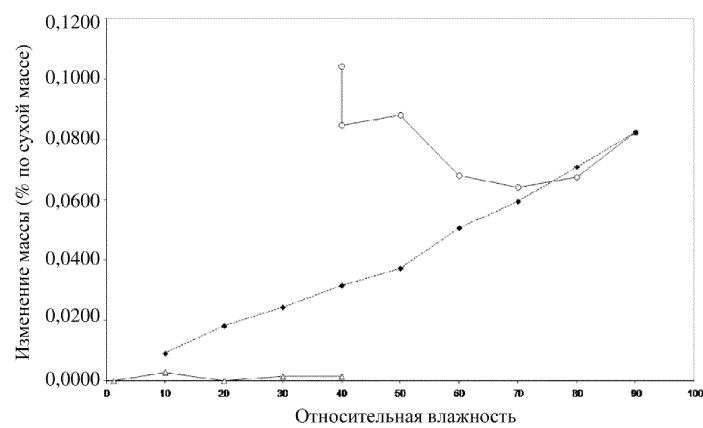
Фиг. 51



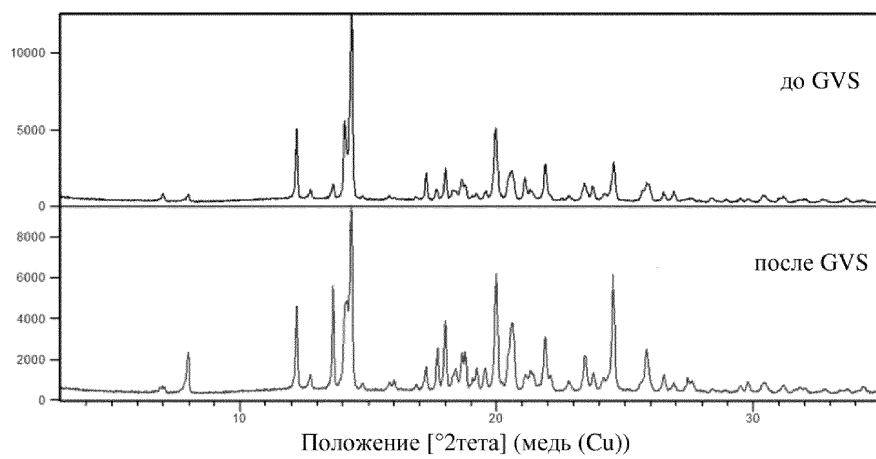
Фиг. 52



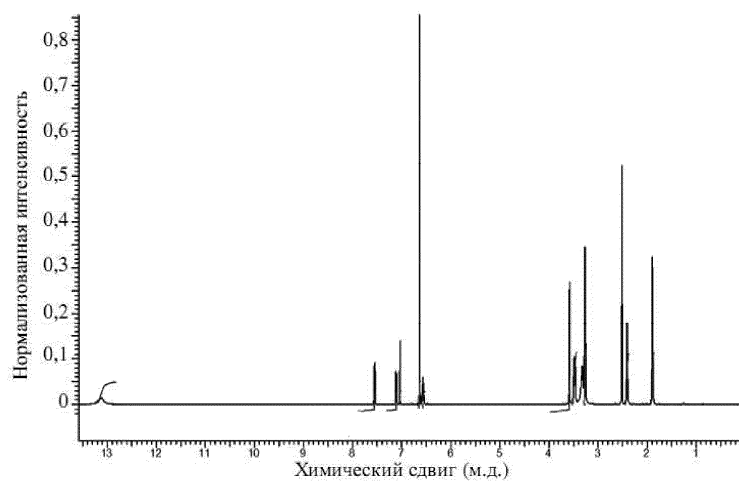
Фиг. 53



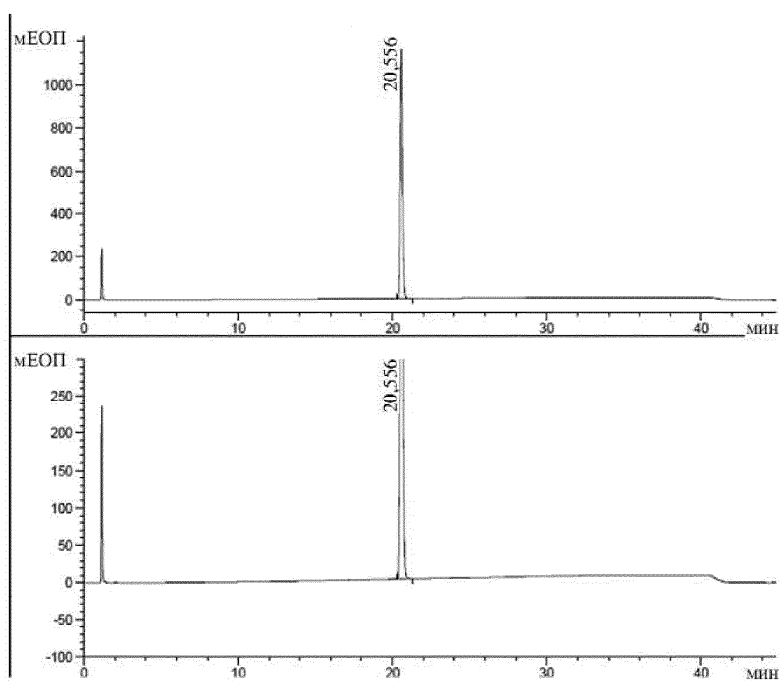
Фиг. 54



Фиг. 55



Фиг. 56



Пик, №	RT, мин	Тип	Название	Площадь	Площадь, %	Высота	Симметр.
1	20,556	ММ		1,23918e4	100,000	1,159e3	0,755

Фиг. 57



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2