

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393542 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.04(22) Дата подачи заявки  
2022.06.03(51) Int. Cl. A61K 31/443 (2006.01)  
A61P 23/00 (2006.01)  
A61P 25/02 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)

(54) ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ, ПРЕДУСМАТРИВАЮЩИЕ (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ДИФТОР-2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-4,5-ДИМЕТИЛ-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ТЕТРАГИДРОФУРАН-2-КАРБОНИЛ]АМИНО]ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИД ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ

(31) 63/196,933; 63/196,937; 63/285,197;  
63/285,201(32) 2021.06.04; 2021.06.04; 2021.12.02;  
2021.12.02

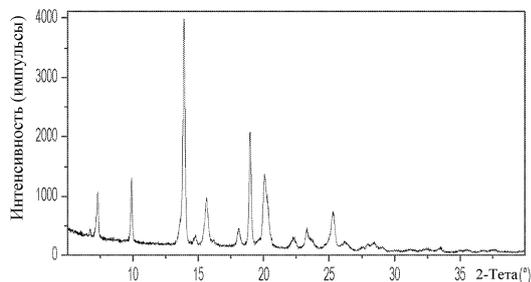
(33) US

(86) PCT/US2022/032253

(87) WO 2022/256708 2022.12.08

(71) Заявитель:  
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)(72) Изобретатель:  
Каркаре Радхика, Чу Кэти,  
Чиринчоне Бренда, Коррелл Дарин  
Дж., Делфф Филип Кай Хардер,  
Дайнхарт Кирк Раймонд, Бенито  
Галло Палома, Хэй Таня Луиз,  
Джианг Ликонг, Джоунс Джеймс Б.,  
Маккарти Кэти Л., Метцлер  
Кэтрин П., Миллер Джонатан М.,  
Петерсон Марк К., Рупвони Рахул,  
Старополи Джон Ф. (US)(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлена твердая дисперсия (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (соединение 1), определенного, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль и таблетка, содержащая твердую дисперсию, для лечения боли. Также в данном документе раскрыты соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения боли.



A1

202393542

202393542

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579984EA/022

### ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ, ПРЕДУСМАТРИВАЮЩИЕ (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ДИФТОР-2- МЕТОКСИФЕНИЛ)-4,5-ДИМЕТИЛ-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ТЕТРАГИДРОФУРАН-2- КАРБОНИЛ]АМИНО]ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИД ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СХЕМЫ ВВЕДЕНИЯ ДОЗ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США № 63/196933, поданной 4 июня 2021 г., предварительной заявки на патент США № 63/196937, поданной 4 июня 2021 г., предварительной заявки на патент США № 63/285197, поданной 2 декабря 2021 г., и предварительной заявки на патент США № 63/285201, поданной 2 декабря 2021 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### Уровень техники

[0002] Боль является защитным механизмом, который позволяет здоровым лицам и животным избегать повреждения тканей и предотвращать дальнейшее повреждение пораженных тканей. Контроль боли в клинических условиях, являющейся как острой, так и хронической в клинических условиях, остается в высокой степени неудовлетворенной потребностью. В дополнение к острой боли существует множество состояний, при которых хроническая боль присутствует постоянно, не ограничиваясь ее защитной ролью (нейропатическая боль), при этом в таком случае пациенты получили бы пользу от подавления боли. Нейропатическая боль является формой хронической боли, вызванной повреждением чувствительных нервов (Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. **137**(3): p. 681-8). Нейропатическую боль можно разделить на две категории: боль, вызванную генерализованным метаболическим повреждением нерва, и боль, вызванную обособленным повреждением нервов. Метаболические нейропатии включают постгерпетическую нейропатию, диабетическую нейропатию и нейропатию, индуцированную лекарственным средством. Показания применительно к обособленным повреждениям нервов включают боль после ампутации, постхирургическую боль вследствие повреждения нервов и травмы с ущемлением нерва, как например нейропатическая боль в спине. Нейропатическая боль по всему миру является основной причиной наступления инвалидности, отрицательно влияя на сон, настроение и функциональность пациента. *Clin. Ther.* 2018 **40**(6): p. 828-49.

