

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046380

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.03.07

(21) Номер заявки  
202190576

(22) Дата подачи заявки  
2019.09.26

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)

## (54) ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ А И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 62/736,979

(32) 2018.09.26

(33) US

(43) 2021.09.03

(86) PCT/US2019/053076

(87) WO 2020/069068 2020.04.02

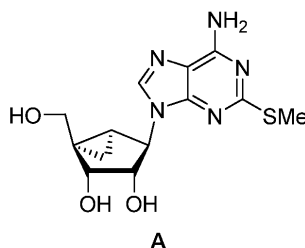
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
АСТРОСАЙТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Поу Расселл Бёрч, Джонаитис  
Дэвид Т., Грув Лиза Мишель (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(56) US-A1-20180021363  
WO-A1-2006091905  
PubChem-CID-11623975, Create Date: 26  
October 2006 (26.10.2006), pg 2, Fig.  
US-B1-9789131  
JACOBSON et al. "Historical and Current  
Adenosine Receptor Agonists in Preclinical and  
Clinical Development", Frontiers in Cellular  
Neuroscience, March 2019. Vol. 13, Article 124, 17  
pages, entire document, especially: pg 12, Figure 3,  
formula 38, MRS-4322.

(57) В изобретении предложены твердая форма соединения А:



характеризующаяся 3 или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при следующих значениях  $2\theta$  (градусах 2-тета): 7,6, 8,0, 9,0, 10,8, 11,8, 12,5, 13,1, 16,2, 16,7, 17,2, 17,9, 18,1, 18,3, 19,8, 21,0, 21,5, 22,8, 23,1, 23,7, 23,9, 24,9, 26,1, 26,5, 26,6, 27,1, 28,6, 29,3, 29,7, 30,1, 30,4, 30,8, 32,0, 32,8, 32,9, 33,7, 34,7, 36,3, 36,7, 37,9, 38,2, 38,5, 38,7 и 39,6, при этом каждое значение  $2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$  от указанного значения, и твердая форма соединения А, характеризующаяся 3 или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при следующих значениях  $2\theta$  (градусах 2-тета): 4,7, 7,6, 9,5, 10,0, 10,5, 13,8, 14,2, 14,7, 15,2, 15,4, 16,2, 17,1, 17,9, 18,3, 19,0, 20,1, 21,0, 21,5, 23,0, 23,8, 24,3, 24,6, 25,4, 25,6, 25,9, 26,2, 26,6, 27,6, 28,8, 29,1, 29,5, 29,9, 30,2, 30,6, 31,6, 32,3, 32,7, 33,1, 33,6, 35,9, 37,0, 37,4 и 39,0, при этом каждое значение  $2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$  от указанного значения. Указанные твердые формы и фармацевтические композиции на их основе подходят для применения для лечения некоторых расстройств и состояний, например повреждений головного мозга, таких как инсульт или черепно-мозговые травмы.

046380 B1

046380 B1

### Область техники

Изобретение относится к соединениям и способам их применения для лечения, облегчения или ускорения восстановления при определенных состояниях головного мозга, центральной нервной системы (ЦНС) или сердечно-сосудистой системы, таких как повреждение головного мозга, нейродегенеративное состояние или ишемия сердца.

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/736,979, поданной 26 сентября 2018 г., содержание которой настоящим полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

### Уровень техники

Повреждения головного мозга, к сожалению, являются распространенным патологическим состоянием и одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. В частности, головной мозг подвержен повреждениям, поскольку нейроны обладают ограниченной способностью к восстановлению. На момент рождения субъекта мозг уже содержит все нейроны, которые он будет иметь в течение жизни. В отличие от других клеток организма, нейроны перестают воспроизводиться вскоре после рождения. Если эти клетки подвергаются повреждению или погибают, они не заменяются, что часто приводит к инвалидизирующему и в значительной степени необратимому снижению когнитивных и сенсомоторных способностей субъекта. Состояния, которые приводят к гибели и повреждению нервных клеток, различны: от эпизодов ишемии (например, инсульта) и травм до дегенеративных расстройств (например, болезни Альцгеймера).

Повреждение центральной нервной системы (ЦНС) является существенной причиной смерти и инвалидности во всем мире. Например, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), примерно 1,7 миллиона человек ежегодно подвергаются черепно-мозговым травмам (ЧМТ), что обходится экономике США более чем в 60 миллиардов долларов в год с учетом медицинских расходов и снижения производительности труда (Finkelstein, E; Corso, P; Miller, T, The Incidence and Economic Burden of Injuries in the United States, Oxford University Press: New York, 2006). Помимо этого, инсульт является третьей по значимости причиной смерти в США с расчетной заболеваемостью 795000 случаев ежегодно, основной причиной инвалидности, и обходится экономике США более чем в 34 миллиарда долларов в год (NINDS, 2014; stroke.nih.gov; and Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. "Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association," Circulation. 2015; e29-322). При оказании неотложной помощи существует возможность провести лечение в течение 24 часов, что может ограничить степень повреждения. Непосредственно после ишемического или геморрагического инсульта участок инсульта в головном мозге, как правило, содержит центральную массу ткани, которая необратимо повреждена, а также область жизнеспособной, но подверженной риску ткани, называемую ишемической полутенью (пенумброй). В этот период недостаточное снабжение клеток головного мозга кислородом и глюкозой приводит к дальнейшему вторичному повреждению области полутени. Недостаток кислорода и глюкозы снижает выработку энергии митохондриями клеток. Непосредственным следствием этого недостатка энергии является нарушение работы ионных насосов, что вследствие повышения содержания внеклеточных ионов калия ( $K^+$ ) вызывает волны повторяющейся распространяющейся деполяризации в ткани головного мозга. В то же время приток ионов натрия ( $Na^+$ ) в клетки, за которыми следуют хлорид-ионы ( $Cl^-$ ), приводит к набуханию клеток вследствие повышения осмотического давления, сдавливанию соседних нейронов и их отростков, что в итоге приводит к лизису (разрыву клеток) и развитию воспалительных реакций. В целом, это нарушение ионного гомеостаза приводит к эксайтотоксичности, набуханию клеток и гибели клеток, вследствие чего повреждение распространяется на прилежащие ткани и происходят патологические изменения за счет вторичных механизмов. Существует потребность в эффективном лечении в течение первых 24 часов для защиты клеток головного мозга, подвергшихся стрессу. Распространение повреждения головного мозга при инсульте аналогично наблюдаемому при других формах повреждения головного мозга, таких как травмы и сотрясения.

Помимо неотложного лечения, эффективное функционирование астроцитов играет ключевую роль в более широком восстановлении функции нервной ткани - в период от 24 до 96 часов после инсульта головного мозга, в течение месяцев-лет у пациентов с нейродегенерацией, такой как болезнь Альцгеймера, или, в наиболее общем случае, у пожилых людей. Вследствие неспособности клеток головного мозга к регенерации необходимо обеспечить реорганизацию оставшейся неповрежденной ткани головного мозга с целью восстановления любого снижения функции. Этот потенциал к реорганизации нейронов снижается у людей старшего возраста.

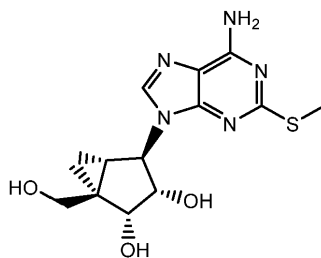
Предполагается, что рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), опосредуют кардиопротективное действие. Следовательно, существует потенциальная возможность лечения заболеваний сердца и сердечно-сосудистых заболеваний с помощью схожих механизмов действия посредством модуляции этих рецепторов.

Существует актуальная и острая неудовлетворенная медицинская потребность в более эффективных способах лечения повреждений головного мозга, повреждений ЦНС, заболеваний сердца и сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними состояний, а также в стимулировании восстановления

функции нервной ткани у пациентов с нейродегенеративными состояниями, такими как болезнь Альцгеймера.

#### Краткое описание изобретения

В настоящее время обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их композиции можно применять для лечения, облегчения или ускорения восстановления при определенных состояниях головного мозга, центральной нервной системы (ЦНС) или сердечно-сосудистой системы, таких как повреждение головного мозга, нейродегенеративное состояние или ишемия сердца. Как правило, формы свободного основания и их фармацевтически приемлемые композиции подходят для лечения или снижения тяжести различных заболеваний или расстройств, как подробно описано в настоящем описании. Такие соединения представлены химической структурой ниже, обозначенной как соединение А:



А.

Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции подходят для лечения различных заболеваний, расстройств или состояний, включая описанные в настоящем описании.

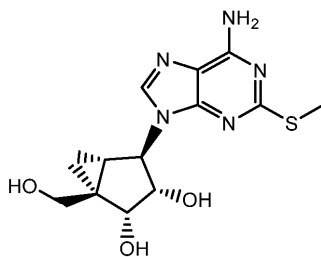
#### Краткое описание графических материалов

- На фиг. 1 изображена дифрактограмма XRPD Формы А соединения А.
- На фиг. 2 изображена кривая ДСК Формы А соединения А.
- На фиг. 3 изображена кривая ТГА Формы А соединения А.
- На фиг. 4 изображена кривая ДСП Формы А соединения А.
- На фиг. 5 изображена дифрактограмма XRPD Формы А соединения А до (вверху) и после (внизу) анализа ДСП.
- На фиг. 6 изображены ИК-ПФ-спектры Формы А соединения А.
- На фиг. 7 изображены КР-ПФ-спектры Формы А соединения А.
- На фиг. 8 изображены твердотельные <sup>13</sup>С спектры Формы А соединения А.
- На фиг. 9 представлено полученное с помощью оптического микроскопа изображение Формы А соединения А.
- На фиг. 10 изображена дифрактограмма XRPD Формы В соединения А.
- На фиг. 11 изображена кривая ДСК Формы В соединения А.
- На фиг. 12 изображена кривая ТГА Формы В соединения А.
- На фиг. 13 изображена кривая ДСП Формы В соединения А.
- На фиг. 14 изображена дифрактограмма XRPD Формы В соединения А до (вверху) и после (внизу) анализа ДСП.
- На фиг. 15 изображены ИК-ПФ-спектры Формы В соединения А.
- На фиг. 16 изображены КР-ПФ-спектры Формы В соединения А.
- На фиг. 17 изображены твердотельные <sup>13</sup>С спектры Формы В соединения А. На фиг. 18 представлено полученное с помощью оптического микроскопа изображение Формы В соединения А.

#### Подробное описание изобретения

Общее описание некоторых аспектов настоящего изобретения

В патенте США № 9,789,131, заявка на который была подана 21 апреля 2011 г., выданном 17 октября 2017 г. ("патент '131"), содержание которого настоящим полностью включено в настоящее описание посредством ссылки, и заявке на патент США с серийным номером 15/670,738, поданной 7 августа 2017 г. и опубликованной как US 2018/0021363 25 января 2018 г. ("публикация '363"), содержание которой настоящим полностью включено в настоящее описание посредством ссылки, описаны некоторые терапевтически полезные соединения. Такие соединения включают соединение А:



A.

В патенте '131 соединение А обозначено как MRS4322, и синтез соединения А подробно описан в примере 9 патента '131 и воспроизведен в настоящем описании для удобства ознакомления. В публикации '363 соединение А обозначено как MRS4322, и синтез соединения А подробно описан в примере 9 публикации '363 и воспроизведен в настоящем описании для удобства ознакомления.

Было бы желательно получить твердую форму соединения А (например, в виде его свободного основания), которая обеспечивает такие характеристики, как улучшенная растворимость в воде, стабильность и простота приготовления составов. Соответственно, в настоящем изобретении предложены формы свободного основания соединения А.

Формы свободного основания соединения А

Само собой разумеется, что соединение А может существовать в различных физических формах. Например, соединение А может быть в растворе, суспензии или в твердой форме. В некоторых вариантах реализации соединения А находится в твердой форме. Когда соединение А находится в твердой форме, указанное соединение может быть аморфным, кристаллическим или их смесью. Примеры твердых форм описаны более подробно ниже.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена форма соединения А, по существу, не содержащая примесей. В контексте настоящего описания термин "по существу не содержащий примесей" означает, что соединение не содержит значительного количества посторонних веществ. Такие посторонние вещества могут включать различные формы соединения А, остаточные реактивы или любые другие примеси, которые могут возникнуть в результате получения и/или выделения соединения А. В некоторых вариантах реализации содержание формы соединения А составляет по меньшей мере примерно 95% по массе. В других вариантах реализации настоящего изобретения содержание формы соединения А составляет по меньшей мере примерно 99% по массе.

В соответствии с одним из вариантов реализации форма соединения А присутствует в количестве по меньшей мере примерно 97, 97,5, 98,0, 98,5, 99, 99,5, 99,8 массовых процента, где проценты приведены из расчета на общую массу композиции. В соответствии с другим вариантом реализации форма соединения А содержит не более чем примерно 3,0% площади ВЭЖХ от всех органических примесей и, в некоторых вариантах реализации не более чем примерно 1,5% площади ВЭЖХ от всего количества органических примесей относительно общей площади хроматограммы ВЭЖХ. В других вариантах реализации форма соединения А содержит не более чем примерно 1,0% площади хроматограммы ВЭЖХ любой отдельной примеси; не более чем примерно 0,6% площади хроматограммы ВЭЖХ любой отдельной примеси, и в некоторых вариантах реализации не более чем примерно 0,5% площади хроматограммы ВЭЖХ любой отдельной примеси относительно общей площади хроматограммы ВЭЖХ.

Также подразумевается, что структура, изображенная для формы соединения А, включает все таутомерные формы соединения А. Помимо этого, подразумевается, что изображенные здесь структуры включают соединения, которые различаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящую структуру, за исключением замены атома водорода на атом дейтерия или трития или замены атома углерода на атом углерода, обогащенный  $^{11}\text{C}$ -,  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ , входят в объем настоящего изобретения.

Было обнаружено, что соединение А может существовать в различных твердых формах. Примеры таких форм включают полиморфные формы, такие как полиморфные формы, описанные в настоящем описании.

В контексте настоящего описания термин "полиморфная форма" относится к различным кристаллическим структурам, с образованием которых может кристаллизоваться соединение или его соль или сольват.

В некоторых вариантах реализации соединения А представляет собой кристаллическое твердое вещество. В других вариантах реализации соединения А представляет собой кристаллическое твердое вещество, по существу не содержащее аморфного соединения А. В контексте настоящего описания термин "по существу не содержащее аморфного соединения А" означает, что соединение не содержит значительного количества аморфного соединения А. В некоторых вариантах реализации содержание кристаллического соединения А составляет по меньшей мере примерно 95% по массе. В других вариантах реализации настоящего изобретения содержание кристаллического соединения А составляет по меньшей мере примерно 99% по массе. Было обнаружено, что соединение А может существовать по меньшей мере

ре в двух различных полиморфных формах. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена полиморфная форма соединения А, называемая в настоящем описании формой А. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена полиморфная форма соединения А, называемая в настоящем описании формой В.

В некоторых вариантах реализации соединение А является аморфным. В некоторых вариантах реализации соединение А представляет собой аморфное вещество и по существу не содержит кристаллического соединения А.

Форма А соединения А

В некоторых вариантах реализации Форма А соединения А имеет по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 спектральных пиков, выбранных из пиков, перечисленных в табл. 1 ниже.

Таблица 1  
Положения пиков XRPD для Формы А соединения А

$^{\circ}2\theta^1$	Относительная интенсивность	$^{\circ}2\theta$	Относительная интенсивность	$^{\circ}2\theta$	Относительная интенсивность
7,6	1,49	21,5	35,63	30,8	12,79
8,0	100	22,8	2,30	32,0	8,32
9,0	3,49	23,1	6,16	32,8	8,27
10,8	4,60	23,7	4,21	32,9	13,11
11,8	1,59	23,9	9,39	33,7	9,73
12,5	4,59	24,9	54,39	34,7	4,31
13,1	59,02	26,1	32,89	36,3	3,98
16,2	34,56	26,5	13,26	36,7	8,82
16,7	37,68	26,6	22,22	37,9	12,68
17,2	10,65	27,1	60,62	38,2	3,16
17,9	45,59	28,6	10,52	38,5	1,75
18,1	16,05	29,3	1,66	38,7	2,83
18,3	10,91	29,7	9,05	39,6	2,37
19,8	4,96	30,1	1,89	—	—
21,0	30,62	30,4	1,77	—	—

\*В этой и всех последующих таблицах положение 2 $\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации форма А соединения А отличается тем, что имеет один или более пиков на дифрактограмме ее рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), выбранных из пиков при примерно 8,0 и примерно 13,1 градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации форма А соединения А отличается тем, что имеет два пика на дифрактограмме ее рентгеновской порошковой дифракции, выбранных из пиков при примерно 8,0 и примерно 13,1 градуса 2-тета. В контексте настоящего описания термин "примерно" при использовании в отношении значения градуса 2-тета относится к указанному значению  $\pm 0,2$  градуса 2-тета.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции по существу схожа с XRPD, представленной на фиг. 1.

Способы получения формы А соединения А описаны ниже.

Форма В соединения А

В некоторых вариантах реализации Форма В соединения А имеет по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 спектральных пиков, выбранных из пиков, перечисленных в табл. 2 ниже.

Таблица 2  
Положения пиков XRPD для формы В соединения А

$^{\circ}2\theta^1$	Относительная интенсивность	$^{\circ}2\theta$	Относительная интенсивность	$^{\circ}2\theta$	Относительная интенсивность
4,7	2,43	20,1	88,35	29,5	4,27
7,6	3,96	21,0	42,70	29,9	3,19
9,5	14,73	21,5	68,69	30,2	6,20
10,0	10,55	23,0	2,13	30,6	7,95
10,5	7,20	23,8	53,95	31,6	4,20
13,8	20,73	24,3	8,09	32,3	1,42
14,2	10,53	24,6	3,80	32,7	5,03
14,7	40,39	25,4	5,74	33,1	4,67
15,2	6,59	25,6	8,51	33,6	3,56
15,4	14,70	25,9	35,31	35,9	7,11
16,2	4,80	26,2	20,76	37,0	2,87
17,1	24,58	26,6	16,53	37,4	1,78
17,9	58,03	27,6	7,29	39,0	1,26
18,3	12,94	28,8	25,11	—	—
19,0	100	29,1	8,40	—	—

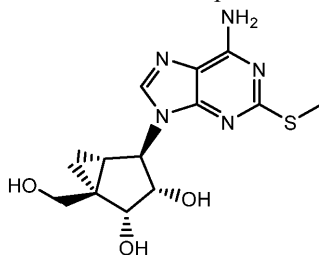
\*В этой и всех последующих таблицах положение  $2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$ .

В некоторых вариантах реализации форма В соединения А характеризуется одним или более пиками на ее дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции, выбранными из пиков при примерно 19,0, примерно 20,1 и примерно 21,5 градусах 2-тета. В некоторых вариантах реализации форма В соединения А характеризуется двумя или более пиками на ее дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции, выбранными из пиков при примерно 19,0, примерно 20,1 и примерно 21,5 градусах 2-тета. В некоторых вариантах реализации форма В соединения А характеризуется всеми тремя пиками на ее дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции, выбранными из пиков при примерно 19,0, примерно 20,1 и примерно 21,5 градусах 2-тета.

В некоторых вариантах реализации форма В соединения А характеризуется одним или более пиками на ее дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции, выбранными из пиков при примерно 9,5, примерно 10,5 и примерно 13,8 градусах 2-тета. В некоторых вариантах реализации форма В соединения А характеризуется двумя или более пиками на ее дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции, выбранными из пиков при примерно 9,5, примерно 10,5 и примерно 13,8 градусах 2-тета. В некоторых вариантах реализации форма В соединения А характеризуется тремя пиками на ее дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции, выбранными из пиков при примерно 9,5, примерно 10,5 и примерно 13,8 градусах 2-тета.

В некоторых вариантах реализации дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции по существу соответствует XRPD, представленной на фиг. 10. Способы получения формы В соединения А описаны ниже.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение предлагает соединение А:



Соединение А

где указанное соединение является кристаллическим.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена твердая форма соединения А, где указанное соединение по существу не содержит аморфного соединения А.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена твердая форма соединения А, где указанное соединение по существу не содержит примесей. В некоторых вариантах реализации

настоящего изобретения предложена твердая форма соединения А, где указанное соединение характеризуется одним или более пиками на его дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при примерно 8,0 и примерно 13,1 градусах 2-тета. В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение 1, где указанное соединение характеризуется двумя пиками на его дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при примерно 8,0 и примерно 13,1 градусах 2-тета. В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение А, где указанное соединение имеет форму А.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена твердая форма соединения А, где указанное соединение имеет дифрактограмму XRPD, по существу соответствующую дифрактограмме, изображенной на фиг. 1.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена твердая форма соединения А, где указанное соединение характеризуется одним или более пиками на его дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при примерно 19,0, примерно 20,1 и примерно 21,5 градусах 2-тета. В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение А, где указанное соединение характеризуется по меньшей мере двумя пиками на его дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при примерно 19,0, примерно 20,1 и примерно 21,5 градусах 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена твердая форма соединения А, где указанное соединение характеризуется одним или более пиками на его дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при примерно 9,5, примерно 10,5 и примерно 13,8 градусах 2-тета. В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение А, где указанное соединение характеризуется по меньшей мере двумя пиками на его дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при примерно 0,5, примерно 10,5 и примерно 13,8 градусах 2-тета.