[0003] Существующие виды терапии боли характеризуются низкой эффективностью и высоким риском возникновения нежелательных явлений (АЕ). Например, лидокаин (неселективный блокатор натриевых каналов) может эффективно снижать боль, но его применимость ограничена ввиду явно выраженных побочных эффектов в случае предоставления при уровнях дозы, требуемых для ослабления боли. Опиоидные

болеутоляющие лекарственные препараты имеют высокий аддиктогенный потенциал, что приводит к частым смертям ввиду передозировки. Кроме того, индуцированная опиоидами гиперальгезия также ограничивает долговременное применение опиоидов. С индуцированной опиоидами гиперальгезией часто сталкиваются в клинической практике, и это создает значительные трудности при контроле боли.

[0004] Антидепрессанты и противосудорожные средства остаются средствами лечения первой линии в случае нейропатической боли, несмотря на то, что они для этой цели не предназначены. Их применение часто ограничено арсеналом побочных эффектов или ненадлежащим ослаблением боли. При клинической разработке продемонстрирован значимый недостаток прогресса, имеющего место в настоящее время, и инноваций в сфере новых лекарственных препаратов для лечения как острой, так и хронической боли. За последние десятилетия большинство одобренных болеутоляющих лекарственных средств для лечения нейропатической боли воздействуют либо на серотонин-норэпинефриновую систему (как например ингибитор обратного захвата серотонина-норэпинефрина дулоксетин), либо на потенциалозависимые кальциевые каналы (как например габапентиноид прегабалин). Учитывая ограниченные варианты лечения боли в сочетании с растущей информированностью относительно рисков и относительной неэффективности существующих средств стандартного лечения, разработка болеутоляющих средств, целенаправленно воздействующих на конкретные патофизиологические механизмы, с улучшенными профилями эффективности и безопасности имеет важнейшее значение для лучшего контроля боли и улучшенных исходов в отношении здоровья пациентов.

[0005] Потенциалозависимые натриевые каналы ( $Nav$ ) участвуют в передаче болевого сигнала.  $Nav$  являются биологическими медиаторами передачи электрического сигнала, поскольку они опосредуют быстрый подъем потенциала действия многих способных к возбуждению типов клеток (например, нейронов, скелетных миоцитов, сердечных миоцитов). Утверждение о том, что  $Nav$  играют ключевую и основополагающую роль в передаче болевого сигнала поддерживается (1) результатами оценки роли  $Nav$ , которую они играют в нормальных физиологических процессах, (2) патологическими состояниями, возникающими в результате мутаций в гене  $Nav1.8$  (*SCN10A*), (3) доклинической работой на животных моделях и (4) фармакологическими характеристиками известных  $Nav1.8$ -модулирующих средств. Кроме того, поскольку экспрессия  $Nav1.8$  ограничена периферическими нейронами, в частности теми, которые опосредуют чувство боли (например, дорсальные корешковые ганглии), то менее вероятно, что ингибиторы  $Nav1.8$  будут ассоциированы с побочными эффектами, обычно наблюдаемыми при использовании других модуляторов натриевых каналов, и аддиктогенным потенциалом, ассоциированным с опиоидными средствами терапии. Следовательно, целенаправленное воздействие на лежащую в основе биологию боли посредством селективного ингибирования  $Nav1.8$  является новым подходом в разработке болеутоляющих лекарственных средств, которые потенциально смогут удовлетворить безотлагательную неудовлетворенную потребность в безопасных и эффективных средствах

терапии острой и хронической боли (Rush, A.M. and T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels*. Mol. Interv., 2007. 7(4): p. 192-5; England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin. Investig. Drugs* 17 (12), p. 1849-64 (2008); Krafte, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* 8 (1), p. 50-56 (2008)). Ввиду той роли, которую играют  $Na_V$  в инициации и распространении сигналов по нейронам, антагонисты, которые снижают значения тока для  $Na_V$ , могут предупреждать или уменьшать передачу сигнала нейронами, и  $Na_V$ -каналы рассматриваются как вероятные мишени для обеспечения снижения боли при состояниях, при которых наблюдается сверхвозбудимость (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 7 (2), p. 144-58 (2008)). Несколько клинически применимых болеутоляющих средств были идентифицированы как ингибиторы  $Na_V$ -каналов. Местные болеутоляющие лекарственные средства, такие как лидокаин, блокируют боль путем ингибирования  $Na_V$ -каналов, а также предполагается, что другие соединения, такие как карбамазепин, ламотриджин и трициклические антидепрессанты, которые, как доказано, эффективны в снижении боли, действуют путем ингибирования натриевых каналов (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur. J. Pain* 6 **Suppl. A**, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late  $Na^+$  currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* 222 (2), p. 79-90 (2008)).

[0006]  $Na_V$  образуют подсемейство суперсемейства потенциалозависимых ионных каналов и включают 9 изоформ, обозначаемых  $Na_V1.1$  -  $Na_V1.9$ . Тканевая локализация девяти изоформ различается.  $Na_V1.4$  является основным натриевым каналом скелетной мышцы, а  $Na_V1.5$  является основным натриевым каналом сердечных миоцитов.  $Na_V1.7$ ,  $Na_V1.8$  и  $Na_V1.9$  в основном локализованы в периферической нервной системе, в то же время как  $Na_V1.1$ ,  $Na_V1.2$ ,  $Na_V1.3$  и  $Na_V1.6$  являются нейронными каналами, обнаруживаемыми как в центральной, так и в периферической нервных системах. Характеристики функционального поведения девяти изоформ являются подобными, но отличаются специфическими особенностями их потенциалозависимого и кинетического поведения (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* 57 (4), p. 397 (2005)).

[0007] Во время их обнаружения было идентифицировано, что каналы  $Na_V1.8$  являются вероятными мишенями для обеспечения анальгезии (Akopian, A.N., L. Sivilotti, and J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379(6562): p. 257-62). С того времени было показано, что  $Na_V1.8$  является переносчиком, опосредующим натриевый ток, который поддерживает возбуждение малых нейронов DRG, что свидетельствует о его потенциале в качестве мишени при многих показаниях или при многих типах боли (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive  $Na^+$  current, TTX-resistant  $Na^+$  current, and  $Ca^{2+}$  current in the

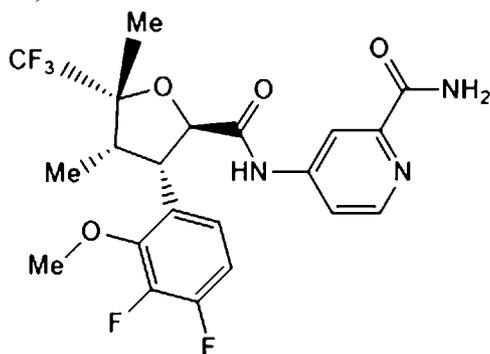
action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): p. 10277-90). Nav1.8 вовлечен в спонтанное возбуждение поврежденных нейронов, как например таких, которые обуславливают нейропатическую боль (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007. **104**(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. **123**(1-2): pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain*, 2002. **95**(1-2): p. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na(v)1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. **146**(2): p. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol. Pain*, 2008. **4**: p. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. **64**(6): p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. **85**(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. **467**(2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* **286**(46): p. 39836-47).

Малые нейроны DRG, где экспрессируется Nav1.8, включают ноцицепторы, участвующие в передаче болевого сигнала. Nav1.8 опосредует образование высокоамплитудных потенциалов действия в малых нейронах дорсальных корешковых ганглиев (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na<sup>+</sup> current, TTX-resistant Na<sup>+</sup> current, and Ca<sup>2+</sup> current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): p. 10277-90). Nav1.8 необходим для быстрого повторяющегося возникновения потенциалов действия в ноцицепторах и для опосредования спонтанной активности поврежденных нейронов (Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* **106**(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, and S.G. Waxman, Contribution of Na(v)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. **86**(2): p. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): p. 921-6). В деполяризованных или поврежденных нейронах DRG Nav1.8, как представляется, является определяющим сверхвозбудимость фактором (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hyporexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. **103**(21): p. 8245-50). На некоторых животных моделях боли было показано повышение уровней экспрессии mRNA Nav1.8 в DRG (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic

neuropathy in rats. *Brain*, **135**(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. **12**(5): p. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.*, **512**(2): p. 61-6).

Сущность изобретения

[0008] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение субъекту соединения формулы,



(соединение 1),

или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем от приблизительно 10 мг до приблизительно 300 мг в день.

[0009] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести ряда различных заболеваний, нарушений или состояний, имеющих у субъекта, включающих без ограничения хроническую боль, боль в животе, нейропатическую боль, скелетно-мышечную боль, острую боль, воспалительную боль, боль, связанную с раковым заболеванием, идиопатическую боль, постхирургическую боль (например, боль после буннионэктомии, боль после герниорафии или боль после абдоминопластики), висцеральную боль, рассеянный склероз, синдром Шарко-Мари-Тута, недержание, патологический кашель и сердечную аритмию, путем введения соединения 1, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции субъекту.