В некоторых таких вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение А, где указанное соединение имеет форму В.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена твердая форма соединения А, где указанное соединение имеет дифрактограмму XRPD, по существу схожую с дифрактограммой, изображенной на фиг. 10.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая твердую форму соединения А и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из: соединения А в форме А и соединения А в форме В.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ ингибирования или предотвращения накопления цАМФ у пациента, включающий введение указанному пациенту твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения повреждения, заболевания или состояния, выбранного из черепно-мозговой травмы (ЧМТ), сотрясения мозга, инсульта, частичного или полного пересечения спинного мозга, неправильного питания, токсических нейропатий, менингоэнцефалопатий, нейродегенерации, вызванной наследственным заболеванием, возрастной нейродегенерации, заболевания сосудов, болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), болезни Хантингтона (БХ), рассеянного склероза (РС), бокового амиотрофического склероза (БАС), хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ), сердечно-сосудистого заболевания, аутоиммунных заболеваний, аллергических заболеваний, отторжения трансплантата, реакции "трансплантат против хозяина", внутриглазной гипертензии, глаукомы, нарушения чувствительности к запахам, нарушения обоняния, диабета 2 типа и/или обезболивания, заболеваний органов дыхания, недостаточности функции ЦНС, нарушений способности к обучению, недостаточности когнитивной деятельности, нарушений слуха, болезни Меньера, эндолимфатического гидропса, прогрессирующего снижения слуха, головокружения, вертиго, тиннитуса, сопутствующих повреждений головного мозга, связанных с лучевой терапией рака, лечением мигрени, нарушений сна у пожилых людей, эпилепсии, шизофрении, симптомов, возникающих у выздоравливающих алкоголиков, повреждения нейронов или нервов периферической нервной системы во время операции, расстройств желудочно-кишечного тракта, боли, опосредованной ЦНС, мигрени, сопутствующих повреждений головного мозга, связанных с лучевой терапией рака, депрессии, изменений настроения или поведения, деменции, неустойчивого поведения, суицидальности, тремора, хореи Хантингтона, снижения координации движений, снижения слуха, расстройств речи, синдрома сухого глаза, гипомимии, дефицита внимания, снижения памяти, когнитивных нарушений, вертиго, дизартрии, дисфагии, зрительных нарушений или дезориентации, или зависимости; включающий введение пациенту твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения повреждения, заболевания или состояния, выбранного из черепно-мозговой травмы (ЧМТ), инсульта, нейродегенеративного состояния, или заболевания сердца, или сердечно-сосудистого заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества эффективного агониста аденозинового рецептора А<sub>3</sub> (А<sub>3</sub>R). В некоторых вариантах реализации агонист аденозинового рецептора А<sub>3</sub> (А<sub>3</sub>R) представляет собой твердую форму соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемую компо-

зицию. В некоторых вариантах реализации агонист аденозинового рецептора  $A_3$  ( $A_3R$ ) представляет собой твердую форму соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемую композицию. В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения А или содержащая ее фармацевтически приемлемая композиция действует посредством двойного агонизма в отношении аденозинового рецептора  $A_3$  и аденозинового рецептора  $A_1$  ( $A_1R$ ).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения повреждения, заболевания или состояния, выбранного из черепно-мозговой травмы (ЧМТ), инсульта, нейродегенеративного заболевания, заболевания сердца или сердечно-сосудистого заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества двойного агониста аденозинового рецептора ( $A_3R$ ), агониста  $A_3R$  со смещенной активностью или частичного агониста  $A_3R$  со смещенной активностью. В некоторых вариантах реализации агонист аденозинового рецептора  $A_3$  ( $A_3R$ ) представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию. В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения А или содержащая ее фармацевтически приемлемая композиция действует посредством двойного агонизма в отношении аденозинового рецептора  $A_3R$  и аденозинового рецептора  $A_1R$  ( $A_1R$ ).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения повреждения или состояния головного мозга или центральной нервной системы (ЦНС), выбранного из черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или инсульта, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения черепно-мозговой травмы (ЧМТ), лучевого поражения, инсульта, головной боли при мигрени, заболевания сердца или сердечно-сосудистого заболевания, или нейродегенеративного расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения черепно-мозговой травмы (ЧМТ), лучевого поражения, инсульта, головной боли при мигрени, заболевания сердца или сердечно-сосудистого заболевания, или нейродегенеративного расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения повреждения, заболевания или состояния, выбранного из черепно-мозговой травмы (ЧМТ), инсульта, нейродегенеративного состояния, или заболевания сердца, или сердечно-сосудистого заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации повреждение, заболевание или состояние представляет собой ЧМТ.

В некоторых вариантах реализации ЧМТ выбрана из сотрясения мозга, поражения ударной волной, боевой травмы или легкого, умеренного или тяжелого удара по голове.

В некоторых вариантах реализации повреждение, заболевание или состояние представляет собой инсульт, выбранный из ишемического инсульта, геморрагического инсульта, субарахноидального кровоизлияния, спазма сосудов головного мозга или транзиторных ишемических атак (ТИА).

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается повышенная нейропротекция или восстановление функции нервной ткани по сравнению с таковыми у пациента, не получавшего лечения.

В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), болезни Хантингтона (БХ), рассеянного склероза (РС), бокового амиотрофического склероза (БАС), хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ) или нейродегенеративного состояния, вызванного вирусом, алкоголизмом, опухолью, токсином или повторяющимися повреждениями головного мозга.

В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

В некоторых вариантах реализации повреждение, заболевание или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, мигрень, операцию на головном мозге или неврологический побочный эффект, обусловленный химиотерапией рака. В некоторых вариантах реализации период восстановления после ЧМТ, инсульта, ишемии сердца или инфаркта миокарда сокращается по сравнению с таковым у пациента, не получавшего лечения.

В некоторых вариантах реализации заболевание сердца или сердечнососудистое заболевание выбрано из ишемии сердца, инфаркта миокарда, кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, аритмии, миокардита, перикардита, стенокардии, гипертонической болезни сердца, эндокардита, ревматической болезни сердца, врожденного порока сердца или атеросклероза.

В некоторых вариантах реализации заболевание сердца или сердечнососудистое заболевание представляет собой ишемию сердца или инфаркт миокарда.

В некоторых вариантах реализации осуществляют длительное введение соединения или компози-



ции для лечения инсульта, ишемии сердца или инфаркта миокарда в течение периода времени от возникновения повреждения до его устранения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ повышения нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у нуждающегося в этом пациента, перенесшего ЧМТ или инсульт, включающий введение указанному пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, внутривенно или парентерально.

В некоторых вариантах реализации соединения или композицию вводят в течение 24 часов после ЧМТ или инсульта.

В некоторых вариантах реализации соединения или композицию вводят в течение 8 часов после ЧМТ или инсульта.

В некоторых вариантах реализации соединения или композицию вводят по меньшей мере в течение первых 8-48 часов после ЧМТ или инсульта.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания сердца или сердечно-сосудистого заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации пациент перенес ишемию сердца или инфаркт миокарда.

В некоторых вариантах реализации соединения или композиция обеспечивают повышение кардиопротекции или регенерации поврежденной ткани сердца у пациента.

В некоторых вариантах реализации соединения или композиция обеспечивают сокращение периода восстановления после ишемии сердца или инфаркта миокарда у пациента по сравнению с таковым у пациента, не получавшего лечения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения повреждения, заболевания, расстройства или состояния, выбранного из:

(i) повреждения головного мозга, вызванного излучением, или сопутствующего повреждению головного мозга, связанного с лучевой терапией рака или лечением мигрени;

(ii) головной боли при мигрени;

(iii) состояния, связанного с повреждением головного мозга или нейродегенеративным состоянием; или

(iv) аутоиммунного заболевания или состояния, глаукомы, нарушения слуха, прогрессирующего снижения слуха, тиннитуса, эпилепсии, обезболивания, боли, опосредованной ЦНС, нейропатической боли, воспалительной боли или острой боли; включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах реализации соединения или композиция обеспечивают повышение нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента по сравнению с таковыми у пациента, не получавшего лечения.

В некоторых вариантах реализации состояние, связанное с повреждением головного мозга или нейродегенеративным состоянием, выбрано из эпилепсии, мигрени, сопутствующего повреждения головного мозга, связанного с лучевой терапией рака, депрессии, изменений настроения или поведения, деменции, неустойчивого поведения, суицидальных наклонностей, тремора, хореи Хантингтона, снижения координации движений, снижения слуха, расстройств речи, синдрома сухого глаза, гипомимии, дефицита внимания, снижения памяти, когнитивных нарушений или недостаточности когнитивной деятельности, недостаточности функции ЦНС, нарушений способности к обучению, вертиго, дизартрии, дисфагии, зрительных нарушений или дезориентации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ повышения кардиопротекции или регенерации поврежденной ткани сердца у нуждающегося в этом пациента, перенесшего ишемию сердца или инфаркт миокарда, включающий введение указанному пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ получения твердой формы соединения А, включающий одну или более стадий удаления растворителя и добавления растворителя. В некоторых вариантах реализации добавленный растворитель является таким же, как удаленный растворитель. В некоторых вариантах реализации добавленный растворитель отличается от удаленного растворителя. Средства удаления растворителя известны в области синтеза и химии и включают, но не ограничиваются ими, любые из средств, описанных в настоящем описании и в разделе "Примеры".

В некоторых вариантах реализации способ получения твердой формы соединения А включает одну или более стадий нагревания или охлаждения препарата.

В некоторых вариантах реализации способ получения твердой формы соединения А включает одну или более стадий перемешивания препарата встряхиванием или вихревым движением.

В некоторых вариантах реализации способ получения твердой формы соединения А включает стадию нагревания.

В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения А осаждают из смеси. В другом варианте реализации твердую форму соединения А кристаллизуют из смеси. В других вариантах реализации твердую форму соединения А кристаллизуют из раствора после внесения затравки в раствор (то есть добавления кристаллов соединения А в раствор).

Твердая форма соединения А может выпадать в осадок из реакционной смеси или может быть получена путем удаления части или всего растворителя посредством таких способов, как выпаривание, перегонка, фильтрация (например, нанофильтрация, ультрафильтрация), обратный осмос, абсорбция и реакция, путем добавления антирастворителей, таких как гептан, путем охлаждения или с помощью различных комбинаций этих способов.

Как в целом описано выше, твердая форма соединения А необязательно может быть выделена. Следует понимать, что твердая форма соединения А может быть выделена с помощью любых подходящих физических средств, известных специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах реализации осажденную твердую форму соединения А отделяют от надосадочной жидкости фильтрованием. В других вариантах реализации осажденную твердую форму соединения А отделяют от надосадочной жидкости путем декантации надосадочной жидкости.

В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения А отделяют от надосадочной жидкости фильтрованием.

В некоторых вариантах реализации выделенную твердую форму соединения А сушат на воздухе. В других вариантах реализации выделенную твердую форму соединения А сушат при пониженном давлении, необязательно при повышенной температуре. Примеры подходящих растворителей, подходящих для применения в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, протонные растворители, апротонные растворители, полярный апротонный растворитель или их смеси. В некоторых вариантах реализации подходящие растворители включают простой эфир, сложный эфир, спирт, кетон или их смеси. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой один или более органических спиртов. В некоторых вариантах реализации растворитель хлорирован. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой ароматический растворитель.

В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой метанол, этанол, изопропанол или ацетон, где указанный растворитель является безводным или в комбинации с водой или гептаном. В некоторых вариантах реализации подходящие растворители включают тетрагидрофуран, диметилформамид, диметилсульфоксид, глим, диглим, метил-трет-бутиловый простой эфир, т-бутанол, н-бутанол и ацетонитрил. В некоторых вариантах реализации подходящим растворителем является этанол. В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой безводный этанол. В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой МТВЕ (метил-трет-бутиловый эфир). В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой смесь метанола и метиленхлорида. В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой смесь ацетонитрила и воды. В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой метилацетат, изопропилацетат, ацетон или тетрагидрофуран. В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой диэтиловый эфир. В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой воду. В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой метилэтилкетон. В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой толуол.

Применения соединений и их фармацевтически приемлемых композиций В контексте настоящего описания термины "терапия", "лечить" и "лечение" относятся к обращению вспять, облегчению, задержке наступления или замедлению развития заболевания или расстройства или одного или более его симптомов, как описано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации терапию проводят после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации терапию проводят при отсутствии симптомов. Например, терапию проводят восприимчивому человеку до появления симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов восприимчивости). Терапию также продолжают после устранения симптомов, например, для предотвращения, отсрочки или снижения тяжести их рецидива.

Повреждения и состояния головного мозга, ЦНС, сердечно-сосудистой системы и другие повреждения и состояния

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен новый подход для предотвращения и/или лечения повреждения головного мозга, связанного с острой травмой головного мозга, а также хронических заболеваний головного мозга и ЦНС и заболеваний сердца и сердечно-сосудистых заболеваний и состояний. В одном аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения таких повреждений, заболеваний и состояний путем использования эффектов нейропротекции и восстановления функции нервной ткани, опосредованных астроцитами, которые в настоящее время считаются ключевыми естественными клетками-хранителями нейронов, а также митохондриями астроцитов, которые обеспечивают значительную часть энергетических потребностей головного мозга. В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения таких повреждений, заболеваний и состояний с по-

мощью кардиопротективных и регенеративных эффектов, опосредованных рецепторами  $A_3R$ . Что касается эффектов нейропротекции и восстановления функции нервной ткани, полагают, без привязки к теории, что избирательное усиление энергетического метаболизма астроцитов, опосредованное рецепторами  $A_3R$  и/или  $P2Y_1$ , стимулирует функции астроцитов как "клеток-хранителей", например, их функции, обеспечивающие нейропротекцию и восстановление функции нервной ткани, что в свою очередь повышает устойчивость нейронов и других клеток как к острому повреждению, так и к хроническому стрессу. В некоторых случаях может являться целесообразным обеспечение смещенной, то есть избирательной или преимущественной, активации одного или более путей передачи сигнала, опосредованного рецепторами  $A_3R$  и/или  $P2Y_1$  и/или  $A_1R$ , когда активация одного или более нежелательных сигнальных путей не происходит, либо происходит в меньшей степени. В дополнение к астроцитам или в качестве альтернативы им, функции, обеспечивающие нейропротекцию или восстановление функции нервной ткани, могут быть активированы в глии, микроглие, нейронах, эндотелиальных клетках и других типах клеток головного мозга и/или ЦНС. Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения предложены соединения и способы их применения для лечения, облегчения или ускорения выздоровления при определенных состояниях головного мозга или центральной нервной системы (ЦНС), таких как повреждения головного мозга, например, обеспечивающие усиление эффектов нейропротекции и/или восстановления функции нервной ткани, опосредованных астроцитами, глией, микроглией, нейронами, эндотелиальными клетками или другими клетками головного мозга и/или ЦНС, включающие введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

Астроциты играют ключевые роли в сохранении и защите нейронов, и они существенно влияют на последствия травм головного мозга, вызывающих повреждения головного мозга, такие как ишемические повреждения. Меньше оценена центральная роль самих митохондрий астроцитов, которую они играют в упомянутых функциях головного мозга. Например, ингибирование функции митохондрий астроцитов усиливает набухание клеток и приводит к некротической гибели клеток. Нейроны подвергаются постоянному повреждению вследствие повторяющихся распространяющихся деполяризаций только в том случае, если митохондриальная функция астроцитов нарушена, и митохондрии астроцитов необходимы для уменьшения патофизиологического повышения содержания внеклеточных ионов  $K^+$ , которое инициирует распространяющиеся деполяризации. Активация пуринергических рецепторов на астроцитах приводит к увеличению содержания митохондриальных ионов  $Ca^{2+}$ , что усиливает функцию цикла лимонной кислоты в митохондриях и повышает интенсивность дыхания и выработку АТФ. Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение относится к обнаружению того, что активация пуринергических рецепторов астроцитов усиливает функцию сигнальных путей, опосредующих выживаемость клеток головного мозга, что обеспечивает жизнеспособность и астроцитов, и нейронов при окислительном стрессе. Кроме того, активированные астроциты осуществляют выработку и доставку восстановленного глутатиона, ключевого антиоксиданта, который способствует устойчивости и астроцитов, и нейронов к окислительному стрессу. Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предложен способ модуляции пуринергических рецепторов астроцитов, обеспечивающий стимулирование выживаемости и жизнеспособности одного или более типов клеток в головном мозге пациента после окислительного стресса, такого как окислительный стресс, вызванный повреждением головного мозга, ишемией-реперфузией или нейродегенеративным состоянием, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации активация астроцитов достигается путем приведения одного или более пуринергических рецепторов, таких как аденозиновые рецепторы (AR), например, связанные с астроцитами или экспрессируемые ими, в контакт с раскрытым соединением, что обеспечивает модуляцию активности одного или более рецепторов. В некоторых вариантах реализации соединение активирует астроциты посредством воздействия на аденозиновые рецепторы на астроцитах, такие как рецепторы  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  и  $A_3$ , для лечения одного или более раскрытых заболеваний или состояний. В некоторых вариантах реализации раскрытое соединение, после введения нуждающемуся в этом пациенту, влияет на одну или более функций, таких как поглощение глутамата, реактивный глиоз, набухание клеток и высвобождение нейротрофических и нейротоксических факторов, оказывающих воздействие на метаболический стресс и его последствия, и, таким образом, обеспечивает лечение одного или более заболеваний или состояний. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист AR. В некоторых вариантах реализации пуринергический рецептор представляет собой аденозиновый рецептор  $A_3$  ( $A_3R$ ). В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист  $A_3R$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой частичный агонист рецептора  $A_3$  ( $A_3R$ ), такого как рецептор  $A_3$  человека ( $hA_3R$ ), или агонист  $A_3R$  со смещенной активностью или частичный агонист  $A_3R$  со смещенной активностью. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой антагонист рецептора  $A_3$  со смещенной активностью. В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

Рецепторы P2Y представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белком, и различные подтипы этих рецепторов играют важные роли в таких процессах как синаптическая коммуникация, дифференцировка клеток, поток ионов, расширение кровеносных сосудов, проницаемость гематоэнцефалического барьера, агрегация тромбоцитов и нейромодуляция. Характерные члены семейства пуринергических рецепторов P2Y включают рецепторы P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>11</sub>, P2Y<sub>12</sub> и P2Y<sub>13</sub> млекопитающих, которые связываются с адениновыми нуклеотидами; рецепторы P2Y<sub>4</sub>, P2Y<sub>6</sub> и P2Y<sub>14</sub>, которые связываются с урациловыми нуклеотидами; и рецепторы P2Y<sub>2</sub> и рецепторы P2Y<sub>4</sub> грызунов, которые обладают смешанной селективностью. В некоторых вариантах реализации активация астроцитов достигается путем приведения одного или более пуринергических рецепторов, таких как рецепторы P2Y, например, связанные с астроцитами или экспрессируемые ими, в контакт с раскрытым соединением, что обеспечивает модуляцию активности одного или более рецепторов. В некоторых вариантах реализации соединение активирует астроциты посредством воздействия на рецепторы P2Y, такие как рецепторы P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>11</sub>, P2Y<sub>12</sub> и P2Y<sub>13</sub>, связанные с астроцитами или экспрессируемые ими, для лечения одного или более раскрытых заболеваний или состояний. В некоторых вариантах реализации рецептор P2Y представляет собой рецептор P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации рецептор P2Y<sub>1</sub> расположен на внутриклеточных митохондриальных мембранах. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист P2Y. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист P2Y<sub>1</sub>, например, агонист рецептора P2Y<sub>1</sub> человека. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора P2Y<sub>1</sub>, такого как рецептор P2Y<sub>1</sub> человека, со смещенной активностью, частичный агонист P2Y<sub>1</sub> или частичный агонист P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой антагонист рецептора P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения повреждения головного мозга, такого как повреждение головного мозга в результате ЧМТ или прогрессирующего нейродегенеративного расстройства, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В некоторых вариантах реализации субъект перенес ЧМТ, сотрясение мозга, инсульт, частичное или полное пересечение спинного мозга или страдал от неправильного питания. В других вариантах реализации субъект страдал от токсических нейропатий, менингоэнцефалопатий, нейродегенерации, вызванной наследственным заболеванием, возрастной нейродегенерации или заболевания сосудов; или другого заболевания, раскрытого в патенте США № 8691775, который включен в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения повреждения головного мозга, такого как повреждение головного мозга в результате ЧМТ или прогрессирующего нейродегенеративного расстройства, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества агониста A<sub>3</sub>R. В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или облегчения повреждения головного мозга, такого как повреждение головного мозга в результате ЧМТ или прогрессирующего нейродегенеративного расстройства, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества агониста P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора A<sub>3</sub> со смещенной активностью, частичный агонист A<sub>3</sub> или частичный агонист A<sub>3</sub> со смещенной активностью. В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении A<sub>3</sub>R и A<sub>1</sub>R. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью, частичный агонист P2Y<sub>1</sub> или частичный агонист P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью или антагонист P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию. В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ стимулирования или повышения нейропротекции, восстановления функции нервной ткани или регенерации нервной ткани у пациента, страдающего от заболевания или состояния, включающий введение указанному пациенту эффективного количества раскрытого соединения, например, твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах реализации пациент страдает от нейродегенеративного заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации пациент перенес ЧМТ.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ стимулирования опосредованных астроцитами нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ стимулирования опосредованных астроцитами нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества агониста A<sub>3</sub>R. В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ стимулирования опосредованных астроцитами нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества агониста P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора A<sub>3</sub> со смещенной активностью, частичный агонист A<sub>3</sub> или

частичный агонист  $A_3$  со смещенной активностью или антагонист  $A_3$ . В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора  $P2Y_1$  со смещенной активностью, частичный агонист  $P2Y_1$  или частичный агонист  $P2Y_1$  со смещенной активностью или антагонист  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ стимулирования выживаемости нейронов, глиальных клеток, эндотелиальных клеток или других клеток головного мозга, таких как клетки в ишемической полутени, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании. В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ стимулирования выживаемости нейронов, глиальных клеток или других клеток головного мозга, таких как клетки в ишемической полутени, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества агониста  $A_3R$ . В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ стимулирования выживаемости нейронов, глиальных клеток, эндотелиальных клеток или других клеток головного мозга, таких как клетки в ишемической полутени, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту эффективного количества агониста  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора  $A_3$  со смещенной активностью, частичный агонист  $A_3$  или частичный агонист  $A_3$  со смещенной активностью или антагонист  $A_3$ . В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора  $P2Y_1$  со смещенной активностью, частичный агонист  $P2Y_1$  или частичный агонист  $P2Y_1$  со смещенной активностью или антагонист  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию. В дополнительных вариантах реализации пациент страдает от повреждения головного мозга, такого как описанные ниже, или подвержен риску получения этого повреждения. Соответственно, также предложены способы лечения обсуждаемых ниже состояний.