[0010] В одном аспекте настоящее изобретение относится к твердой дисперсии, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один полимер.

[0011] В одном аспекте соединение 1 является по сути аморфным.

[0012] В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение 1 и по меньшей мере один полимер.

[0013] В другом аспекте фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один полимер, по меньшей мере один наполнитель, по меньшей мере одно смазывающее вещество и по меньшей мере один разрыхлитель.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0014] На фигуре 1 изображена характеристика XRPD-дифрактограммы формы А соединения 1.

[0015] На фигуре 2 изображена характеристика TGA-термограммы формы А соединения 1.

[0016] На фигуре 3 изображена характеристика DSC-термограммы формы А соединения 1.

[0017] На фигуре 4 изображена характеристика XRPD-дифрактограммы формы В соединения 1.

[0018] На фигуре 5 изображена характеристика твердофазного  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектра формы В соединения 1.

[0019] На фигуре 6 изображена характеристика твердофазного  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектра формы В соединения 1.

[0020] На фигуре 7 изображена характеристика TGA-термограммы формы В соединения 1.

[0021] На фигуре 8 изображена характеристика DSC-термограммы формы В соединения 1.

[0022] На фигуре 9 изображена характеристика ИК-спектра формы В соединения 1.

[0023] На фигуре 10 изображена характеристика тепловой эллипсоидной модели формы В соединения 1.

[0024] На фигуре 11 изображена XRPD-дифрактограмма высушенной распылением дисперсии соединения 1 из примера 3.

[0025] На фигуре 12А изображена XRPD-дифрактограмма композиции SDD в виде таблетки из примера 3 в пределах диапазона от приблизительно  $3^\circ$  до приблизительно  $40^\circ$   $2\theta$ .

[0026] На фигуре 12В изображена XRPD-дифрактограмма композиции SDD в виде таблетки из примера 3 в пределах диапазона от приблизительно  $14^\circ$  до приблизительно  $16^\circ$   $2\theta$ .

[0027] На фигуре 13А изображена характеристика твердофазного  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектра композиции SDD в виде таблетки из примера 3.

[0028] На фигуре 13В изображена характеристика твердофазного  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектра для порошка композиции SDD в виде таблетки из примера 3.

Подробное описание

#### Определения

[0029] Химические элементы идентифицированы в данном документе в соответствии с периодической таблицей элементов версии CAS согласно Справочнику по физике и химии, 75<sup>е</sup> изд. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых настоящим включено посредством ссылки.

[0030] Используемый в данном документе термин «аморфный» означает твердый материал, характеризующийся отсутствием дальнего порядка в положении своих молекул. Молекулы в аморфном твердом веществе, как правило, расположены случайным образом

без явно выраженного порядка расположения. Аморфные твердые вещества в целом изотропны, т. е. проявляют сходные свойства во всех направлениях и не характеризуются определенными точками плавления. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, характеризующийся отсутствием четкого(-их) характеристического(-их) пика(-ов) кристаллического вещества на рентгенограмме, полученной при рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) (т. е. не является кристаллическим, как определено с помощью XRPD). Вместо этого на XRPD-дифрактограмме появляются один или несколько широких пиков (например, гало).

[0031] Используемый в данном документе термин «по сути аморфный» означает твердый материал, характеризующийся слабым дальним порядком в положении своих молекул или характеризующийся его отсутствием. Например, по сути аморфные материалы характеризуются кристаллическостью менее приблизительно 15% (например, кристаллическостью менее приблизительно 10% или кристаллическостью менее приблизительно 5%). Термин «по сути аморфный» включает материалы, характеризующиеся отсутствием (0%) кристаллическости.