#### Черепно-мозговые травмы

Черепно-мозговые травмы (ЧМТ), к сожалению, являются распространенным патологическим состоянием, и, согласно прогнозам, станут третьей по значимости причиной заболеваемости и смертности к 2020 году во всем мире. Утвержденных способов лечения ЧМТ не существует, и большинство пациентов с ЧМТ выписывают из больницы без фармакологического лечения (Witt 2006). Повторяющаяся ЧМТ, такая как сотрясения мозга, может спровоцировать возрастную нейродегенерацию, которая в течение десятилетий приводит к различным симптомам и нарушениям трудоспособности (McKee 2013). ЧМТ могут произойти в результате спортивных травм, дорожно-транспортных происшествий, падений, взрывов, нанесения телесных повреждений и тому подобного. По своей сложности и степени тяжести травмы широко варьируют от "легких" сотрясений мозга с кратковременными изменениями психического статуса, когнитивными нарушениями или потерей сознания до "тяжелого" бессознательного состояния и/или амнезии в течение длительных периодов времени после получения травмы. В США примерно 1,7 миллиона человек ежегодно получают повреждения, приводящие к ЧМТ, и обращаются за медицинской помощью (по данным UCSF и CDC), и, согласно оценкам CDC, ежегодно происходят еще от 1,6 до 3,8 миллиона случаев сотрясения мозга во время занятий спортом и других развлекательных занятий, при которых пострадавшие не обращаются в больницы или отделения неотложной помощи. (CDC; Langlois 2006) Примерно 5-10% спортсменов получают сотрясение мозга в течение каждого спортивного сезона. (Sports Concussion Institute 2012) Американский футбол представляет собой вид спорта, связанный с самым высоким риском сотрясения мозга для мужчин (вероятность сотрясения мозга 75%), тогда как европейский футбол характеризуется самым высоким риском сотрясения мозга для женщин (вероятность сотрясения мозга 50%). ЧМТ является основной причиной смерти и инвалидности среди детей и молодых совершеннолетних людей (CDC) и наиболее часто получаемой травмой при ведении военных действий; примерно 20% военнослужащих США, мобилизованных с 2003 года, подверглись по меньшей мере одной ЧМТ. (Консорциум по хроническим последствиям нейротравм (Chronic Effects of Neurotrauma Consortium, CENC); Warden 2006; Scholten 2012; Taylor 2012; Gavett 2011; Guskiewicz 2005; Omalu 2005) Общие косвенные и прямые медицинские расходы, связанные с ЧМТ, оценивают в 77 миллиардов долларов в год (UCSF и CDC). По меньшей мере 5 миллионов американцев нуждаются в постоянной ежедневной помощи в выполнении действий вследствие ЧМТ (CDC и Thurman 1999).

Активация астроцитов в соответствии с настоящим изобретением представляет собой новый возможный способ лечения таких состояний. Соответственно, в одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения ЧМТ или ускорения выздоровления при ЧМТ, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В некоторых вариантах реализации ЧМТ выбрана из травматических повреждений головного мозга (таких как сотрясение мозга, поражение ударной волной, боевая травма) или спинного мозга (таких как частичное или полное пересечение спинного мозга). В некоторых вариантах реализации ЧМТ возникает в результате легкого, умеренного или тяжелого удара по голове, включает открытую или закрытую рану головы, или является результа-

том проникающего или непроникающего удара по голове. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ЧМТ или ускорения выздоровления при ЧМТ, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества агониста  $A_3R$ . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ЧМТ или ускорения выздоровления при ЧМТ, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества агониста  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора  $A_3$  со смещенной активностью, частичный агонист  $A_3$  или частичный агонист  $A_3$  со смещенной активностью или антагонист  $A_3$ . В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора  $P2Y_1$  со смещенной активностью, частичный агонист  $P2Y_1$  или частичный агонист  $P2Y_1$  со смещенной активностью или антагонист  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

#### Инсульт

Инсульт возникает, когда кровеносный сосуд, транспортирующий кислород и питательные вещества в головной мозг, поврежден вследствие ишемической блокады, либо в результате геморрагического разрыва кровеносного сосуда в головном мозге, что вызывает гибель нейронов, глии и эндотелиальных клеток в поврежденной области головного мозга. Исход инсульта зависит от локализации и площади повреждения, и последствия этого повреждения наблюдают по функциям организма, регулируемым поврежденной областью головного мозга. Инсульты могут вызывать односторонний или двусторонний паралич, нарушения и затруднения речи, снижение памяти, изменения поведения и даже смерть. Инсульт является четвертой по значимости причиной смерти в США и основной причиной инвалидности взрослых. Ежегодно ~800000 человек переносят новый или повторный инсульт. Ежедневно более 2000 американцев переносят инсульт, при этом более 400 из этих случаев приводят к смерти. В 2010 году инсульт являлся причиной ~1 из каждых 19 смертей в США. Согласно оценкам, 6,8 миллиона американцев в возрасте >20 лет перенесли инсульт. (Американская ассоциация здравоохранения (АНА) и Go 2014) По состоянию на 2010 год, прямые и косвенные медицинские расходы, связанные с инсультом, оценивали в 36,5 миллиардов долларов в год. В течение нескольких минут после инсульта отсутствие кровотока приводит к необратимому повреждению центральной массы ткани головного мозга. Между этой поврежденной центральной массой ткани и нормальной тканью головного мозга находится область ткани, известная как ишемическая полутень - ткань, которая подвергнута постепенно усиливающемуся стрессу вследствие уменьшения кровотока и некоторого нарушения энергетического метаболизма. В течение первых 24-48 часов после инсульта стресс, которому подвергаются нейроны и клетки глии в ишемической полутени, приводит либо к некоторому восстановлению, либо к дальнейшей гибели клеток.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ нейропротективной терапии для пациента, перенесшего инсульт, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В некоторых вариантах реализации такая терапия обеспечивает спасение максимально возможной части ишемической полутени и/или ограничивает дальнейшее острое повреждение ткани и/или стимулирует восстановление нейронов. В другом аспекте предложен способ лечения инсульта или ускорения выздоровления при инсульте, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В другом аспекте предложен способ стимулирования или повышения нейропротекции, регенерации нервной ткани или восстановления функции нервной ткани у пациента, перенесшего инсульт, включающий введение указанному пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В другом аспекте предложен способ лечения инсульта или ускорения выздоровления при инсульте, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества агониста  $A_3R$ . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения инсульта или ускорения выздоровления при инсульте, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества агониста  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора  $A_3$  со смещенной активностью, частичный агонист  $A_3$  или частичный агонист  $A_3$  со смещенной активностью или антагонист  $A_3$ . В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора  $P2Y_1$  со смещенной активностью, частичный агонист  $P2Y_1$  или частичный агонист  $P2Y_1$  со смещенной активностью или антагонист  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

В некоторых вариантах реализации изобретения инсульт выбран из ишемического инсульта, геморрагического инсульта, субарахноидального кровоизлияния, спазма сосудов головного мозга или транзиторных ишемических атак (ТИА). В некоторых вариантах реализации инсульт представляет собой ишемический инсульт. В некоторых вариантах реализации инсульт представляет собой геморрагический инсульт. В некоторых вариантах реализации соединения вводят в течение 48 часов после инсульта. В некоторых вариантах реализации соединения вводят в течение 24 часов после инсульта. В некоторых вариантах реализации соединения вводят в течение 16 часов после инсульта. В некоторых вариантах реализа-

ции соединение вводят в течение 8, 4, 2 или 1 часа после инсульта. В некоторых вариантах реализации соединения вводят в течение по меньшей мере первых 1-72 часов после инсульта. В некоторых вариантах реализации соединения вводят в течение по меньшей мере первых 8-52 часов после инсульта. В некоторых вариантах реализации соединения вводят в течение по меньшей мере первых 8-48 часов после инсульта. В некоторых вариантах реализации соединения вводят в течение по меньшей мере первых 24-48 часов после инсульта. В некоторых вариантах реализации осуществляют длительное введение соединения для лечения инсульта после его возникновения. В некоторых вариантах реализации осуществляют длительное введение соединения для лечения транзиторных ишемических атак (ТИА).

В некоторых вариантах реализации осуществляют длительное введение соединения для лечения ишемического инсульта, геморрагического инсульта, субарахноидального кровоизлияния, спазма сосудов головного мозга, транзиторных ишемических атак (ТИА), или для лечения пациента, подверженного повышенному риску инсульта, такого как пациент, который перенес инсульт в прошлом и который подвержен риску повторного инсульта, например, пациент в возрасте более 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 лет.

В некоторых вариантах реализации соединения применяют для лечения ишемически-реперфузионного повреждения, вызванного инсультом.

#### Непродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания представляют собой неизлечимые, прогрессирующие и в конечном итоге инвалидизирующие синдромы, возникающие в результате прогрессирующей дегенерации и/или гибели нейронов в головном и спинном мозге. Нейродегенерация приводит к нарушениям движения (атаксиям) и/или нарушениям когнитивной функции (деменциям) и включает спектр заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), болезнь Хантингтона (БХ), рассеянный склероз (РС), боковой амиотрофический склероз (БАС) и хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ). В то время как многие нейродегенеративные заболевания в основном имеют наследственное происхождение, другие причины могут включать вирусы, алкоголизм, опухоли или токсины, а также, как теперь ясно, повторяющиеся повреждения головного мозга.

С течением времени нейроны накапливают клеточные повреждения вследствие вышеупомянутых факторов, что обычно считают причиной возникновения у пожилых людей многих нейродегенеративных заболеваний, связанных с длительным клеточным стрессом, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Деменции представляют собой основные последствия нейродегенеративных заболеваний, при этом примерно 60-70% случаев приходится на БА. (Kandale 2013) Как обсуждалось выше, активация механизмов нейропротекции и восстановления функции нервной ткани может облегчить прогрессирование одного или более нейродегенеративных заболеваний. Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания или ускорения выздоровления при нейродегенеративном заболевании, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции. В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от нейродегенеративного заболевания, включающий введение указанному пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В некоторых вариантах реализации предложен способ стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от нейродегенеративного заболевания, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста  $A_3R$ . В других вариантах реализации предложен способ стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от нейродегенеративного заболевания, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора  $A_3$  со смещенной активностью, частичный агонист  $A_3$  или частичный агонист  $A_3$  со смещенной активностью или антагонист  $A_3$ . В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора  $P2Y_1$  со смещенной активностью, частичный агонист  $P2Y_1$  или частичный агонист  $P2Y_1$  со смещенной активностью или антагонист  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

#### Болезнь Альцгеймера (БА)

Согласно оценкам, 5,2 миллиона американцев всех возрастов страдали от БА в 2014 году; 11% населения в возрасте 65 лет и старше страдают от БА. (Ассоциация по борьбе с болезнью Альцгеймера (Alzheimer's Association)) Согласно прогнозам, к 2050 году число людей с БА в возрасте 65 лет и старше почти утроится и составит 13,8 миллиона человек. В США медицинские расходы для пациентов с БА составляют примерно 214 миллиардов долларов в год; 70% этих расходов покрывается программами Medicare и Medicaid. В соответствии с существующими тенденциями, к 2050 году эти расходы вырастут до 1,2 триллиона долларов в год.

Активация астроцитов и стимулирование нейропротекции и восстановления функции нервной ткани в соответствии с настоящим изобретением представляют собой новый возможный способ лечения БА.

Соответственно, в одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения БА или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от БА, включающий введение указанному пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения БА или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от БА, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста  $A_3R$ . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения БА или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от БА, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой агонист рецептора  $A_3$  со смещенной активностью, частичный агонист  $A_3$  или частичный агонист  $A_3$  со смещенной активностью или антагонист  $A_3$ . В некоторых вариантах реализации соединения действует посредством двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ . В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой агонист рецептора  $P2Y_1$  со смещенной активностью, частичный агонист  $P2Y_1$  или частичный агонист  $P2Y_1$  со смещенной активностью или антагонист  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

#### Болезнь Паркинсона (БП)

Не менее одного миллиона американцев живут с БП, и каждый год БП впервые диагностируют у примерно 60000 американцев, не считая тысяч случаев, которые остаются невыявленными. (Фонд болезни Паркинсона (Parkinson's Disease Foundation)) Согласно оценкам, общие прямые и косвенные медицинские расходы, связанные с БП, включая терапевтическое лечение, выплаты по социальному страхованию и неполученный доход, составляют в совокупности в США почти в 25 миллиардов долларов в год. (Parkinson's Disease Foundation и Huse 2005)

Активация нейропротекции и восстановления функции нервной ткани в соответствии с настоящим изобретением представляет собой новый возможный способ лечения БП. Соответственно, в одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения БП или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от БП, включающий введение указанному пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения БП или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от БП, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста  $A_3R$ .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения БП или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от БП, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой агонист рецептора  $A_3$  со смещенной активностью, частичный агонист  $A_3$  или частичный агонист  $A_3$  со смещенной активностью или антагонист  $A_3$ . В некоторых вариантах реализации соединения действует посредством двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ . В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой агонист рецептора  $P2Y_1$  со смещенной активностью, частичный агонист  $P2Y_1$  или частичный агонист  $P2Y_1$  со смещенной активностью или антагонист  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

#### Рассеянный склероз (РС)

Более 400000 человек в США страдают от рассеянного склероза. У молодых совершеннолетних людей РС представляет наиболее распространенное заболевание центральной нервной системы. (Фонд рассеянного склероза (Multiple Sclerosis Foundation)) Астроциты способны обращать вспять вызванное РС разрушение миелиновых оболочек нервных клеток за счет своих эффектов восстановления функции нервной ткани и стимулирования заживления повреждений ЦНС у пациентов с РС.

Таким образом, активация нейропротекции и восстановления функции нервной ткани в ЦНС в соответствии с настоящим изобретением представляет собой новый возможный способ лечения РС. Соответственно, в одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения РС или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от РС, включающий введение указанному пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения РС или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от РС, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста  $A_3R$ . В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения РС или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от РС, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста  $P2Y_1$ . В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой агонист рецептора  $A_3$  со смещенной активностью, частичный агонист  $A_3$  или частичный агонист  $A_3$  со смещенной активностью или антагонист  $A_3$ . В некоторых вариантах реализации соединения действует посредством двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ . В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой агонист рецептора  $P2Y_1$  со смещенной активностью, частич-



ный агонист P2Y<sub>1</sub> или частичный агонист P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью или антагонист P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

Боковой амиотрофический склероз (БАС)/Болезнь Лу Герига

БАС диагностируют ежегодно у примерно 5600 человек в США; наряду с этим не менее 30000 американцев могут страдать от этого заболевания. (Ассоциация БАС (ALS Association)) Активация астроцитов может обеспечить стимулирование восстановления и репарации нейронов и их связей у пациента с БАС.

Соответственно, в одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения БАС или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от БАС, включающий введение указанному пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В других вариантах реализации также предложен способ стимулирования восстановления и репарации нейронов и их связей у пациента с БАС, включающий введение указанному пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения БАС или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от БАС, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста A<sub>3</sub>R. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения БАС или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от БАС, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой агонист рецептора A<sub>3</sub> со смещенной активностью, частичный агонист A<sub>3</sub> или частичный агонист A<sub>3</sub> со смещенной активностью или антагонист A<sub>3</sub>. В некоторых вариантах реализации соединения действует посредством двойного агонизма в отношении A<sub>3</sub>R и A<sub>1</sub>R. В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой агонист рецептора P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью, частичный агонист P2Y<sub>1</sub> или частичный агонист P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью или антагонист P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

Хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ)

ХТЭ (форма таупатии) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, обнаруживаемое у людей, перенесших один или более (часто многократных или повторяющихся с течением времени) тяжелых ударов по голове. Наиболее часто ХТЭ диагностируют у профессиональных спортсменов, занимающихся американским футболом, европейским футболом, хоккеем, профессиональной борьбой, выполнением трюков, ездой на быках и родео, мотокроссом и другими контактными видами спорта, перенесших травму головного мозга и/или повторяющиеся сотрясения мозга. Подгруппа больных ХТЭ страдает от хронической травматической энцефалопатии (ХТЭМ), которая характеризуется симптомами заболевания двигательных нейронов, напоминающими симптомы БАС. Прогрессирующая мышечная слабость и нарушения движений и походки считают ранними признаками ХТЭМ. Симптомы первой стадии ХТЭ включают прогрессирующий дефицит внимания, дезориентацию, головокружение и головные боли. Симптомы второй стадии включают снижение памяти, социальную нестабильность, неустойчивое поведение и неспособность к суждению. На третьей и четвертой стадиях пациенты страдают от прогрессирующей деменции, замедленных движений, тремора, гипомимии, вертиго, дефектов речи, снижения слуха и суицидальных наклонностей, а также могут страдать от дизартрии, дисфагии и зрительных нарушений, например, птоза.

Соответственно, в одном аспекте настоящего описания предложен способ лечения или предотвращения ХТЭ или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от ХТЭ, включающий введение указанному пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В других вариантах реализации также предложен способ стимулирования восстановления и репарации нейронов и их связей у пациента с ХТЭ, включающий введение указанному пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В некоторых вариантах реализации соединения обеспечивает лечение одного или более симптомов первой стадии, второй стадии, третьей стадии или четвертой стадии ХТЭ. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ХТЭ или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от ХТЭ, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста A<sub>3</sub>R. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ХТЭ или стимулирования нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от ХТЭ, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агониста P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой агонист рецептора A<sub>3</sub> со смещенноактивностью, частичный агонист A<sub>3</sub> или частичный агонист A<sub>3</sub> со смещенной активностью или антагонист A<sub>3</sub>. В некоторых вариантах реализации соединения действует посредством двойного агонизма в отношении A<sub>3</sub>R и A<sub>1</sub>R. В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой агонист рецептора P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью, частичный агонист P2Y<sub>1</sub> или частичный агонист P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью или антагонист P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой твер-

ду форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

На микроскопическом уровне патология включает гибель нейронов, отложение тау-белка, отложение белка 43, связывающего трансактивационный элемент ответа (ТАR) ДНК (TDP 43), в виде бета-амилоида, изменения белого вещества головного мозга и другие нарушения. Отложение тау-белка включает увеличивающееся присутствие плотных нейрофибриллярных клубков (НФК), нейритов и глиальных клубков, которые состоят из астроцитов и других глиальных клеток. Таким образом, в некоторых вариантах реализации способ обеспечивает лечение, стимулирование устранения или предотвращение гибели нейронов, отложения тау-белка, отложения белка 43, связывающего ТАR ДНК (TDP 43), в виде бета-амилоида, изменения белого вещества головного мозга и других нарушений, связанных с ХТЭ.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено долгосрочное введение соединения, раскрытого в настоящем описании, такого как агонист  $A_3R$  со смещенной активностью, частичный агонист  $A_3R$  или частичный агонист  $A_3R$  со смещенной активностью, или двойной агонист  $A_3R$  и  $A_1R$ , или агонист  $P2Y_1$  со смещенной активностью, частичный агонист  $P2Y_1$  или частичный агонист  $P2Y_1$  со смещенной активностью, для лечения нейродегенеративного заболевания, такого как обсуждаемые выше и ниже заболевания.

#### Сердечно-сосудистые заболевания

Раскрытые соединения также подходят для применения при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний и состояний. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания сердца (сердечного заболевания) или сердечно-сосудистого заболевания, такого как ишемия сердца, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, аритмия, миокардит, перикардит, стенокардия, гипертоническая болезнь сердца, эндокардит, ревматическая болезнь сердца, врожденный порок сердца или атеросклероз, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества раскрытого соединения, такого как твердая форма соединения А или содержащая ее фармацевтически приемлемая композиция. В некоторых вариантах реализации раскрытое соединение обеспечивает модуляцию АТФ-зависимых калиевых каналов, например, посредством агонизма со смещенной активностью, частичного агонизма или частичного агонизма со смещенной активностью в отношении рецептора  $A_3R$ , или двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ .

В некоторых вариантах реализации заболевание сердца или сердечно-сосудистое заболевание представляет собой ишемию сердца или инфаркт миокарда. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ стимулирования или повышения кардиопротекции, восстановления функции сердца или регенерации сердца у пациента, страдающего от заболевания сердца (сердечного заболевания или состояния) или сердечно-сосудистого заболевания или состояния, включающий введение указанному пациенту эффективного количества раскрытого соединения, например, твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации заболевание сердца (сердечное заболевание) или сердечно-сосудистое заболевание, от которого страдает пациент, представляет собой ишемию сердца, инфаркт миокарда, кардиомиопатию, ишемическую болезнь сердца, аритмию, миокардит, перикардит, стенокардию, гипертоническую болезнь сердца, эндокардит, ревматическую болезнь сердца, врожденный порок сердца или атеросклероз. В некоторых вариантах реализации раскрытое соединение обеспечивает модуляцию АТФ-зависимых калиевых каналов, например, посредством агонизма со смещенной активностью, частичного агонизма или частичного агонизма со смещенной активностью в отношении рецептора  $A_3R$ , или двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ .

#### Другие заболевания

Соединения, которые модулируют благоприятные эффекты, такие как нейропротекция, например, за счет увеличения активности митохондрий астроцитов, также обладают потенциалом с точки зрения лечения ряда других заболеваний. Например, благодаря роли астроцитов в нейропротекции, раскрытой в настоящем изобретении, активация астроцитов, например, посредством модуляции рецептора  $A_3R$  и/или  $P2Y_1$ , может быть подходящей для применения при лечении различных обсуждаемых ниже заболеваний и состояний.

Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения нейродегенерации у пациента, страдающего от заболевания или состояния, включающий введение указанному пациенту эффективного количества раскрытого соединения, например, твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ стимулирования или повышения нейропротекции, восстановления функции нервной ткани или регенерации нервной ткани у пациента, страдающего от заболевания или состояния, включающий введение указанному пациенту эффективного количества раскрытого соединения, например, твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из аутоиммунных заболеваний, аллергических заболеваний и/или отторжения трансплантата и реакции "трансплантат против хозяина" (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике WO 2007/20018, который включен в настоящее описание по-

средством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из внутриглазной гипертензии и/или глаукомы (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике WO 2011/77435, который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из нарушения чувствительности к запахам и/или нарушения обоняния (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике EP1624753, который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из диабета 2 типа и/или обезболивания (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике US 2010/0256086, который включен в настоящее описание посредством ссылки).

В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из заболеваний органов дыхания и/или сердечно-сосудистых (СС) заболеваний (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике FASEB J. (2013) 27:1118.4 (тезисы собрания), который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из недостаточности функции ЦНС, нарушенной способности к обучению и/или недостаточности когнитивной деятельности (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jan;40(2):305-14. doi: 10.1038/npp.2014.173. Epub 2014 Jul 15. "Impaired cognition after stimulation of a P2Y<sub>1</sub> receptor in the rat medial prefrontal cortex," Koch, H. et al. PMID: 25027332, который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из нейродегенеративного заболевания, такого как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, прионного заболевания и/или бокового амиотрофического склероза (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике US 8691775, который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из нарушений слуха, болезни Меньера, эндолимфатического гидропса, прогрессирующего снижения слуха, головокружения, вертиго, тиннитуса, сопутствующих повреждений головного мозга, связанных с лучевой терапией рака, и/или лечения мигрени (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источниках US 2009/0306225; UY31779 и US 8399018, каждый из которых включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из патологических нарушений сна, депрессии, нарушений сна у пожилых людей, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, эпилепсии, шизофрении и/или симптомов, возникающих у выздоравливающих алкоголиков (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике US 2014/0241990, который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из повреждения нейронов или нервов периферической нервной системы во время операции (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике US 8685372, который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой рак, такой как рак предстательной железы (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике *Biochem Pharmacol*. 2011 August 15; 82(4): 418-425. doi:10.1016/j.bcp.2011.05.013. "Activation of the P2Y<sub>1</sub> Receptor Induces Apoptosis and Inhibits Proliferation of Prostate Cancer Cells," Qiang Wei et al., который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из одного или более расстройств желудочно-кишечного тракта, таких как запор и/или диарея (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике *Acta Physiol (Oxf)*. 2014 Dec;212(4):293-305. doi: 10.1111/apha.12408. "Differential functional role of purinergic and nitrergic inhibitory cotransmitters in human colonic relaxation," Mané N1, Gil V, Martinez-Cutillas M, Clavé P, Gallego D, Jiménez M.; и *Neurogastroenterol. Motil*. 2014 Jan;26(1): 115-23. doi: 10.1111/nmo. 12240. Epub 2013 Oct 8. "Calcium responses in subserosal interstitial cells of the guinea-pig proximal colon," Tamada H., Hashitani H. PMID: 24329947, который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из боли, опосредованной ЦНС, такой как нейропатическая боль, воспалительная боль и/или острая боль (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике *Br J Pharmacol*. 2010 Mar;159(5): 1106-17. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00596.x. Epub 2010 Feb 5. "A comparative analysis of the activity of ligands acting at P2X and P2Y receptor subtypes in models of neuropathic, acute and inflammatory pain." Andó RD1, Méhész B, Gyires K, Illes P, Sperlág B. PMID: 20136836, который включен в настоящее описание посредством ссылки).

В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из рака головного мозга, такого как глиобластома (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике *Purinergic Signal*. 2015 Sep;11(3):331-46. doi:

10.1007/s11302-015-9454-7. Epub 2015 May 15. "Potentiation of temozolomide antitumor effect by purine receptor ligands able to restrain the in vitro growth of human glioblastoma stem cells." D'Alimonte, I. et al. PMID: 25976165, который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой боль (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении боли см., например, в источнике *Pharmacol Biochem Behav.* 2015 Jan;128:23-32. doi: 10.1016/j.pbb.2014.11.001. Epub 2014 Nov 6. "Participation of peripheral P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>6</sub> and P2Y<sub>11</sub> receptors in formalin-induced inflammatory pain in rats." Barragan-Iglesias P. et al. PMID: 25449358; и *Neuropharmacology.* 2014 Apr;79:368-79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.12.005. Epub 2013 Dec 12. "Blockade of peripheral P2Y<sub>1</sub> receptors prevents the induction of thermal hyperalgesia via modulation of TRPV1 expression in carrageenan-induced inflammatory pain rats: involvement of p38 MAPK phosphorylation in DRGs." Kwon SG, Roh DH, Yoon SY, Moon JY, Choi SR, Choi HS, Kang SY, Han HJ, Beitz AJ, Lee JH. PMID: 24333674, который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние выбрано из расстройства желудочно-кишечного тракта, такого как диарея (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этих состояний см., например, в источнике *Acta Physiol (Oxf).* 2014 Dec;212(4):293-305. doi: 10.1111/apha.12408. "Differential functional role of purinergic and nitrgergic inhibitory cotransmitters in human colonic relaxation," Mane N., Gil V, Martinez-Cutillas M, Clave P, Gallego D, Jimenez M., который включен в настоящее описание посредством ссылки). В других вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой нарушение когнитивной деятельности (информацию о применении некоторых нуклеозидных и нуклеотидных соединений при лечении этого состояния см., например, в источнике *Neuropsychopharmacology.* 2015 Jan;40(2):305-14. doi: 10.1038/npp.2014.173. Epub 2014 Jul 15. "Impaired cognition after stimulation of P2Y<sub>1</sub> receptors in the rat medial prefrontal cortex," Koch H, Bernalov A, Drescher K, Franke H, Krügel U. PMID: 25027332, который включен в настоящее описание посредством ссылки).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или состояния, связанного с повреждением головного мозга или нейродегенеративным состоянием, таким как эпилепсия, мигрень, сопутствующие повреждения головного мозга, связанные с лучевой терапией рака, депрессия, изменения настроения или поведения, деменция, неустойчивое поведение, суицидальные наклонности, тремор, хорея Хантингтона, снижение координации движений, снижение слуха, расстройства речи, синдром сухого глаза, гипомимия, дефицит внимания, снижение памяти, когнитивные нарушения, вертиго, дизартрия, дисфагия, зрительные нарушения или дезориентация, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества раскрытого соединения. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист A<sub>3</sub>R. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора A<sub>3</sub> со смещенной активностью, частичный агонист A<sub>3</sub> или частичный агонист A<sub>3</sub> со смещенной активностью или антагонист A<sub>3</sub>. В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении A<sub>3</sub>R и A<sub>1</sub>R. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью, частичный агонист P2Y<sub>1</sub> или частичный агонист P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью или антагонист P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения нейродегенеративного заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза и прионного заболевания у нуждающегося в этом пациента, включающий введение эффективного количества раскрытого соединения. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист A<sub>3</sub>R. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора A<sub>3</sub> со смещенной активностью, частичный агонист A<sub>3</sub> или частичный агонист A<sub>3</sub> со смещенной активностью или антагонист A<sub>3</sub>. В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении A<sub>3</sub>R и A<sub>1</sub>R. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью, частичный агонист P2Y<sub>1</sub> или частичный агонист P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью или антагонист P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

В некоторых вариантах реализации улучшение когнитивной или неврологической функции определяют как увеличение количества баллов от примерно 1% до 20% в задаче отсроченного вербального воспоминания по пересмотренной шкале памяти Векслера. Например, улучшение когнитивной функции может быть определено как увеличение количества баллов от примерно 1% до 10% или от примерно 1% до 5%.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения повреждения или состояния головного мозга или центральной нервной системы (ЦНС), выбранного из черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или инсульта, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой

композиции.

В некоторых вариантах реализации повреждение или состояние головного мозга или центральной нервной системы (ЦНС) представляет собой ЧМТ. В некоторых вариантах реализации ЧМТ выбрана из сотрясения мозга, поражения ударной волной, боевой травмы или легкого, умеренного или тяжелого удара по голове.

В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию вводят в течение 24 часов после ЧМТ или инсульта.

В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию вводят в течение 8 часов после ЧМТ или инсульта.

В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию вводят по меньшей мере в течение первых 8-48 часов после ЧМТ или инсульта.

В некоторых вариантах реализации повреждение или состояние головного мозга или центральной нервной системы (ЦНС) представляет собой инсульт.

В некоторых вариантах реализации осуществляют длительное введение твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции для лечения инсульта в течение периода времени от возникновения инсульта до его устранения.

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается повышенная нейропротекция или восстановление функции нервной ткани по сравнению с таковыми у пациента, не получавшего лечения.

В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения А или содержащая ее фармацевтически приемлемая композиция представляет собой частичный агонист аденозинового рецептора  $A_3$  ( $A_3R$ ) человека со смещенной активностью. В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ .

В некоторых вариантах реализации  $A_3R$  подвергается частичному агонизму, смещенному в направлении нейропротективных функций рецептора  $A_3R$ .

В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию вводят перорально, внутривенно или парентерально.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ повышения нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, перенесшего ЧМТ или инсульт, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации нейропротекция или восстановление функции нервной ткани обеспечивают сокращение периода восстановления после ЧМТ или инсульта по сравнению с таковым у пациента, не получавшего лечения. В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения А или содержащая ее фармацевтически приемлемая композиция представляет собой частичный агонист аденозинового рецептора  $A_3$  ( $A_3R$ ) человека со смещенной активностью, и  $A_3R$  подвергается частичному агонизму, смещенному в направлении нейропротективных функций рецептора  $A_3R$ . В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении  $A_3R$  и  $A_1R$ .

В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию вводят перорально, внутривенно или парентерально.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения повреждения, заболевания или состояния, выбранного из черепно-мозговой травмы (ЧМТ), инсульта, нейродегенеративного состояния, или заболевания сердца или сердечнососудистого заболевания, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации повреждение, заболевание или состояние представляет собой ЧМТ. В некоторых вариантах реализации ЧМТ выбрана из сотрясения мозга, поражения ударной волной, боевой травмы или легкого, умеренного или тяжелого удара по голове.

В некоторых вариантах реализации повреждение, заболевание или состояние представляет собой инсульт, выбранный из ишемического инсульта, геморрагического инсульта, субарахноидального кровоизлияния, спазма сосудов головного мозга или транзиторных ишемических атак (ТИА).

В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), болезни Хантингтона (БХ), рассеянного склероза (РС), бокового амиотрофического склероза (БАС), хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ) или нейродегенеративного состояния, вызванного вирусом, алкоголизмом, опухолью, токсином или повторяющимися повреждениями головного мозга.

В некоторых вариантах реализации повреждение, заболевание или состояние представляет собой Болезнь Паркинсона.

В некоторых вариантах реализации повреждение, заболевание или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера, мигрень, операцию на головном мозге или неврологический побочный эффект, обусловленный химиотерапией рака.

В некоторых вариантах реализации заболевание сердца или сердечно-сосудистое заболевание вы-

брано из ишемии сердца, инфаркта миокарда, кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, аритмии, миокардита, перикардита, стенокардии, гипертонической болезни сердца, эндокардита, ревматической болезни сердца, врожденного порока сердца или атеросклероза.

В некоторых вариантах реализации заболевание сердца или сердечно-сосудистое заболевание представляет собой ишемию сердца или инфаркт миокарда.

В некоторых вариантах реализации осуществляют длительное введение твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции для лечения инсульта, ишемии сердца или инфаркта миокарда в течение периода времени от возникновения повреждения до его устранения.

В некоторых вариантах реализации у пациента наблюдается повышенная нейропротекция или восстановление функции нервной ткани по сравнению с таковыми у пациента, не получавшего лечения.

В некоторых вариантах реализации  $A_3R$  подвергается частичному агонизму, смещенному в направлении нейропротективных функций рецептора  $A_3R$ , посредством преимущественной активации мобилизации внутриклеточного кальция при меньшей активации других опосредованных  $A_3R$  сигнальных путей или без таковой, или посредством преимущественной активации Gq11-опосредованной мобилизации внутриклеточного кальция, Gi-опосредованной модуляции выработки цАМФ или Gi-опосредованного фосфорилирования ERK1/2 и Akt.

В некоторых вариантах реализации  $A_3R$  подвергается частичному агонизму, смещенному в направлении кардиопротективных функций рецептора  $A_3R$ , посредством преимущественной активации мобилизации внутриклеточного кальция при меньшей активации других опосредованных  $A_3R$  сигнальных путей или без таковой, или посредством преимущественной активации Gq11-опосредованной мобилизации внутриклеточного кальция, Gi-опосредованной модуляции выработки цАМФ или Gi-опосредованного фосфорилирования ERK1/2 и Akt.

В некоторых вариантах реализации способ обеспечивает повышение нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, страдающего от неврологического побочного эффекта, обусловленного химиотерапией рака или операцией на головном мозге или являющегося их результатом. В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию вводят перорально. В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ повышения нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у пациента, перенесшего ЧМТ или инсульт, таким образом представляющий собой способ лечения ЧМТ или инсульта, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ повышения кардиопротекции или регенерации поврежденной ткани сердца у пациента, перенесшего ишемию сердца или инфаркт миокарда, таким образом представляющий собой способ лечения ишемии сердца или инфаркта миокарда, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации период восстановления после ЧМТ, инсульта, ишемии сердца или инфаркта миокарда сокращается по сравнению с таковым у пациента, не получавшего лечения.

В некоторых вариантах реализации  $A_3R$  подвергается частичному агонизму, смещенному в направлении нейропротективных функций рецептора  $A_3R$ .

В некоторых вариантах реализации  $A_3R$  подвергается частичному агонизму, смещенному в направлении кардиопротективных функций рецептора  $A_3R$ .

В некоторых вариантах реализации твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию вводят перорально.

В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист  $A_3R$  со смещенной активностью с улучшенной функцией кардиопротекции по сравнению с полным агонистом  $A_3R$ .

В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения А или содержащая ее фармацевтически приемлемая композиция представляет собой агонист  $A_3R$  со смещенной активностью с улучшенной функцией кардиопротекции по сравнению с полным агонистом  $A_3R$ , опосредованной преимущественной активацией одного или более из следующих опосредованных  $A_3R$  сигнальных путей: активации Gq11-опосредованной мобилизации внутриклеточного кальция, Gi-опосредованной модуляции выработки цАМФ, Gi-опосредованного фосфорилирования ERK1/2 и Akt или модуляции активации бета-аррестина.

В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения А или содержащая ее фармацевтически приемлемая композиция представляет собой агонист  $A_3R$  со смещенной активностью с улучшенной функцией кардиопротекции по сравнению с полным агонистом  $A_3R$ , опосредованной преимущественной активацией мобилизации внутриклеточного кальция при меньшей активации других опосредованных  $A_3R$  сигнальных путей или без таковой.

В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения А или содержащая ее фармацевтически приемлемая композиция представляет собой частичный агонист  $A_3R$  с улучшенной функцией кардиопротекции по сравнению с полным агонистом  $A_3R$ .

Аддиктивные расстройства

Раскрытые соединения также подходят для применения при лечении зависимостей, аддиктивного

поведения, поведенческих зависимостей, компульсивных расстройств и компульсивного поведения и родственных состояний.

Применение таких соединений, как соединение А, при лечении таких зависимостей, типов поведения и расстройств описано в источнике WO/2019/157317, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Мыши, принимающие кокаин самостоятельно, демонстрируют значительно более высокое содержание глутамата в ВОП (вентральной области покрышки) головного мозга. ВОП, в частности, дофаминовые нейроны ВОП, выполняют некоторые функции в системе вознаграждения, мотивации, когнитивной деятельности и наркотической зависимости и могут находиться в центре внимания при некоторых психических расстройствах. Повышенное содержание глутамата, по-видимому, обусловлено, по меньшей мере отчасти, снижением поглощения глутамата в астроцитах. Без привязки к теории, полагают, что уменьшение доступности глутамата отрицательно влияет на функцию астроцитов, и это снижение функции влияет на активность нейронов и поведение поиска наркотика. В настоящее время обнаружено, что соединения, раскрытые в настоящем описании, обеспечивают лечение или предотвращение рецидива у лиц, страдающих зависимостью, например, путем обращения вспять такого снижения функции астроцитов. Такое снижение функции астроцитов может быть отчасти обусловлено пониженной экспрессией транспортера глутамата (GLT-1) в астроцитах. Поскольку астроциты метаболизируют глутамат с образованием АТФ, это, вероятно, ухудшает поглощение глутамата, ослабляет окислительный метаболизм астроцитов и последующие АТФ-зависимые процессы и тем самым ослабляет способность астроцитов поддерживать среду, оптимальную для активности нейронов ВОП.

Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения предложен способ предотвращения, облегчения, лечения или ускорения избавления от зависимости, аддиктивного поведения, поведенческой зависимости, нарушения в системе вознаграждения головного мозга, компульсивного расстройства или родственного состояния, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации зависимость представляет собой зависимость от вещества, вызывающего привыкание. В некоторых вариантах реализации вещество, вызывающее привыкание, представляет собой рецептурное лекарственное средство или рекреационный наркотик.

В некоторых вариантах реализации вещество, вызывающее привыкание, выбрано из алкоголя, никотина, стимулятора, агониста каннабиноидных рецепторов или агониста опиоидных рецепторов. В некоторых вариантах реализации вещество, вызывающее привыкание, выбрано из героина, кокаина, алкоголя, летучего вещества наркотического действия, опиоида, никотина, амфетамина или синтетического аналога, соли, композиции или комбинации таковых.

В некоторых вариантах реализации амфетамин выбран из бупропиона, катинона, метилendioксиметамфетамина (МДМА) или метамфетамина.

В некоторых вариантах реализации рецептурное лекарственное средство или рекреационный наркотик выбраны из агониста каннабиноидных рецепторов или агониста опиоидных рецепторов.

В некоторых вариантах реализации зависимость представляет собой алкогольную или никотиновую зависимость.

В некоторых вариантах реализации субъект страдает от комбинированного злоупотребления наркотическими веществами.

В некоторых вариантах реализации рецептурное лекарственное средство или рекреационный наркотик выбраны из кокаина, героина, бупропиона, катинона, МДМА или метамфетамина, морфина, оксикодона, гидроморфона, фентанила или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации раскрытое соединение усиливает энергетический метаболизм, опосредованный астроцитами, например, митохондриями астроцитов. В некоторых вариантах реализации соединение обращает вспять снижение поглощения глутамата в астроцитах, вызванное веществом с аддиктогенным потенциалом.

В некоторых вариантах реализации соединение по меньшей мере отчасти обращает вспять перестройку системы вознаграждения головного мозга. В некоторых вариантах реализации такие эффекты опосредованы аденозиновыми рецепторами  $A_3$  головного мозга или ЦНС, такими как  $A_3R$  астроцитов в ВОП или  $A_3R$  микроглии.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ предотвращения, облегчения, лечения или ускорения избавления от зависимости, аддиктивного поведения, поведенческой зависимости, нарушения в системе вознаграждения головного мозга, компульсивного расстройства или родственного состояния путем усиления энергетического метаболизма, опосредованного астроцитами, глией, микроглией, нейронами, эндотелиальными клетками или другими клетками головного мозга и/или ЦНС, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах реализации способ обеспечивает лечение или предотвращение рецидива зависимости или аддиктивного поведения у субъекта. В некоторых вариантах реализации субъект страдает зависимостью от одного или более веществ, вызывающих привыкание, таких как лекарственные средства, вызывающие привыкание (наркотики, обладающие аддиктогенным потенциалом). Как описано ниже, такие вещества включают рецептур-

ные лекарственные средства и рекреационные наркотики, такие как героин, кокаин, никотин или агонист опиоидных рецепторов. В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения синдрома отмены, вызванного зависимостью от одного или более веществ или лекарственных средств, вызывающих привыкание, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых вариантах реализации соединение обеспечивает уменьшение выраженности симптомов синдрома отмены у лица, страдающего зависимостью и находящегося в состоянии отмены. В некоторых вариантах реализации соединение обеспечивает лечение синдрома отмены у лица, страдающего зависимостью и находящегося в состоянии отмены. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает совместное введение другого лекарственного средства для лечения синдрома отмены и, необязательно, консультирование, такое как психотерапия. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает когнитивно-поведенческую терапию. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает цифровое терапевтическое средство. Цифровые терапевтические средства включают, например, reSET или reSET-O (Pear Therapeutics).

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения рецидива компульсивного расстройства или компульсивного поведения, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах реализации компульсивное расстройство представляет собой обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), синдром Туретта, трихотилломанию, анорексию, булимию, тревожное расстройство, психоз или посттравматическое стрессовое расстройство.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложен способ лечения одного или более видов поведенческой зависимости и аддиктивного поведения или аддиктивного расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту твердой формы соединения А или содержащей ее фармацевтически приемлемой композиции. Поведенческие зависимости и аддиктивные расстройства возникают в результате интоксикации, которую субъект ощущает в результате высвобождения химических веществ в головном мозге (например, серотонина, адреналина, эпинефрина и тому подобного) во время определенных действий. Такие расстройства известны в данной области техники и включают игроманию, сексуальную зависимость, зависимость от порнографии, расстройства пищевого поведения, зависимость, сопровождаемую денежными расходами, ярость/гнев, трудоголизм, зависимость от физических упражнений, зависимости, сопровождаемые рискованным поведением (например, kleptomания и пиромания), перфекционизм, зависимость от Интернета или видеоигр и неконтролируемое использование электронных устройств, такое как отправка текстовых сообщений и проверка социальных сетей, и многие другие.

В некоторых вариантах реализации активация астроцитов достигается путем приведения одного или более пуриnergических рецепторов, таких как аденозиновые рецепторы (AR), например, связанные с астроцитами или микроглией или экспрессируемые ими, в контакт с раскрытым соединением, что обеспечивает модуляцию активности одного или более рецепторов. В некоторых вариантах реализации соединение активирует астроциты посредством воздействия на аденозиновые рецепторы на астроцитах, такие как рецепторы A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> и A<sub>3</sub>, для лечения одного или более раскрытых заболеваний или состояний. В некоторых вариантах реализации, после введения нуждающемуся в этом субъекту, раскрытое соединение влияет на одну или более функций, таких как поглощение глутамата, влияющих на энергетический метаболизм астроцитов или функцию нейронов, таким образом обеспечивая лечение одного или более заболеваний или состояний. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист AR. В некоторых вариантах реализации пуриnergический рецептор представляет собой аденозиновый рецептор A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>R). В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист A<sub>3</sub>R. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой частичный агонист рецептора A<sub>3</sub> (A<sub>3</sub>R), такого как рецептор A<sub>3</sub> человека (hA<sub>3</sub>R), или агонист A<sub>3</sub>R со смещенной активностью или частичный агонист A<sub>3</sub>R со смещенной активностью. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой антагонист рецептора A<sub>3</sub> со смещенной активностью. В некоторых вариантах реализации соединение действует посредством двойного агонизма в отношении A<sub>3</sub>R и A<sub>1</sub>R. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

Рецепторы P2Y представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белком, и различные подтипы этих рецепторов играют важные роли в таких процессах как синаптическая коммуникация, дифференцировка клеток, поток ионов, расширение кровеносных сосудов, проницаемость гематоэнцефалического барьера, агрегация тромбоцитов и нейромодуляция. Характерные члены семейства пуриnergических рецепторов P2Y включают рецепторы P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>11</sub>, P2Y<sub>12</sub> и P2Y<sub>13</sub> млекопитающих, которые связываются с адениновыми нуклеотидами; рецепторы P2Y<sub>4</sub>, P2Y<sub>6</sub> и P2Y<sub>14</sub>, которые связываются с урациловыми нуклеотидами; и рецепторы P2Y<sub>2</sub> и рецепторы P2Y<sub>4</sub> грызунов, которые обладают смешанной селективностью. В некоторых вариантах реализации активация астроцитов достигается путем приведения одного или более пуриnergических рецепторов, таких как рецепторы P2Y, например, связанные с астроцитами



или экспрессируемые ими, в контакт с раскрытым соединением, что обеспечивает модуляцию активности одного или более рецепторов. В некоторых вариантах реализации соединение активирует астроциты посредством воздействия на рецепторы P2Y, такие как рецепторы P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>11</sub>, P2Y<sub>12</sub> и P2Y<sub>13</sub>, связанные с астроцитами или экспрессируемые ими, для лечения одного или более раскрытых заболеваний или состояний. В некоторых вариантах реализации рецептор P2Y представляет собой рецептор P2Y<sub>1</sub>. В некоторых вариантах реализации рецептор P2Y<sub>1</sub> расположен на внутриклеточных митохондриальных мембранах. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист P2Y. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист P2Y<sub>1</sub>, например, агонист рецептора P2Y<sub>1</sub> человека. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой агонист рецептора P2Y<sub>1</sub>, такого как рецептор P2Y<sub>1</sub> человека, со смещенной активностью, частичный агонист P2Y<sub>1</sub> или частичный агонист P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой антагонист рецептора P2Y<sub>1</sub> со смещенной активностью. В некоторых вариантах реализации соединения представляет собой твердую форму соединения А или содержащую ее фармацевтически приемлемую композицию.

В контексте настоящего описания термин "зависимость" включает, если не указано иное, физическую или психологическую зависимость от вещества. Зависимость может включать симптомы синдрома отмены или психические или физические страдания, если вещество отменено. Зависимость включает пристрастие к наркотикам, зависимость от лекарственных средств, привыкание, неврологические и/или синаптические изменения, развитие нарушений в системе вознаграждения головного мозга, изменения поведения или другие признаки или симптомы зависимости у субъекта.

В контексте настоящего описания термин "лекарственное средство, вызывающее привыкание" или "лекарственное средство, обладающее аддиктогенным потенциалом", включает лекарственные средства и другие вещества, такие как никотин, независимо от того, одобрены ли они регулирующим органом для лечения заболевания или нет, которые, как известно, приводят к клиническим, поведенческим или неврологическим проявлениям зависимости или компульсивного поведения. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство, вызывающее привыкание, включает никотин, агонист каннабиноидных рецепторов, стимулятор или агонист опиоидных рецепторов. "Вещество, вызывающее привыкание" относится к лекарственным средствам, вызывающим привыкание, а также к другим веществам, которыми злоупотребляют, таким как алкоголь. Примеры веществ, вызывающих привыкание, включают героин, кокаин, алкоголь, опиаты, никотин, летучие вещества наркотического действия, амфетамины и их синтетические аналоги.

#### Фармацевтически приемлемые композиции

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая раскрытое соединение и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для перорального введения пациенту.

Термин "биологический образец" в контексте настоящего описания включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты; биопсийный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты; а также кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

Термин "пациент" в контексте настоящего описания означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящая среда" относится к нетоксичному носителю, адъюванту или переносящей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, совместно с которым они приготовлены. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или переносящие среды, которые могут быть применены в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, двузамещенный фосфат натрия, двузамещенный фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

"Фармацевтически приемлемое производное" означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения согласно настоящему изобретению, которое после введения реципиенту способно непосредственно или опосредованно обеспечить присутствие соединения согласно настоящему изобретению или его метаболита или остатка, обладающего ингибирующей активностью.

Соединения и композиции, в соответствии со способом согласно настоящему изобретению, вводят с применением любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или уменьшения

тяжести расстройства, указанного выше. Точное требуемое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, серьезности инфекции, конкретного агента, способа его введения и тому подобного. Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно составлены в единичной дозированной форме для облегчения введения и равномерности дозировки. Выражение "единичная дозированная форма" в контексте настоящего описания относится к физически дискретной единице агента, подходящей для пациента, подлежащего лечению. Следует понимать, однако, что общее ежедневное применение соединений и композиций по настоящему изобретению будет решаться лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, которое подвергалось лечению, и степени тяжести расстройства; активности конкретного используемого соединения; конкретной примененной композиции; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и диеты пациента; времени проведения, маршрута и скорости выведения конкретного используемого соединения; продолжительности лечения; лекарств, используемых в комбинации или совпадающих с конкретным применяемым соединением, и подобных факторов, хорошо известных в медицине.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестерально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (например, в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде пероральных или назальных спреев, или тому подобного, в зависимости от тяжести инфекции, подлежащей лечению. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят перорально или парентерально при величине дозы от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг, и предпочтительно от примерно 0,01 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в день, один или более раз в день, для получения желаемого терапевтического эффекта. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят перорально или парентерально при величине дозы от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг, или от примерно 0,01 мг/кг до примерно 25 мг/кг, или от примерно 0,05 мг/кг до примерно 10 мг/кг, или от примерно 0,05 мг/кг до примерно 5 мг/кг, или от примерно 0,1 мг/кг до примерно 2,5 мг/кг массы тела субъекта в день, один или более раз в день, для получения желаемого терапевтического эффекта.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, липосомы, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоль и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать в себя такие вещества, как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, ароматизирующие и парфюмерные агенты.

Препараты для инъекций, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены в соответствии с тем, что известно в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть применены, относятся вода, раствор Рингера согласно Фармакопее США и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла. Для указанной цели может быть применено любое легкое жирное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Помимо этого, для получения препаратов для инъекций применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные составы могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

Чтобы продлить эффект соединения согласно настоящему изобретению, часто желательно замедлить всасывание соединения из области подкожного или внутримышечного введения. Это может быть достигнуто путем применения жидкой суспензии кристаллической или аморфной массы с плохой растворимостью в воде. Скорость поглощения соединения, соответственно, зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы отсроченную абсорбцию формы парентерально вводимого соединения достигают путем растворения или суспендирования соединений в масляном носителе. Инъекционные депо-формы изготавливают путем формирования микроинкапсулярных матриц соединений в биоразлагаемых поли-

мерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения соединения к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно регулировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир), поли(ангидриды), а также циклодекстрины и модифицированные циклодекстрины (такие как SBE-bCD). Депо-составы для инъекций также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как натрия цитрат или дифосфат кальция и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и кремниевая кислота, б) связывающими веществами, такими как, например, карбоксимилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабике) увлажнителями, такими как глицерин, d) разными агентами, такими как агар-агар, кальция карбонат, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и натрия карбонат, e) замедляющими растворение агентами, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичный аммоний, g) смачивающими агентами, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такие как тальк, кальция стеарат, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

Твердые композиции подобного типа также могут быть применены в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтической техники. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты, а также могут иметь композицию, в которой они высвобождают активные ингредиенты только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры композиций вспомогательных веществ, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также могут быть применены в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и тому подобного.

Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, как отмечено выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, контролирующее высвобождение покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области формования фармацевтических препаратов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть примешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, как это принято в обычной практике, посторонние вещества, отличные от инертных разбавителей, например, таблетующие смазывающие вещества и другие вспомогательные средства для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты, а также могут иметь композицию, в которой они высвобождают активные ингредиенты только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры композиций вспомогательных веществ, которые могут быть применены, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединений этого изобретения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри. Активный компонент примешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как входящие в объем данного изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предполагает применение чрескожных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединений в организм. Такие лекарственные формы могут быть сделаны путем растворения или дозирования соединения в правильной среде. Усилители абсорбции также могут быть применены для увеличения потока соединений через кожу. Контроль скорости может быть осуществлен либо предоставлением мембраны, контролирующей скорость, либо диспергированием соединения в полимерной матрице

или геле.

Соединения согласно настоящему изобретению также можно вводить местно, например, непосредственно в глаз, например, в виде глазных капель или глазной мази. Глазные капли обычно содержат эффективное количество по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению и носитель, который способен быть безопасным при нанесении на глаз. Например, глазные капли находятся в форме изотонического раствора, а pH раствора отрегулирован таким образом, чтобы не было раздражения глаз. Во многих случаях эпителиальный барьер препятствует проникновению молекул в глаз. Таким образом, большинство применяемых в настоящее время офтальмологических лекарственных средств содержат ту или иную форму усилителя проникновения. Эти усилители проникновения действуют путем ослабления плотных контактов наиболее близких к поверхности эпителиальных клеток (Burstein, 1985, *Trans Ophthalmol Soc U K* 104(Pt 4): 402-9; Ashton et al., 1991, *J PharmacolExpTher* 259(2): 719-24; Green et al., 1971, *Am J Ophthalmol* 72(5): 897-905). Наиболее часто применяемым усилителем проникновения является бензалкония хлорид (Tang et al., 1994, *J Pharm Sci* 83(1): 85-90; Burstein et al, 1980, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19(3): 308-13), который также действует как консервант для предотвращения контаминации микроорганизмами. Его обычно добавляют до конечной концентрации 0,01-0,05%.

Комбинации с другими терапевтическими агентами

В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения этого состояния, также могут присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению. В контексте настоящего описания дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения определенного заболевания или состояния, известны как "соответствующие заболеванию или состоянию, подлежащего лечению". В некоторых вариантах реализации предложенное соединение или его композицию вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с другими терапевтическими агентами, такими как тканевые активаторы плазминогена, противосвертывающие агенты, статины, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов или диуретики. В некоторых вариантах реализации тканевые активаторы плазминогена, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, алтеплазу, десмотеплазу, ретеплазу, тенектеплазу или комбинации любых из указанных выше.

В некоторых вариантах реализации противосвертывающие агенты, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, варфарин, гепарин, апиксабан, клопидогрел, аспирин, ривароксабан, дабигатран или комбинации любых из указанных выше. В некоторых вариантах реализации статины, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, аторвастатин, розувастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин и питавастатин, церивастатин, мевастатин или комбинации любых из указанных выше.

В некоторых вариантах реализации ингибиторы АПФ, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, мозексиприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл, беназеприл или комбинации любых из указанных выше.

В некоторых вариантах реализации блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, азилсартан, кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан, телмисартан, валсартан, фимасартан или комбинации любых из указанных выше.

В некоторых вариантах реализации бета-блокаторы, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, атенолол, бисопролол, бетаксоллол, картеолол, карведилол, лабеталол, метопролол, надолол, небиволол, окспренолол, пенбутолол, пиндоллол, пропранолол, тимолол или комбинации любых из указанных выше.

В некоторых вариантах реализации блокаторы кальциевых каналов, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, дигидропиридины: амлодипин, цилнидипин, клеvidипин, фелодипин, исрадипин, лерканидипин, левамлодипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, нисолдипин, нитрендипин, дилтиазем, верапамил или комбинации любых из указанных выше.

В некоторых вариантах реализации диуретики, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, петлевые диуретики, тиазидные диуретики, тиазидоподобные диуретики и калийсберегающие диуретики или комбинации любых из указанных выше.

В некоторых вариантах реализации петлевые диуретики, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, буметанид, этакриновую кислоту, фуросемид, торасемид или комбинации любых из указанных выше.

В некоторых вариантах реализации тиазидные диуретики, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, эпитизид, гидрохлоротиазид и хлоротиазид, бендрофлуметиазид, метиклотиазид, политиазид или комби-

нации любых из указанных выше.

В некоторых вариантах реализации тиазидоподобные диуретики, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, индапамид, хлорталидон, метолазон или комбинации любых из указанных выше.

В некоторых вариантах реализации калийсберегающие диуретики, применяемые в комбинации с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон или комбинации любых из указанных выше.

В некоторых вариантах реализации предложенное соединение или его композицию вводят нуждающемуся в этом пациенту в комбинации с устройством для механической тромбэктомии. В некоторых вариантах реализации устройство для механической тромбэктомии представляет собой устройство для тромбэктомии при инсульте или устройство для эмболизации с помощью спирали при аневризме сосудов головного мозга. В некоторых вариантах реализации такое устройство включает, но не ограничивается ими, устройство для аспирации или стент-ретривер.

В некоторых вариантах реализации комбинация из 2 или более терапевтических агентов может быть введена совместно с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации комбинация из 3 или более терапевтических агентов может быть введена совместно с соединениями или композициями согласно настоящему изобретению.

Эти дополнительные агенты могут быть введены отдельно от композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, как часть схемы многократного введения. В качестве альтернативы эти агенты могут являться частью единой лекарственной формы, будучи смешанными совместно с соединением согласно настоящему изобретению с получением единой композиции. При введении в качестве части схемы многократного введения два активных агента могут быть доставлены одновременно, последовательно или с определенным промежутком времени друг относительно друга, обычно в течение пяти часов от введения одного до введения другого. В контексте настоящего описания термин "комбинация", "комбинированный" и соответствующие термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов согласно настоящему изобретению. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено совместно с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или совместно в единой единичной лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложена единая единичная лекарственная форма, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящую среду.

Количество как предложенного соединения, так и дополнительного терапевтического агента (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, описанных выше), которые могут быть объединены с веществами-носителями с получением единой лекарственной формы, будет различным в зависимости от подлежащего лечению организма-хозяина и конкретного способа введения. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению должны быть приготовлены таким образом, чтобы могла быть введена доза соединения согласно настоящему изобретению, составляющая от 0,01 до 100 мг/кг массы тела в день.

В тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, этот дополнительный терапевтический агент и соединение согласно настоящему изобретению могут действовать синергетически. Следовательно, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях будет меньше, чем количество, необходимое при монотерапии с применением только этого терапевтического агента. В таких композициях может быть введена доза дополнительного терапевтического агента, составляющая от примерно 0,001 до 100 мг/кг массы тела в день, или может быть введена доза дополнительного терапевтического агента, составляющая от примерно 0,001 мг/кг до примерно 500 мкг/кг, или от примерно 0,005 мг/кг до примерно 250 мкг/кг, или от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мкг/кг массы тела в день.

Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях согласно настоящему изобретению, будет составлять не более, чем количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей этот терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в раскрываемых в настоящее время композициях будет составлять примерно от 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и один или более дополнительных терапевтических агентов. Терапевтические агенты могут быть введены совместно с соединением согласно настоящему изобретению, или могут быть введены до или после введения соединения согласно настоящему изобретению. Подходящие терапевтические агенты более подробно описаны ниже. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению может быть введено перед введением терапевтического агента с промежутком времени вплоть до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов,

15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов. В других вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению может быть введено после введения терапевтического агента с промежутком вплоть до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Все признаки каждого из аспектов согласно настоящему изобретению применяют ко всем другим аспектам с учетом соответствующих изменений.

Для того чтобы изобретение описанное в настоящем описании могло быть более понятным, приведены следующие примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и их не следует рассматривать как ограничивающие данное изобретение каким-либо образом.

#### Иллюстративный пример

Как показано в примерах ниже, в некоторых конкретных примерах вариантов реализации соединения получали в соответствии со следующими общими процедурами. Следует понимать, что, хотя общие способы изображают синтез определенных соединений согласно настоящему изобретению, следующие общие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники, могут быть применены ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из этих соединений, как описано в настоящем описании.

#### Общие процедуры

Анализ методом порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) проводили с помощью рентгеновской дифракционной системы Rigaku Smart-Lab. Рентгеновская дифракционная система Rigaku Smart-Lab была сконфигурирована для геометрии Брэгга-Брентано на отражение с применением рентгеновского луча от линейного источника. Источником рентгеновского излучения является медная (Cu) трубка с длинным тонким фокусом, которая работала при 40 кВ и 44 мА. Указанный источник обеспечивает профиль падающего луча на образце, который изменяется от узкой линии под большими углами до широкого прямоугольника под малыми углами. В линейном источнике рентгеновского излучения используются щели для регулирования лучей, чтобы гарантировать, что максимальный размер луча составляет менее 10 мм как вдоль линии, так и перпендикулярно к линии. Геометрия Брэгга-Брентано представляет собой парафокусирующую геометрию, регулируемую с помощью пассивной расходимости и приемных щелей, при этом сам образец выступает в качестве фокусирующего компонента для оптики. Разрешающая способность геометрии Брэгга-Брентано частично определяется радиусом дифрактометра и шириной применяемой приемной щели. Как правило, Rigaku Smart-Lab используется для получения пиков шириной  $0,1^\circ 2\theta$  или менее. Аксиальную расходимость рентгеновского луча регулируют с помощью  $5,0^\circ$ -градусных щелей Соллера как на пути падающего луча, так и на пути дифрагированного луча. Прибор квалифицируют с применением кремниевого стандарта Американского общества по испытанию материалов (ASTM) в день анализа.

Образцы в виде порошка получали в низкофоновом кремниевом (Si) держателе с применением легкого надавливания пальцами, чтобы поверхность образцов оставалась ровной и на одном уровне с контрольной поверхностью держателя образцов. Каждый образец анализировали в интервале углов  $2\theta$  от  $2^\circ$  до  $40^\circ$  с применением непрерывного сканирования  $6^\circ 2\theta$  в минуту с эффективным размером шага  $0,02^\circ 2\theta$ .

Термогравиметрический анализ (ТГА) проводили с применением прибора TA Instruments Q50. Весы указанного прибора были откалиброваны с применением гирь класса М, и температурная калибровка была выполнена с применением алюминия. Продувка азотом составляла ~40 мл в минуту в зоне весов и ~60 мл в минуту в зоне печи. Каждый образец (примерно 2-5 мг) помещали в предварительно тарированный платиновый тигель и нагревали от  $20^\circ\text{C}$  до  $350^\circ\text{C}$  со скоростью  $10^\circ\text{C}$  в минуту. Скорость нагревания может влиять на результаты анализа. Скорость продувки азотом может варьироваться в зависимости от конкретных технических характеристик прибора.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проводили с применением прибора TA Instruments Q2000. Температурная калибровка указанного прибора была выполнена с применением индия. Во время каждого анализа осуществляли продувку ячейки ДСК азотом со скоростью ~50 мл в минуту. Образец (примерно 1-2 мг) помещали в стандартный завальцованный алюминиевый тигель и нагревали от  $25^\circ\text{C}$  до  $350^\circ\text{C}$  со скоростью  $10^\circ\text{C}$  в минуту. Тип тигля, подготовка тигля к анализу и скорость нагревания могут влиять на результаты анализа. Скорость продувки азотом может варьироваться в зависимости от конкретных технических характеристик прибора.

Анализ методом динамической сорбции паров (ДСП) проводили с применением анализатора динамической сорбции паров TA Instruments Q5000. Указанный прибор был откалиброван с помощью стандартных гирь и стандарта для влажности, представлявшего собой бромид натрия. Примерно 20 мг образца вносили в кварцевый тигель с металлическим покрытием для анализа. Указанный образец подвергали анализу при  $25^\circ\text{C}$  с максимальным временем установления равновесия, составлявшим один час, с шагом

относительной влажности (отн. вл.) 10% в интервале от 5 до 95% отн. вл. (цикл адсорбции) и от 95 до 5% отн. вл. (цикл десорбции). Переход от одного шага к другому происходил либо после удовлетворения критерию равновесия, представлявшему собой 0,01% изменения массы, либо, если указанный критерий равновесия не был выполнен, через один час. Значения изменения массы в процентах рассчитывали с применением Microsoft Excel®. Температура при ДСП анализе может влиять на результаты.

Анализ по методу Карла Фишера (КФ) проводили с применением кулонометрического КФ титратора Mettler-Toledo C20. Указанный прибор был откалиброван с применением стандарта воды Hydranal, содержавшего 1% воды. Титрант представлял собой метанольный раствор Hydranal. Образец анализировали в трех повторностях.

Анализ методом оптической микроскопии (ОМ) проводили на составном микроскопе Leica DM 2500 P с окуляром с 10-кратным увеличением и объективом с 10-кратным увеличением для получения общего 100-кратного увеличения. Изображения получали с помощью камеры QImaging MicroPublisher 3.3 RTV. Изображение, полученное методом поляризационной микроскопии (в цвете), получали с применением образца в минеральном масле с проходящим светом от микроскопа и поляризаторов в рабочем положении.

Инфракрасные (ИК) спектры получали с применением ИК-спектрофотометра с преобразованием Фурье (ПФ) Thermo Nicolet, модель 6700, оборудованного детектором на основе дейтерированного триглицинсульфата (ДТГС), светоделителем из бромида калия (KBr) и источником ИК-излучения с электронным контролем температуры (ЭКТ) Ever-Glo®. Указанный прибор был оснащен пробоотборной приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НОВО) SMART iTR с алмазным кристаллом. Однолучевое сканирование фона (воздуха) и образца получали с помощью 128 сигнал-усредненных сканирований с разрешением  $2 \text{ см}^{-1}$  в спектральном диапазоне  $4000\text{--}400 \text{ см}^{-1}$ . Окончательный спектр образца автоматически рассчитывали и представляли в единицах  $\text{Log } 1/R$ . Калибровку по длине волны проверяли с применением сертифицированного стандарта полистирола. Сбор и обработку данных проводили с применением программного обеспечения Omnic 9.7.46.

Спектры комбинационного (рамановского) рассеяния с ПФ (КР-ПФ-спектры) получали на спектрометре Nicolet, модель 6700, сопряженном с дополнительным модулем комбинационного (рамановского) рассеяния Nexus. Указанный прибор оснащен Nd:YAG лазером, работающим на длине волны 1024 нм,  $\text{CaF}_2$  светоделителем и детектором на основе арсенида индия-галлия. Образцы упаковывали в 3-дюймовую стеклянную ампулу для ЯМР-спектроскопии для анализа. КР-ПФ-спектр получали с помощью 256 сигнал-усредненных сканирований с разрешением  $4 \text{ см}^{-1}$  в спектральном диапазоне  $3700\text{--}100 \text{ см}^{-1}$ . Сбор и обработку данных проводили с применением программного обеспечения Omnic 9.7.46.

Спектры  $^{13}\text{C}$  ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали посредством твердотельных экспериментов с кросс-поляризацией и вращением под магическим углом (CPMAS) на  $^{13}\text{C}$ , которые проводили на 363 МГц спектрометре на базе Testag. Каждый образец (примерно 200 мг) упаковывали в 7 мм циркониевый ротор, закрытый торцевыми крышками из политрифторхлорэтилена (kel-F), для последующего сбора данных. Глицин, значение для которого принимали равным 176,0 ppm, применяли в качестве внешнего стандарта. Используемые параметры сбора и обработки данных представлены в таблице 3 ниже.

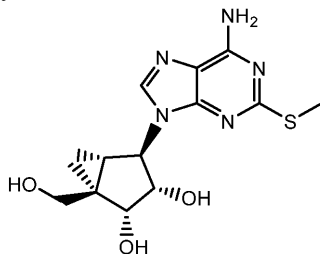
Таблица 3  
Параметры сбора и обработки данных для  $^{13}\text{C}$  ЯМР

Ядро	$^{13}\text{C}$
Температура (К)	293

Наблюдаемая частота (МГц)	91,37
Диапазон развертки (Гц)	29762
Время между выборкой двух соседних точек (мкс)	33,6
1Н импульс (мкс)	5
Время кросс-поляризации (КП) (мс)	1
Время контакта по Хартманну — Хану (мс)	1
Ширина импульса (мкс)	1000
Время накопления (мс)	34
Время ожидания восстановления намагниченности (с)	20
Скорость вращения (кГц)	7,0
Число сканирований	176
Параметры обработки	
Эталон	внешний
Уширение линии (Гц)	15

Измельчение проводили с применением мельницы Retsch Mill. Примерно 20 мг материала помещали в пластиковую шлифовальную чашку, после чего добавляли 10 мкл воды и шарик из нержавеющей стали. Затем образец измельчали при 100% мощности в течение 20 минут.

Пример А - Общая методика получения соединения А

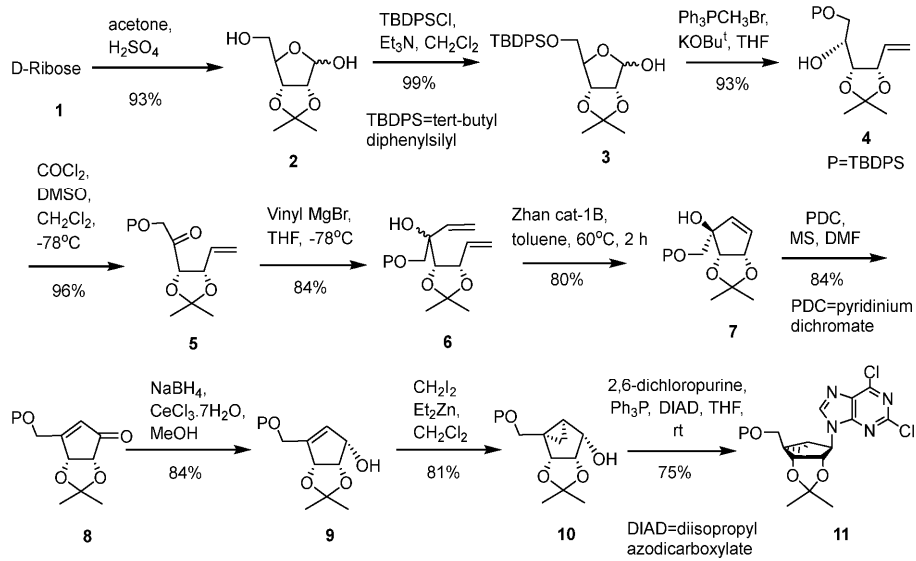


Соединение А

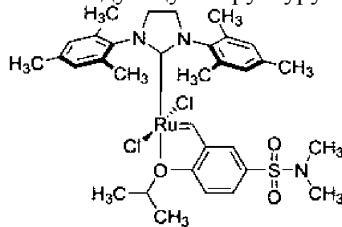
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со стадиями и промежуточными соединениями (см., например, схему 1 и схему 2), описанными ниже и в патенте '131 и публикации '363, содержание каждого или каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.



## Схема 1 - Синтез соединения А

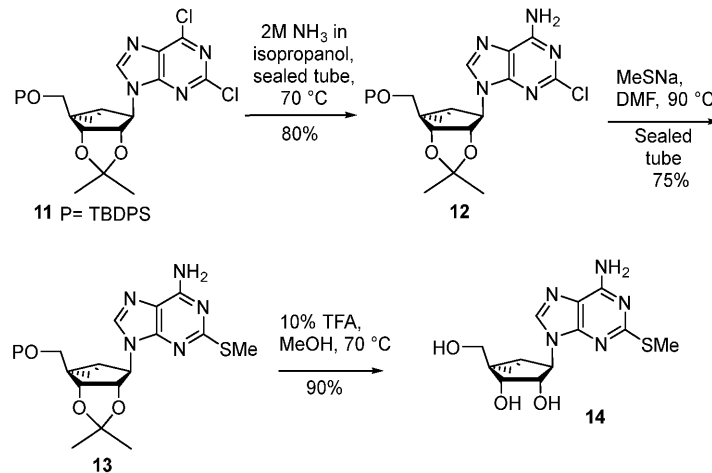


Катализатор Чжана Zhan cat-1B имеет следующую структуру:

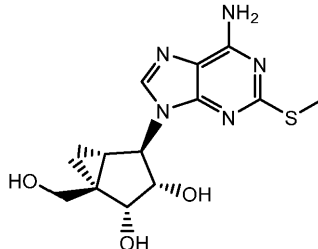


На схеме 2 представлена оставшаяся часть синтеза.

## Схема 2 - Синтез соединения А (продолжение)



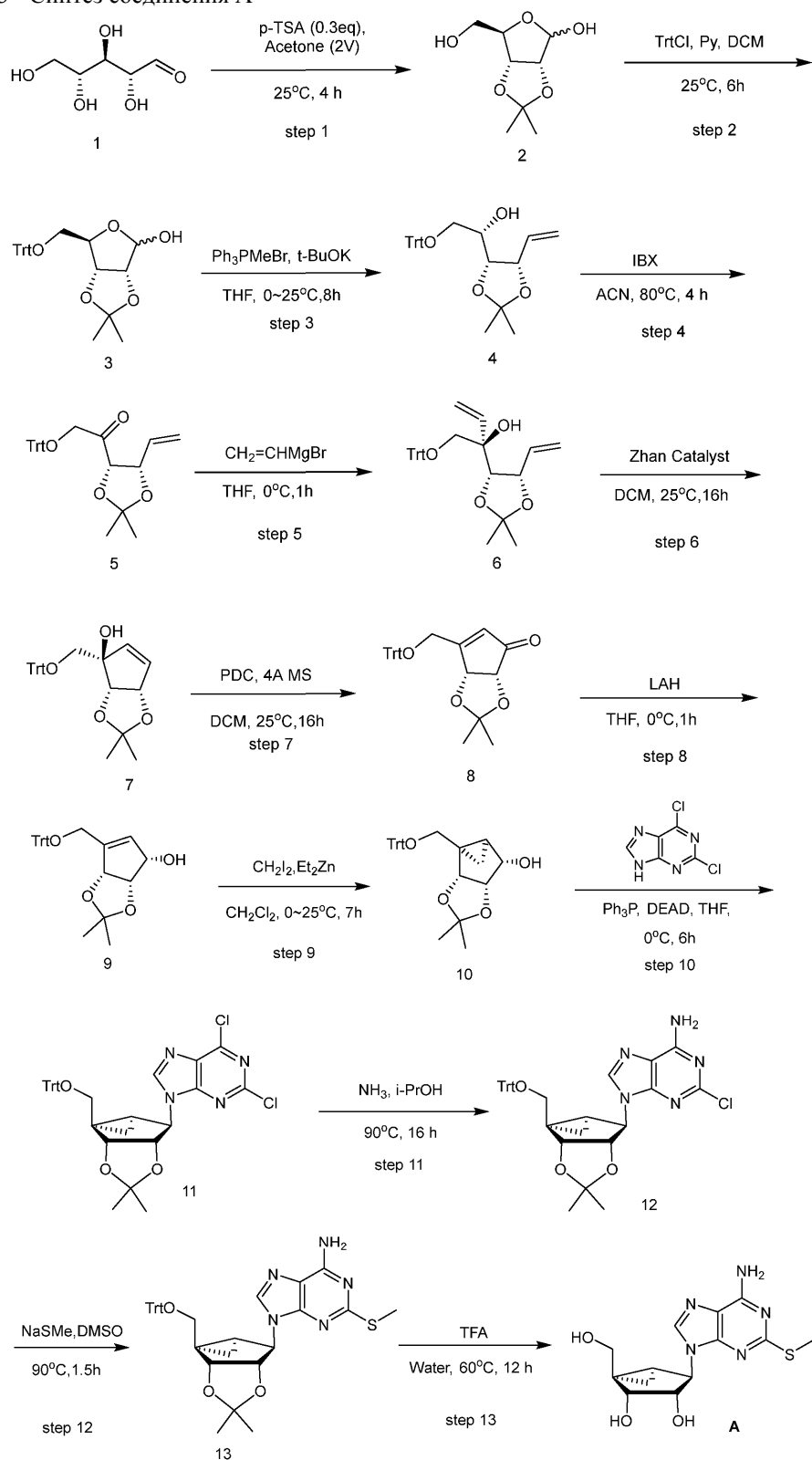
Пример 1 - Получение Формы свободного основания А соединения А



Соединение А

Соединение А получали в соответствии со способами, подробно описанными в примере 9 из патента '131 и публикации '363, содержание каждого или каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. На схеме 3 ниже приведены детали синтеза соединения А. Промежуточное соединение синтеза, представленное на схеме 3, применяли для получения Формы А соединения А.

Схема 3 - Синтез соединения А



Форма А соединения А

Форму А соединения А получали, как описано ниже.

Форма А соединения А - способ получения 1

Соединение 13 согласно схеме 3 (350 г, 0,58 моль) и воду (2 л) добавляли в 3-литровую круглодонную колбу. Добавляли 200 мл трифторуксусной кислоты (ТФУ), и полученную смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. ВЭЖХ показала, что реакция завершилась. Смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали метиленхлоридом (МХ, 300 мл \* 3) и концентрировали. К полученной смеси добавляли основную смолу Amberlyst 21 для достижения pH примерно 9, и полученную смесь перемешивали в те-

чение 16 часов при комнатной температуре. Затем смесь фильтровали, промывали метанолом (MeOH) и концентрировали. Проводили очистку с помощью колоночной хроматографии [SiO<sub>2</sub> (5X), МХ/MeOH = от 15/1 до 5/1 (100 об.)) с получением соединения А в виде светло-желтого твердого вещества. Затем соединение А растворяли в MeOH степени чистоты для ВЭЖХ до прозрачного раствора, и полученный раствор упаривали на роторном испарителе (водяной насос, температура бани 35°C). Форма А соединения А постепенно образовывалась в процессе концентрирования. После удаления большей части MeOH (до отсутствия изменения массы) три раза добавляли деионизированную воду и полученный раствор упаривали досуха на роторном испарителе (масляный насос, температура бани 35°C) для удаления оставшегося MeOH. Полученное соединение дополнительно сушили путем роторного испарения (масляный насос, температура бани 35°C) до отсутствия изменения массы (~16 часов) с получением Формы А соединения А.

Форма А соединения А - способ получения 2

В пластиковую шлифовальную чашку добавляли 18,4 мг соединения А и 10 мкл воды. Добавляли шарик из нержавеющей стали. Затем образец измельчали на мельнице Retsch при 100% мощности в течение 20 минут при комнатной температуре.

Форма А соединения А - способ получения 3

В 20 мл стеклянный флакон добавляли 200,0 мг соединения А и 3,0 мл воды. Добавляли якорь магнитной мешалки, и флакон закрывали пробкой. Флакон помещали на плиту для нагревания/перемешивания, и суспензию перемешивали магнитным способом в течение 7 дней при температуре окружающей среды. Флакон центрифугировали в течение 10 минут, и маточный раствор декантировали. Флакон продували сухим воздухом в течение 10 минут для сушки твердого вещества. Затем флакон на 2 часа помещали в вакуум-эксикатор для работы при комнатной температуре.

Форма А соединения А - способ получения 4

В 20 мл стеклянный флакон добавляли 200,0 мг соединения А и 3,0 мл воды. Добавляли якорь магнитной мешалки, и флакон закрывали пробкой. Флакон помещали на плиту для нагревания/перемешивания, установленную на 60°C, и суспензию перемешивали магнитным способом в течение 3 дней. Флакон центрифугировали в течение 10 минут, и маточный раствор декантировали. Флакон продували сухим воздухом в течение 10 минут для сушки твердого вещества. Затем флакон на 2 часа помещали в вакуум-эксикатор для работы при комнатной температуре.

Приведенная выше табл. 1 представлена ниже, и в ней показаны пики дифракции рентгеновских лучей, наблюдаемые для Формы А соединения А.

Таблица 1  
Положения пиков XRPD для Формы А соединения А

°2θ	Относительная интенсивность	°2θ	Относительная интенсивность	°2θ	Относительная интенсивность
7,6	1,49	21,5	35,63	30,8	12,79
8,0	100	22,8	2,30	32,0	8,32
9,0	3,49	23,1	6,16	32,8	8,27
10,8	4,60	23,7	4,21	32,9	13,11
11,8	1,59	23,9	9,39	33,7	9,73
12,5	4,59	24,9	54,39	34,7	4,31
13,1	59,02	26,1	32,89	36,3	3,98
16,2	34,56	26,5	13,26	36,7	8,82
16,7	37,68	26,6	22,22	37,9	12,68
17,2	10,65	27,1	60,62	38,2	3,16
17,9	45,59	28,6	10,52	38,5	1,75
18,1	16,05	29,3	1,66	38,7	2,83
18,3	10,91	29,7	9,05	39,6	2,37
19,8	4,96	30,1	1,89	—	—
21,0	30,62	30,4	1,77	—	—

В табл. 4, представленной ниже, показаны пики в ИК-ПФ-спектре, наблюдаемые для Формы А соединения А.

Таблица 4  
Список пиков в ИК-ПФ-спектре для Формы А соединения А

Волновые числа (см <sup>-1</sup> )		
3460	1329	870
3293	1310	828
3178	1245	786
3114	1227	742
3008	1199	680
2921	1129	636
2887	1089	560
2871	1072	545
1629	1054	523
1580	1041	477
1510	1020	450
1457	975	418
1423	945	—
1406	886	—

В табл. 5, представленной ниже, показаны пики в КР-ПФ-спектре, наблюдаемые для Формы А соединения А.

Таблица 5  
Список пиков в КР-ПФ-спектре для Формы А соединения А

Рамановский сдвиг (см <sup>-1</sup> )	
3085	1105
3052	1042
3009	975
2924	895
2902	847
2873	783
2826	742
1578	727
1512	715
1461	703
1447	628
1424	613
1341	564
1327	542
1251	—
1223	—

В табл. 6, представленной ниже, показаны пики в спектре <sup>13</sup>С ЯМР, наблюдаемые для Формы А соединения А.

Таблица 6  
Список пиков в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР для Формы А соединения А

Положения пиков в частях на миллион (ppm)
12,8
15,0
20,4
33,9
60,4
66,7
71,8
75,4
116,6
143,7
149,6
154,2
163,0

В табл. 7, представленной ниже, показаны выбранные пики  $^{13}\text{C}$  ЯМР и химические сдвиги от пиков в слабом поле, наблюдаемые для Формы А соединения А.

Таблица 7  
 $^{13}\text{C}$  ЯМР пики и химические сдвиги для Формы А соединения А

Положения пиков в частях на миллион (ppm)	$\Delta$ (ppm) от наиболее слабопольного пика
116,6	46
143,7	19
149,6	13
154,2	9
163,0	

На фиг. 1 изображена дифрактограмма XRPD Формы А соединения А.

На фиг. 2 изображена кривая ДСК Формы А соединения А.

На фиг. 3 изображена кривая ТГА Формы А соединения А.

На фиг. 4 изображена кривая ДСП Формы А соединения А.

На фиг. 5 изображена дифрактограмма XRPD Формы А соединения А до (вверху) и после (внизу) анализа ДСП.

На фиг. 6 изображены ИК-ПФ-спектры Формы А соединения А.

На фиг. 7 изображены КР-ПФ-спектры Формы А соединения А.

На фиг. 8 изображены твердотельные  $^{13}\text{C}$  спектры Формы А соединения А.

На фиг. 9 представлено полученное с помощью оптического микроскопа изображение Формы А соединения А.

Было обнаружено, что Форма А соединения А имеет характеристики, описанные ниже.

На основании данных XRPD Форма А соединения А является кристаллической и демонстрирует четкие и хорошо разрешенные рентгеновские дифракционные сигналы.

На основании изображений, полученных методом оптической микроскопии, Форма А соединения А имеет вид лезвиеобразных кристаллов сходного размера и формы.

Форма А соединения А теряет гидратную воду и демонстрирует температуру плавления примерно  $196^\circ\text{C}$  на основании данных ДСК.

На основании данных ТГ и КФ Форма А соединения А является гидратированной, причем она содержит от 1,2 до 1,4 моль воды на моль Формы А соединения А.

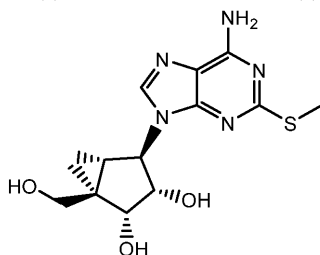
Форма А соединения А является стабильной в различных условиях влажности. Она является умеренно гигроскопичной на основании данных ДСП, где во время сорбции влаги наблюдалось увеличение влаги, составлявшее примерно 9,3%, и во время цикла десорбции наблюдалась потеря влаги, составляв-

шая примерно 2%. Кристаллическая форма оставалась неизменной после анализа ДСП, где образец подвергали воздействию относительной влажности вплоть до 95% отн. вл. и снижали влажность до 5% отн. вл. Форма А соединения А является стабильной при измельчении в присутствии воды или при перемешивании в воде при температуре от комнатной температуры до 60°C. Форма А соединения А является более стабильной, чем Форма В в системах растворителей, имеющих активность воды, большую или равную 0,72. Если система растворителей имеет активность воды, большую или равную 0,72, и две кристаллические формы смешаны, смесь превращается в Форму А. Указанные системы растворителей могут представлять собой смесь любых органических растворителей и органические растворители, содержащие воду.

Форма А соединения А имеет твердотельный спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР, содержащий одиночные сигналы  $^{13}\text{C}$  для каждого углеродного положения в химической структуре. Таким образом, существует одна молекула в асимметричном звене кристаллической формы А.

Исходя из вышеизложенного, Форма А соединения А представляет собой умеренно гигроскопичный, стабильный, гидратированный, кристаллический материал.

Пример 2 - Получение Формы свободного основания В соединения А



Соединение А

Форма В соединения А

Форму В соединения А получали, как описано ниже.

Форма В соединения А - способ получения 1

В 20 мл стеклянный флакон добавляли 200,4 мг Формы А соединения А и 3,0 мл ацетона. Добавляли якорь магнитной мешалки, и флакон закрывали пробкой. Флакон помещали на плиту для нагревания/перемешивания, установленную на 60°C, и суспензию перемешивали магнитным способом в течение 3 дней. Флакон центрифугировали в течение 10 минут, и маточный раствор декантировали. Флакон продували сухим воздухом в течение 10 минут для сушки твердого вещества. Затем флакон на 2 часа помещали в вакуум-эксикатор для работы при комнатной температуре.

Форма В соединения А - способ получения 2

В 1-драхмовый стеклянный флакон добавляли 17,2 мг Формы А соединения А и 1 мл этилацетата. Полученную суспензию перемешивали магнитным способом на плите для нагревания/перемешивания, установленной на 60°C, и добавляли этанол (абсолютный) до тех пор, пока не происходило растворение (добавляли 1 мл). Якорь магнитной мешалки удаляли, флакон закрывали пробкой, и нагрев выключали. После охлаждения до температуры окружающей среды твердого вещества не было обнаружено, и флакон оставляли на ночь при температуре окружающей среды, в течение этого времени кристаллизации не происходило. Затем флакон помещали в холодильник при примерно 5°C и оставляли на 3 дня, в течение этого времени кристаллизации не происходило. Затем флакон помещали в морозильную камеру при примерно -15°C и оставляли на 2 дня, в течение этого времени происходила кристаллизация. Твердое вещество выделяли путем фильтрации.

Форма В соединения А - способ получения 3

В пластиковую шлифовальную чашку добавляли 18,4 мг Формы А соединения А и 10 мкл этанола. Добавляли шарик из нержавеющей стали. Затем образец измельчали на мельнице Retsch при 100% мощности в течение 20 минут.

Форма В соединения А - способ получения 4

В 1-граммовый стеклянный флакон добавляли 3,8 мг Формы А соединения А и 0,7 мл тетрагидрофурана. Твердое вещество растворялось. Затем содержимое флакона помещали в 20 мл стеклянный флакон, содержащий 2 мл гексанов. 20 мл флакон закрывали пробкой, и образец оставляли на 6 дней при температуре окружающей среды, в течение которых происходила кристаллизация. Растворитель декантировали, и твердым веществам давали высохнуть на воздухе.

Приведенная выше табл. 2 представлена ниже, и в ней показаны пики дифракции рентгеновских лучей, наблюдаемые для Формы В соединения А.

Таблица 2  
Положения пиков XRPD для Формы В соединения А

°2θ	Относительная интенсивность	°2θ	Относительная интенсивность	°2θ	Относительная интенсивность
4,7	2,43	20,1	88,35	29,5	4,27
7,6	3,96	21,0	42,70	29,9	3,19
9,5	14,73	21,5	68,69	30,2	6,20
10,0	10,55	23,0	2,13	30,6	7,95
10,5	7,20	23,8	53,95	31,6	4,20
13,8	20,73	24,3	8,09	32,3	1,42
14,2	10,53	24,6	3,80	32,7	5,03
14,7	40,39	25,4	5,74	33,1	4,67
15,2	6,59	25,6	8,51	33,6	3,56
15,4	14,70	25,9	35,31	35,9	7,11
16,2	4,80	26,2	20,76	37,0	2,87
17,1	24,58	26,6	16,53	37,4	1,78
17,9	58,03	27,6	7,29	39,0	1,26
18,3	12,94	28,8	25,11	—	—
19,0	100	29,1	8,40	—	—

В табл. 8, представленной ниже, показаны пики в ИК-ПФ-спектре, наблюдаемые для Формы В соединения А.

Таблица 8  
Список пиков в ИК-ПФ-спектре для Формы В соединения А

Волновые числа (см <sup>-1</sup> )		
3307	1335	835
3248	1298	791
3172	1239	750
3114	1205	721
2898	1190	694
2867	1171	668
1667	1120	639
1589	1093	613
1573	1074	607
1502	1042	574
1443	1023	553
1432	999	499
1409	970	436
1379	932	427
1368	884	418
1347	858	401

В табл. 9, представленной ниже, показаны пики в КР-ПФ-спектре, наблюдаемые для Формы В соединения А.

Таблица 9  
Список пиков в КР-ПФ-спектре для Формы В соединения А.

Рамановский сдвиг (см <sup>-1</sup> )	
3511	997
3424	931
3115	837
3036	788
2931	750
2900	715
2731	669
1570	641
1502	613
1455	546
1371	446
1337	433
1319	446
1288	403
1248	306
1207	183
1190	160
1039	—

В табл. 10, представленной ниже, показаны пики в спектре <sup>13</sup>С ЯМР, наблюдаемые для Формы В соединения А.

Таблица 10  
Список пиков в спектре <sup>13</sup>С ЯМР для Формы В соединения А

Положения пиков в частях на миллион (ppm)
12,8
23,2
36,0
37,5
61,9
63,8
68,2
73,9
76,4
77,4
116,7
136,3
137,9
150,4
155,3
165,3

В табл. 11, представленной ниже, показаны выбранные пики <sup>13</sup>С ЯМР и химические сдвиги от пиков в слабом поле, наблюдаемые для Формы В соединения А.



Таблица 11

<sup>13</sup>С ЯМР пики и химические сдвиги для Формы В соединения А

Положения пиков в частях на миллион (ppm)	Δ (ppm) от наиболее слабополюного пика
116,7	49
136,3	29
137,9	27
150,4	15
155,3	10
165,3	

На фиг. 10 изображена дифрактограмма XRPD Формы В соединения А.

На фиг. 11 изображена кривая ДСК Формы В соединения А.

На фиг. 12 изображена кривая ТГА Формы В соединения А.

На фиг. 13 изображена кривая ДСП Формы В соединения А.

На фиг. 14 изображена дифрактограмма XRPD Формы В соединения А до (вверху) и после (внизу) анализа ДСП.

На фиг. 15 изображены ИК-ПФ-спектры Формы В соединения А.

На фиг. 16 изображены КР-ПФ-спектры Формы В соединения А.

На фиг. 17 изображены твердотельные <sup>13</sup>С спектры Формы В соединения А.

На фиг. 18 представлено полученное с помощью оптического микроскопа изображение Формы В соединения А.

Было обнаружено, что Форма В соединения А имеет характеристики, описанные ниже.

На основании данных XRPD Форма В соединения А является кристаллической и демонстрирует четкие и хорошо разрешенные рентгеновские дифракционные сигналы.

На основании изображений, полученных методом оптической микроскопии, Форма В соединения А имеет вид кристаллов неправильной формы сходного размера и формы.

Форма В соединения А демонстрирует температуру плавления примерно 196°C на основании данных ДСК.

На основании данных ТГ и КФ Форма В соединения А является безводной и несольватированной.

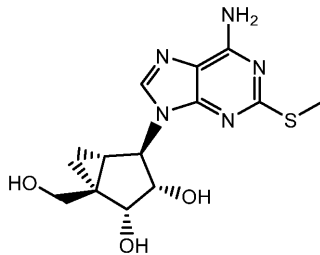
Форма В соединения А является умеренно гигроскопичной на основании данных ДСП, где во время сорбции влаги наблюдалось увеличение влаги, составлявшее примерно 6,4%. Во время цикла десорбции Форма В соединения А теряла всю полученную влагу. Кроме того, кристаллическая форма оставалась неизменной после анализа ДСП, где образец подвергали воздействию относительной влажности вплоть до 95% отн. вл. и снижали до 5% отн. вл.

Форма В соединения А является более стабильной, чем Форма А при суспендировании в системах органических/водных растворителей, имеющих водную активность не более 0,63. Указанные системы растворителей могут представлять собой смесь любых органических растворителей и органические растворители, содержащие воду.

Форма В соединения А имеет твердотельный спектр <sup>13</sup>С ЯМР, содержащий некоторые пики, которые четко представляют собой два отдельных пика. Таким образом, существуют две конформационно различные молекулы в асимметричном звене кристаллической формы В.

Исходя из вышеизложенного, Форма В соединения А представляет собой умеренно гигроскопичный, стабильный, несольватированный, безводный кристаллический материал.

Пример 3 - Исследования монокристаллов соединения А



Соединение А

Дифракционные данные для определения структуры соединения А получают путем анализа с помощью криоэлектронного микроскопа (Cryo-TEM) с применением методики микродифракции электронов (microED). Методики microED были описаны в Jones et al., ACS Central Science 2018, 4, 1587-1592; Gruene et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 16313-16317; and Shi et al., eLife 2013, 2, e01345, doi: 10.7554/eLife.01345.

### Материалы и способы

Соединение А получают согласно примеру А, описанному выше, без дополнительной кристаллизации или химической модификации, отличной от дробления, шлифования, растирания в порошок, измельчения или других средств уменьшения размера частиц.

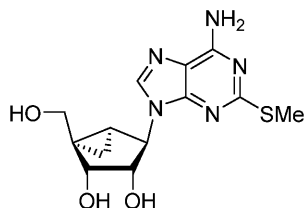
Для получения образцов соединения А для microED примерно 1 мг соединения А помещают между двумя предметными стеклами микроскопа и измельчают в мелкий порошок. Измельченный порошок помещают в пробирку Eppendorf вместе с сеткой для просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и встряхивают. Затем загруженную сетку для ПЭМ удаляют из пробирки Eppendorf, и аккуратно постукивают указанной сеткой по фильтровальной бумаге для удаления избыточного порошка. После приготовления сеток с образцами соединения А их затем погружают в жидкий азот, помещают в картридж для образцов и вносят в микроскоп для анализа.

Медную сетку с дырчатой углеродной пленкой охлаждают до температур жидкого азота и переносят в криоэлектронный микроскоп, работающий при ускоряющем напряжении 200 кВ (Thermo Fisher Talos Arctica). Дифракционные данные для 140 градусов собирают с монокристалла путем непрерывного вращения со скоростью 0,5 градуса в секунду. Полный набор данных собирают в виде "фильма" с применением КМОП-детектора CetaD с нижним креплением, оснащенного толстым слоем сцинтиллятора для дифракционных исследований. Программное обеспечение, написанное для преобразования кадров "фильма" в формат SigmaTel Motion Video (SMV), обеспечивает возможность обработки в программном обеспечении для рентгеновского детектора (XDS).

Хотя авторы настоящего описания и описали ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что основные примеры настоящего изобретения могут быть изменены с получением других вариантов реализации, в которых использованы соединения и способы согласно настоящему изобретению. Таким образом, следует понимать, что объем настоящего изобретения должен быть определен прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые были представлены в качестве примера.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

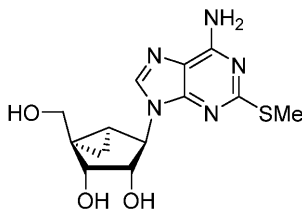
#### 1. Твердая форма соединения А:



А

где указанная твердая форма характеризуется 3 или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при следующих значениях  $2\theta$  (градусах 2-тета): 7,6, 8,0, 9,0, 10,8, 11,8, 12,5, 13,1, 16,2, 16,7, 17,2, 17,9, 18,1, 18,3, 19,8, 21,0, 21,5, 22,8, 23,1, 23,7, 23,9, 24,9, 26,1, 26,5, 26,6, 27,1, 28,6, 29,3, 29,7, 30,1, 30,4, 30,8, 32,0, 32,8, 32,9, 33,7, 34,7, 36,3, 36,7, 37,9, 38,2, 38,5, 38,7 и 39,6, при этом каждое значение  $2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$  от указанного значения.

#### 2. Твердая форма соединения А:



А

где указанная твердая форма характеризуется 3 или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при следующих значениях  $2\theta$  (градусах 2-тета): 4,7, 7,6, 9,5, 10,0, 10,5, 13,8, 14,2, 14,7, 15,2, 15,4, 16,2, 17,1, 17,9, 18,3, 19,0, 20,1, 21,0, 21,5, 23,0, 23,8, 24,3, 24,6, 25,4, 25,6, 25,9, 26,2, 26,6, 27,6, 28,8, 29,1, 29,5, 29,9, 30,2, 30,6, 31,6, 32,3, 32,7, 33,1, 33,6, 35,9, 37,0, 37,4 и 39,0, при этом каждое значение  $2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$  от указанного значения.

3. Твердая форма по п.1 или 2, где указанная твердая форма является кристаллической.

4. Твердая форма по п.1 или 2, где указанная твердая форма представляет собой кристаллическое твердое вещество, не содержащее аморфного соединения А.

5. Твердая форма по любому из пп.1-4, где указанная твердая форма не содержит примесей.

6. Твердая форма по п.1, характеризующаяся одним или более пиками на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), выбранными из пиков при 8,0 и 13,1 градусах 2-тета, при этом

каждое значение  $^{\circ}2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$  от указанного значения.

7. Твердая форма по п.6, характеризующаяся двумя пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при 8,0 и 13,1 градусах 2-тета, при этом каждое значение  $^{\circ}2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$  от указанного значения.

8. Твердая форма по п.1, где указанная твердая форма представляет собой форму А.

9. Твердая форма по п.1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, соответствующей дифрактограмме, представленной на фиг. 1.

10. Твердая форма по п.2, характеризующаяся одним или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при 9,5, 10,5 и 13,8 градусах 2-тета, при этом каждое значение  $^{\circ}2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$  от указанного значения.

11. Твердая форма по п.10, характеризующаяся, по меньшей мере, двумя пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при 9,5, 10,5 и 13,8 градусах 2-тета, при этом каждое значение  $^{\circ}2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$  от указанного значения.

12. Твердая форма по п.11, где указанная твердая форма представляет собой форму В.

13. Твердая форма по п.2, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, соответствующей дифрактограмме, представленной на фиг. 10.

14. Твердая форма по п.10, характеризующаяся пиками на дифрактограмме XRPD при 9,5, 10,5 и 13,8 градусах 2-тета, при этом каждое значение  $^{\circ}2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$  от указанного значения.

15. Твердая форма по п.1, характеризующаяся 5 или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при следующих значениях  $^{\circ}2\theta$  (градусах 2-тета): 7,6, 8,0, 9,0, 10,8, 11,8, 12,5, 13,1, 16,2, 16,7, 17,2, 17,9, 18,1, 18,3, 19,8, 21,0, 21,5, 22,8, 23,1, 23,7, 23,9, 24,9, 26,1, 26,5, 26,6, 27,1, 28,6, 29,3, 29,7, 30,1, 30,4, 30,8, 32,0, 32,8, 32,9, 33,7, 34,7, 36,3, 36,7, 37,9, 38,2, 38,5, 38,7 и 39,6, при этом каждое значение  $^{\circ}2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$  от указанного значения.

16. Твердая форма по п.15, характеризующаяся одним или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из  $8,0 \pm 0,2$  и  $13,1 \pm 0,2$  градусов 2-тета.

17. Твердая форма по любому из пп.1, 15 или 16, характеризующаяся одним или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из  $24,9 \pm 0,2$  и  $27,1 \pm 0,2$  градусов 2-тета.

18. Твердая форма по любому из пп.1 или 15-17, содержащая, по меньшей мере, 95% по массе кристаллического соединения А и не содержащая примесей.

19. Твердая форма по любому из пп.1 или 15-18, отличающаяся тем, что указанная твердая форма является гидратированной.

20. Твердая форма по любому из пп.1 или 15-19, содержащая от 1,2 до 1,4 моль воды на моль соединения А.

21. Твердая форма по п. 1, обладающая спектром твердотельной  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, содержащим один или более из следующих пиков, в частях на миллион (ppm): 12,8, 15,0, 20,4, 33,9, 60,4, 66,7, 71,8, 75,4, 116,6, 143,7, 149,6, 154,2 и 163,0, при этом указанный спектр содержит пики при 20,4, 33,9, 71,8, 143,7 и 163,0.

22. Твердая форма по п.1, обладающая спектром твердотельной  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, соответствующим спектру, приведенному на фиг. 8.

23. Твердая форма по п.1, обладающая рамановским КР-ПФ-спектром, содержащим один или более из следующих пиков,  $\text{см}^{-1}$ : 3085, 3052, 3009, 2924, 2902, 2873, 2826, 1578, 1512, 1461, 1447, 1424, 1341, 1327, 1251, 1223, 1105, 1042, 975, 895, 847, 783, 742, 727, 715, 703, 628, 613, 564 и 542, при этом указанный спектр содержит пики при 1578 и 1512.

24. Твердая форма по п.1, обладающая рамановским КР-ПФ-спектром, соответствующим спектру, приведенному на фиг. 7.

25. Твердая форма по п.1, обладающая ИК-ПФ-спектром, содержащим один или более из следующих пиков,  $\text{см}^{-1}$ : 3460, 3293, 3178, 3114, 3008, 2921, 2887, 2871, 1629, 1580, 1510, 1457, 1423, 1406, 1329, 1310, 1245, 1227, 1199, 1129, 1089, 1072, 1054, 1041, 1020, 975, 945, 886, 870, 828, 786, 742, 680, 636, 560, 545, 523, 477, 450 и 418, при этом указанный спектр содержит пик при 1629.

26. Твердая форма по п.1, обладающая ИК-ПФ-спектром, соответствующим спектру, приведенному на фиг. 6.

27. Твердая форма по п.2, характеризующаяся 5 или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при следующих значениях  $^{\circ}2\theta$  (градусах 2-тета): 4,7, 7,6, 9,5, 10,0, 10,5, 13,8, 14,2, 14,7, 15,2, 15,4, 16,2, 17,1, 17,9, 18,3, 19,0, 20,1, 21,0, 21,5, 23,0, 23,8, 24,3, 24,6, 25,4, 25,6, 25,9, 26,2, 26,6, 27,6, 28,8, 29,1, 29,5, 29,9, 30,2, 30,6, 31,6, 32,3, 32,7, 33,1, 33,6, 35,9, 37,0, 37,4 и 39,0, при этом каждое значение  $^{\circ}2\theta$  находится в пределах  $\pm 0,2$  от указанного значения.

28. Твердая форма по любому из пп.2 или 27, характеризующаяся одним или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при  $14,2 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $19,0 \pm 0,2$  градусах 2-тета.

29. Твердая форма по любому из пп.2, 27 или 28, характеризующаяся двумя или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при  $14,2 \pm 0,2$ ,  $14,7 \pm 0,2$ ,  $15,2 \pm 0,2$ ,  $15,4 \pm 0,2$  и  $19,0 \pm 0,2$

градусах 2-тета.

30. Твердая форма по любому из пп.2 или 27-29, характеризующаяся пиками на дифрактограмме XRPD при  $14,7 \pm 0,2$  и  $19,0 \pm 0,2$  градусах 2-тета.

31. Твердая форма по любому из пп.2 или 27-30, характеризующаяся одним или более пиками на дифрактограмме XRPD, выбранными из пиков при  $9,5 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$  и  $13,8 \pm 0,2$  градусах 2-тета.

32. Твердая форма по любому из пп.2, 27 или 28, характеризующаяся пиками на дифрактограмме XRPD при  $9,5 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$  и  $13,8 \pm 0,2$  градусах 2-тета.

33. Твердая форма по любому из пп.2 или 27-32, содержащая, по меньшей мере, 95% по массе кристаллического соединения А и не содержащая примесей.

34. Твердая форма по любому из пп.2 или 27-33, отличающаяся тем, что указанная твердая форма является безводной и несольватированной.

35. Твердая форма по п.2, обладающая спектром твердотельной  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, содержащим один или более из следующих пиков, в частях на миллион (ppm): 12,8, 23,2, 36,0, 37,5, 61,9, 63,8, 68,2, 73,9, 76,4, 77,4, 116,7, 136,3, 137,9, 150,4, 155,3, и 165,3, при этом указанный спектр содержит пики при 23,2, 63,8, 73,9, 77,4, 136,3, 137,9 и 165,3.

36. Твердая форма по п.2, обладающая спектром твердотельной  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, соответствующим спектру, приведенному на фиг. 17.

37. Твердая форма по п.2, обладающая рамановским КР-ПФ-спектром, содержащим один или более следующих пиков,  $\text{см}^{-1}$ : 3511, 3424, 3115, 3036, 2931, 2900, 2731, 1570, 1502, 1455, 1371, 1337, 1319, 1288, 1248, 1207, 1190, 1039, 997, 931, 837, 788, 750, 715, 669, 641, 613, 546, 446, 433, 446, 403, 306, 183 и 160, при этом указанный спектр содержит пики при 1570 и 1502.

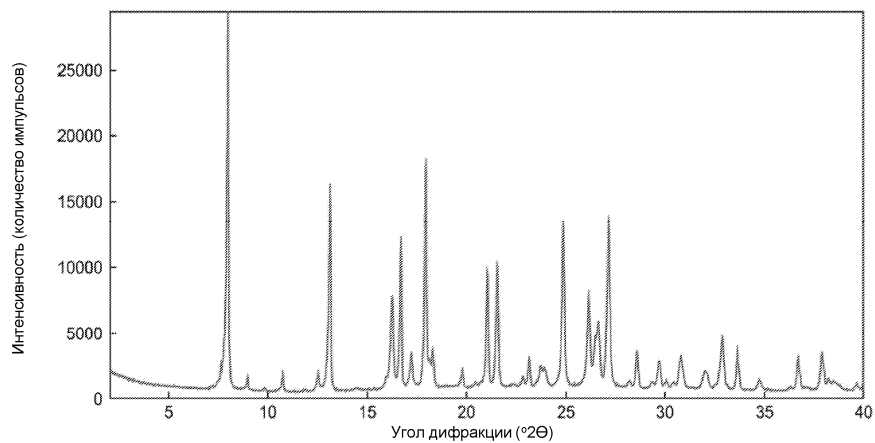
38. Твердая форма по п.2, обладающая рамановским КР-ПФ-спектром, соответствующим спектру, приведенному на фиг. 16.

39. Твердая форма по п.2, обладающая ИК-ПФ-спектром, содержащим один или более из следующих пиков,  $\text{см}^{-1}$ : 3307, 3248, 3172, 3114, 2898, 2867, 1667, 1589, 1573, 1502, 1443, 1432, 1409, 1379, 1368, 1347, 1335, 1298, 1239, 1205, 1190, 1171, 1120, 1093, 1074, 1042, 1023, 999, 970, 932, 884, 858, 835, 791, 750, 721, 694, 668, 639, 613, 607, 574, 553, 499, 436, 427, 418 и 401, при этом указанный спектр содержит пик при 1667.

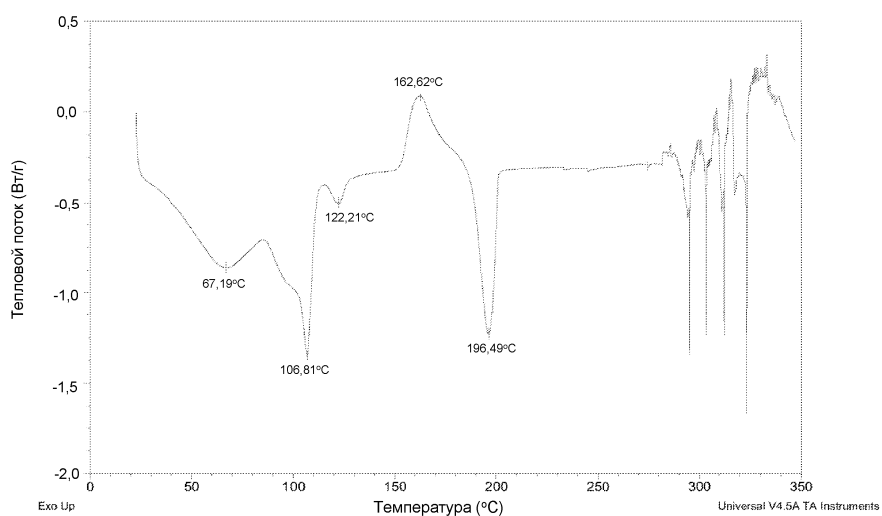
40. Твердая форма по п.2, обладающая ИК-ПФ-спектром, соответствующим спектру, приведенному на фиг. 15.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму по любому из пп.1-40 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или адъювант, для лечения черепно-мозговой травмы (ЧМТ), инсульта, нейродегенеративного состояния, заболевания сердца или сердечно-сосудистого заболевания, сотрясения мозга, частичного или полного пересечения спинного мозга, неправильного питания, токсических нейропатий, менингоэнцефалопатий, нейродегенерации, вызванной наследственным заболеванием, возрастной нейродегенерации, заболевания сосудов, болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), болезни Хантингтона (БХ), рассеянного склероза (РС), бокового амиотрофического склероза (БАС), хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ), аутоиммунных заболеваний, аллергических заболеваний, отторжения трансплантата, реакции "трансплантат против хозяина", внутриглазной гипертензии, глаукомы, нарушения чувствительности к запахам, нарушения обоняния, диабета 2 типа и/или обезболивания, заболеваний органов дыхания, недостаточности функции ЦНС, нарушения способности к обучению, недостаточности когнитивной деятельности, нарушения слуха, болезни Меньера, эндолимфатического гидрoпса, прогрессирующего снижения слуха, головокружения, вертиго, тиннитуса, сопутствующих повреждений головного мозга, связанных с лучевой терапией рака, лечением мигрени, нарушений сна у пожилых людей, эпилепсии, шизофрении, симптомов, возникающих у выздоравливающих алкоголиков, повреждения нейронов или нервов периферической нервной системы во время операции, расстройств желудочно-кишечного тракта, боли, опосредованной ЦНС, мигрени, сопутствующих повреждений головного мозга, связанных с лучевой терапией рака, депрессии, изменений настроения или поведения, деменции, неустойчивого поведения, суицидальных наклонностей, тремора, хореи Хантингтона, снижения координации движений, снижения слуха, расстройств речи, синдрома сухого глаза, гипомимии, дефицита внимания, снижения памяти, когнитивных нарушений, дизартрии, дисфагии, зрительных нарушений или дезориентации; состояния, связанного с повреждением головного мозга или нейродегенеративным состоянием; нейропатической боли, воспалительной боли или острой боли; или для повышения кардиопротекции или регенерации поврежденной ткани сердца у нуждающегося в этом пациента, перенесшего ишемию сердца или инфаркт миокарда; или повышения нейропротекции или восстановления функции нервной ткани у нуждающегося в этом пациента, перенесшего ЧМТ или инсульт; или для предотвращения, облегчения, лечения или ускорения избавления от зависимости, аддиктивного поведения, поведенческой зависимости, нарушения в системе вознаграждения головного мозга, компульсивного расстройства или родственного состояния.

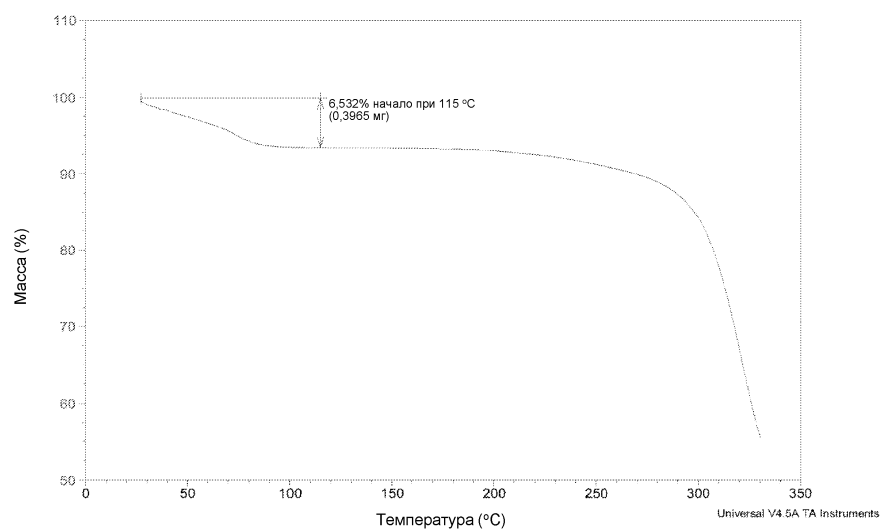
046380



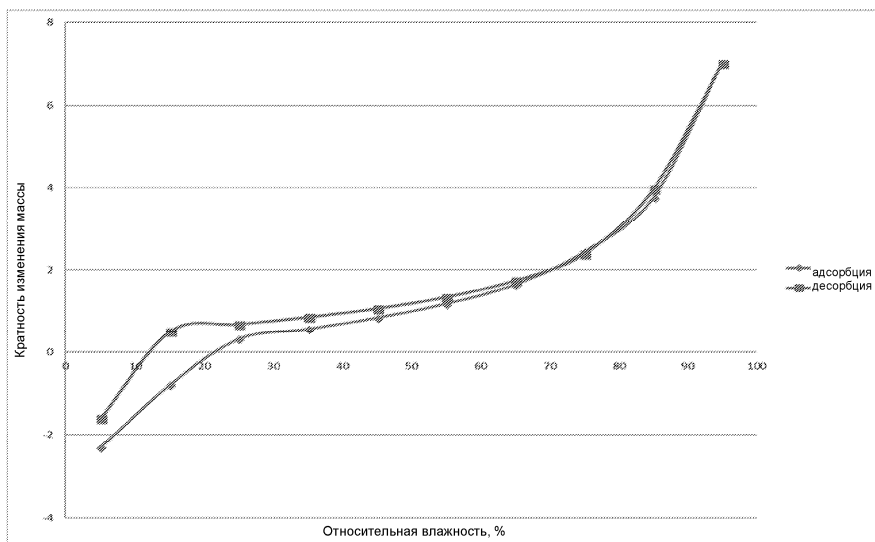
Фиг. 1



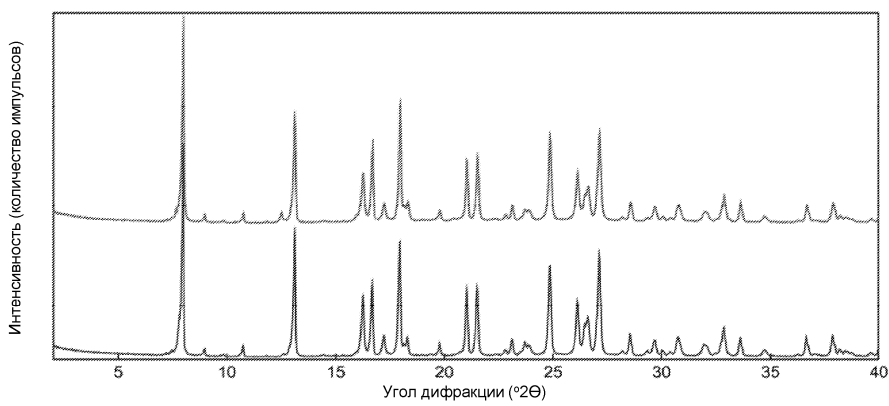
Фиг. 2



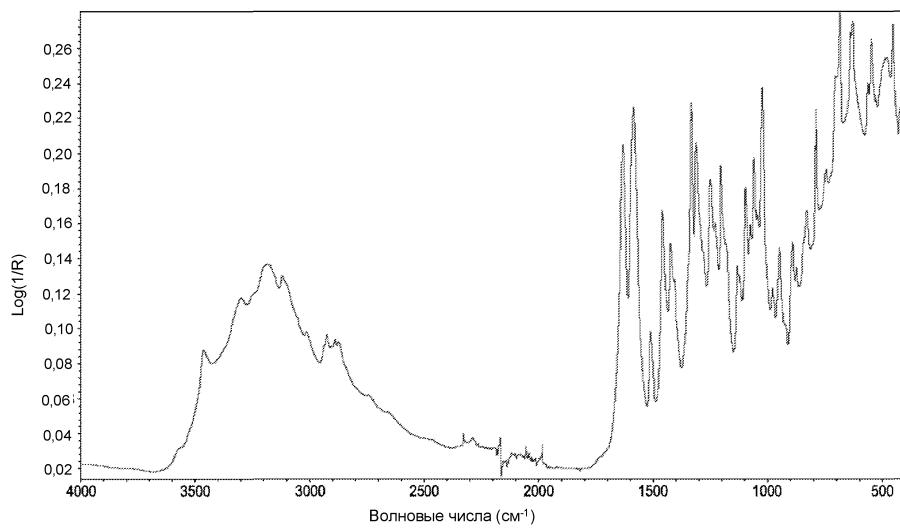
Фиг. 3



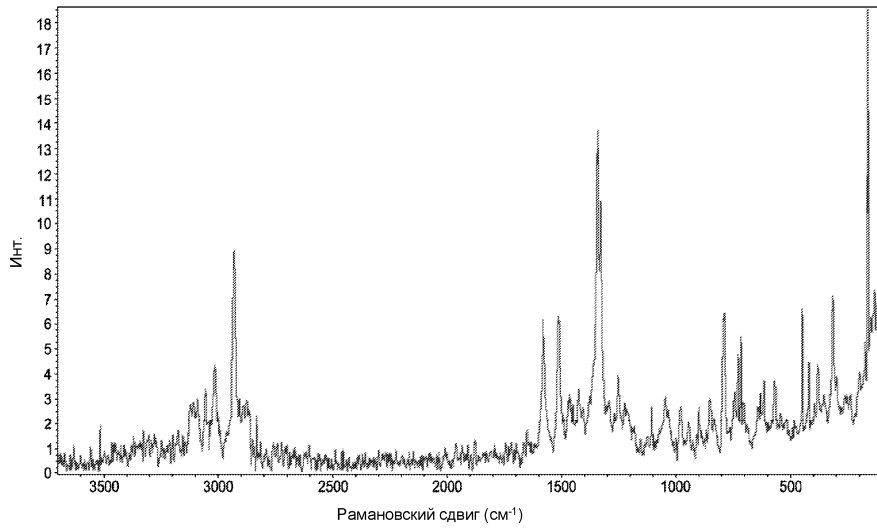
Фиг. 4



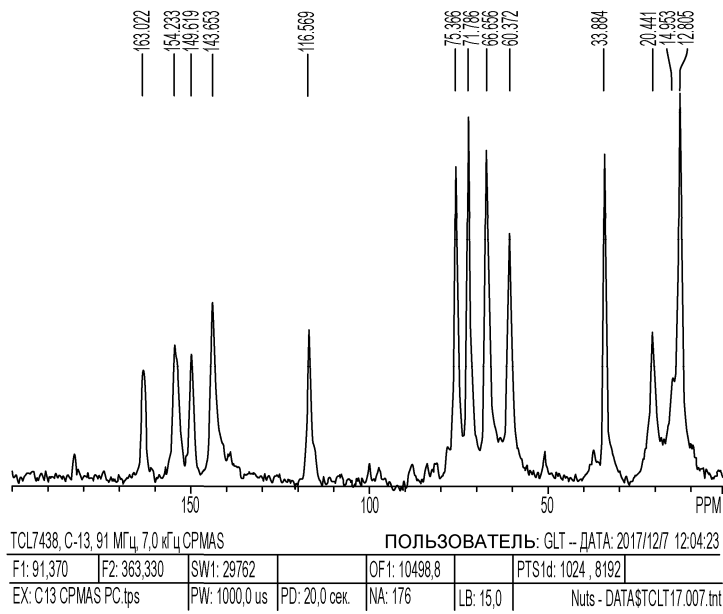
Фиг. 5



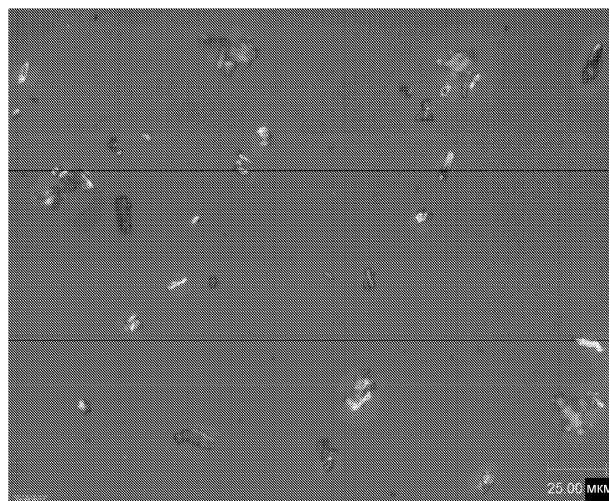
Фиг. 6



Фиг. 7

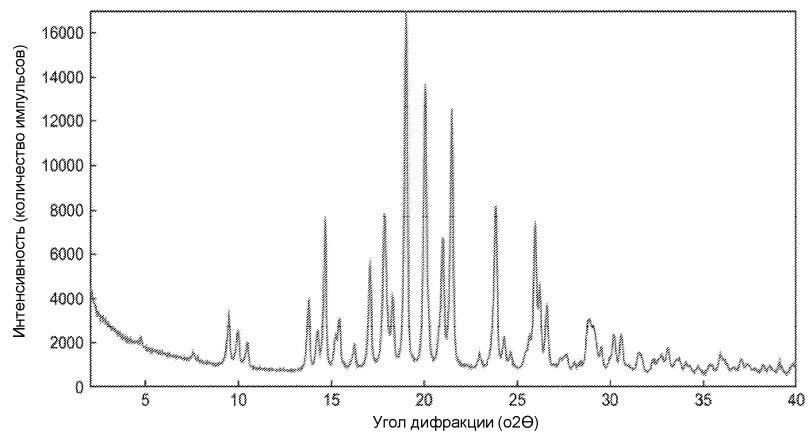


Фиг. 8

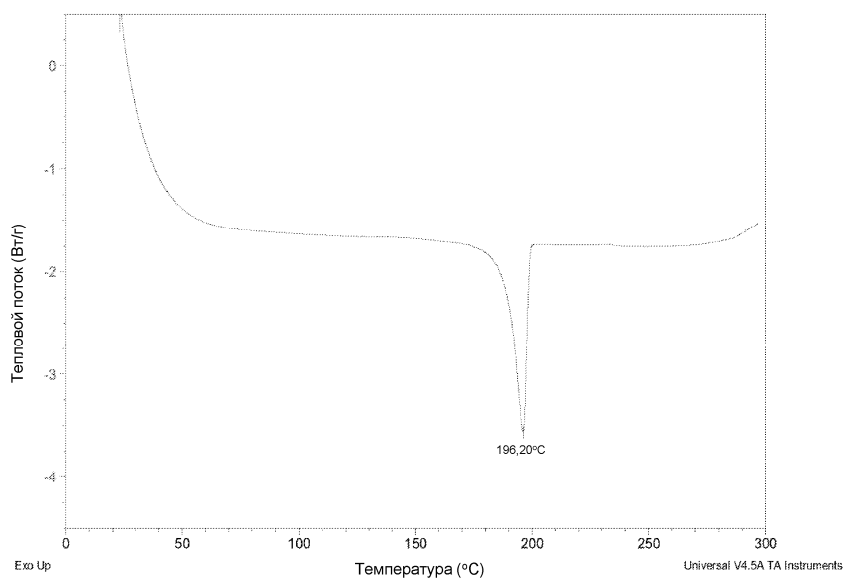


Фиг. 9

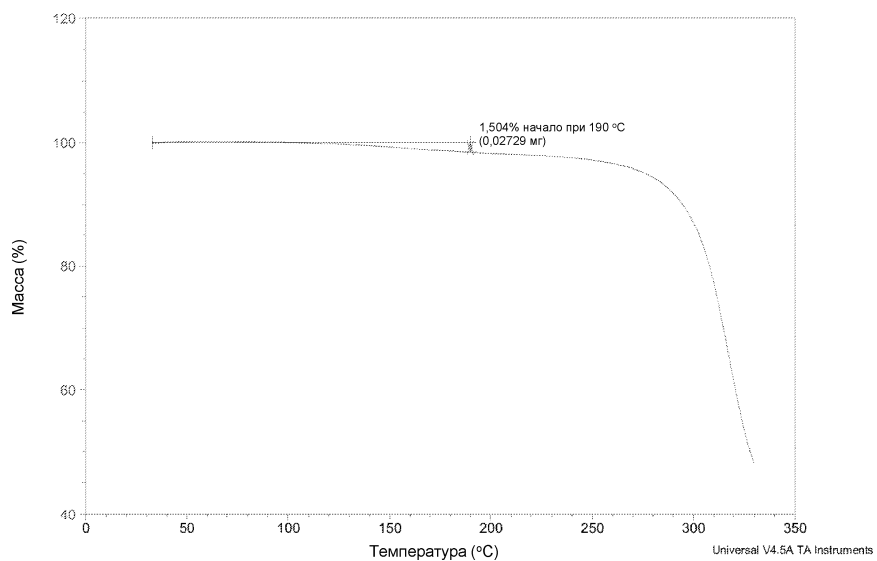
046380



Фиг. 10

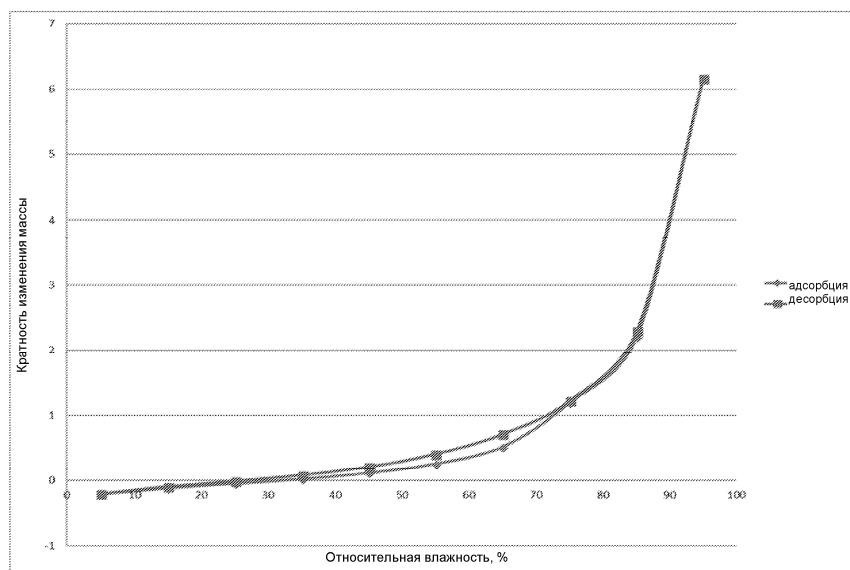


Фиг. 11

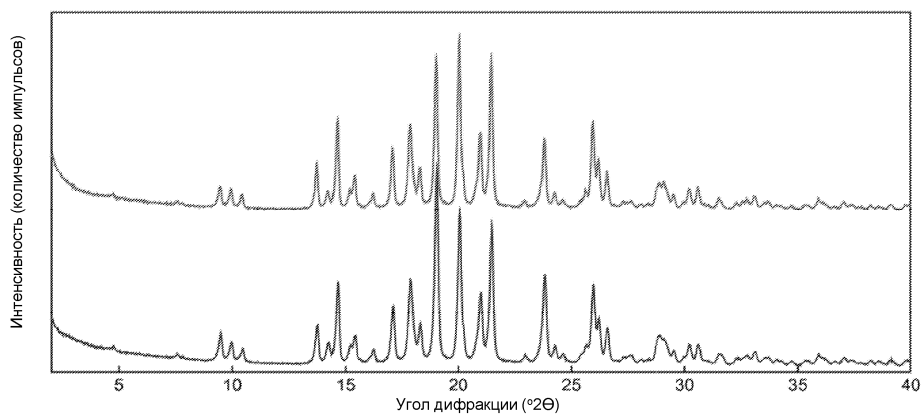


Фиг. 12

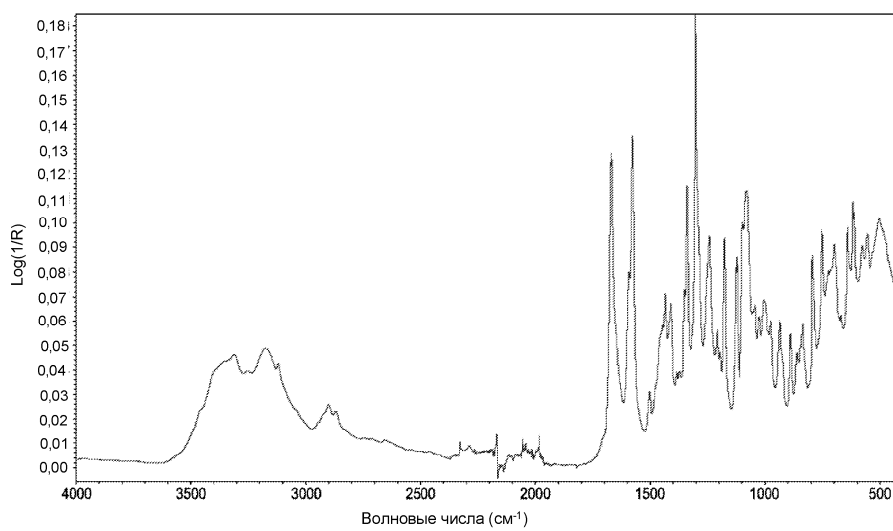




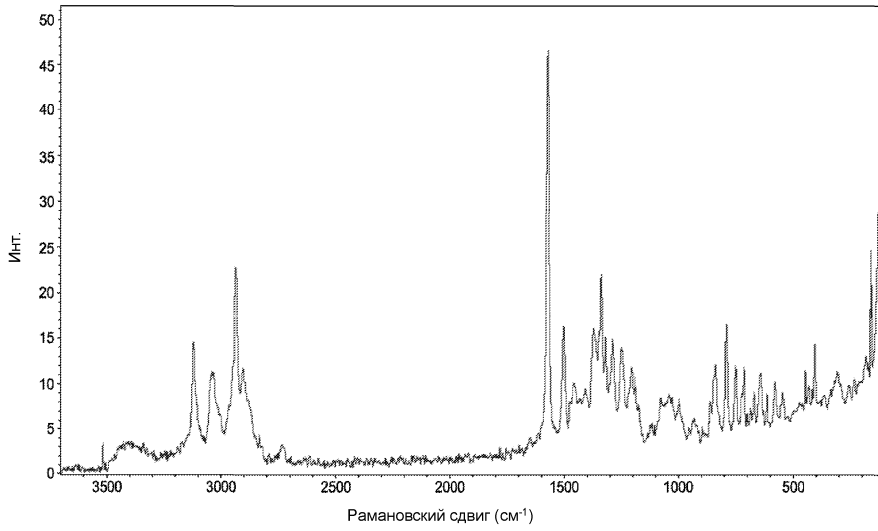
Фиг. 13



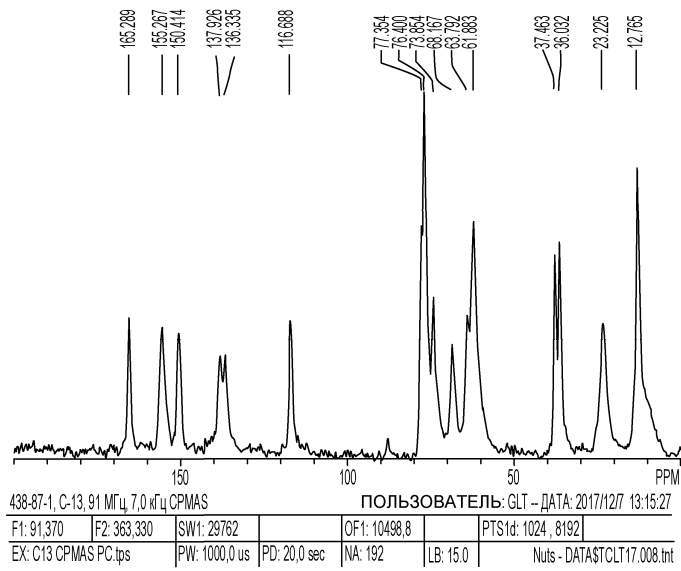
Фиг. 14



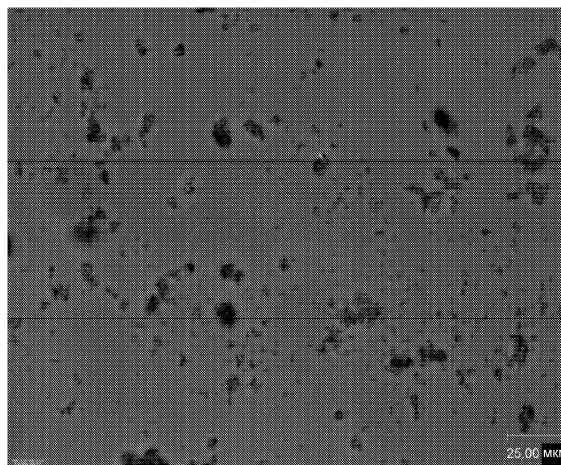
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18