[0032] Используемый в данном документе термин «дисперсия» означает дисперсную систему, в которой одно вещество, дисперсная фаза, распределено в виде дискретных элементов во втором веществе (непрерывной фазе или среде-носителе). Размер дисперсной фазы может значительно варьироваться (например, коллоидные частицы размером от нанометров до нескольких микрон). Обычно дисперсные фазы могут быть твердыми веществами, жидкостями или газами. В случае твердой дисперсии как дисперсная, так и непрерывная фаза являются твердыми веществами. В вариантах фармацевтического применения твердая дисперсия может включать кристаллическое лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза) или, в качестве альтернативы, аморфное лекарственное средство (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза). В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит полимер, составляющий дисперсную фазу, а лекарственное средство составляет непрерывную фазу. В других вариантах осуществления твердая дисперсия включает лекарственное средство, составляющее дисперсную фазу, а полимер составляет непрерывную фазу.

[0033] Используемый в данном документе префикс «*рац*-» при использовании по отношению к хиральному соединению означает рацемическую смесь соединения. В соединении, несущем префикс «*рац*-», указатели (*R*)- и (*S*)- в химическом названии отражают относительную стереохимию соединения.

[0034] Используемый в данном документе префикс «*отн*-» при применении по отношению к хиральному соединению означает отдельный энантиомер с неизвестной абсолютной конфигурацией. В соединении, несущем префикс «*отн*-», указатели (*R*)- и (*S*)- в химическом названии отражают относительную стереохимию соединения, но не обязательно отражают абсолютную стереохимию соединения. В случаях, где относительная стереохимия данного стереоцентра неизвестна, указатель стереохимии не

предусматривается. В некоторых случаях абсолютная конфигурация некоторых стереоцентров известна, в то же время известна только относительная конфигурация других стереоцентров. В таких случаях указатели стереохимии, ассоциированные со стереоцентрами с известной абсолютной конфигурацией, обозначены звездочкой (\*), например (*R*\*)- и (*S*\*)-, а указатели стереохимии, ассоциированные со стереоцентрами с неизвестной абсолютной конфигурацией, не обозначены. Необозначенные указатели стереохимии, ассоциированные со стереоцентрами с неизвестной абсолютной конфигурацией, отражают относительную стереохимию этих стереоцентров по отношению к другим стереоцентрам с неизвестной абсолютной конфигурацией, но не обязательно отражают относительную стереохимию по отношению к стереоцентрам с известной абсолютной конфигурацией.

[0035] Используемый в данном документе термин «соединение 1», а также структура и химическое название, соответствующие «соединению 1», относятся к совокупности молекул, характеризующихся идентичными химическими структурами, а именно структурой, соответствующей «соединению 1», за исключением того, что среди входящих в молекулу атомов может присутствовать изотопная вариация. Термин «соединение 1» включает такую совокупность молекул независимо от чистоты конкретного образца, содержащего совокупность молекул. Таким образом, термин «соединение 1» включает такую совокупность молекул в чистой форме или в виде смеси (например, раствора, суспензии или коллоидного вещества) с одним или более другими веществами.

[0036] В описании и формуле изобретения, если не указано иное, подразумевается, что любой атом в соединении 1, специальным образом не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп указанного элемента. В примерах, где атом специальным образом не обозначен как конкретный изотоп, не имело место приложение каких-либо усилий для обогащения этого атома конкретным изотопом, и, следовательно, специалист в данной области поймет, что такой атом, вероятно, присутствует примерно в виде распространенной в природе изотопной композиции указанного элемента.

[0037] Используемый в данном документе термин «соединение 1a» означает соединение с химическим названием: 1-оксид 2-карбамоил-4-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридина.

[0038] Используемый в данном документе термин «стабильный» со ссылкой на изотоп означает, что не известно о том, что изотоп подвергается спонтанному радиоактивному распаду. Стабильные изотопы включают без ограничения изотопы, для которых не установлена форма распада в V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (January 1980).

[0039] Используемый в данном документе термин «H» означает водород и включает любой стабильный изотоп водорода, а именно <sup>1</sup>H и D. В примерах, где атом обозначен «H,» не прикладывали каких-либо усилий для обогащения этого атома конкретным изотопом

водорода, и, следовательно, специалист в данной области поймет, что такой атом, вероятно, присутствует примерно в виде распространенной в природе изотопной композиции водорода.

[0040] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемая соль включают каждый составляющий их атом примерно в распространенной в природе изотопной композиции указанного элемента.

[0041] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемая соль включают один или более атомов, характеризующихся атомной массой или массовым числом, которые отличаются от атомной массы или массового числа наиболее распространенного изотопа указанного элемента («изотопно меченое» соединение или соль). Примеры стабильных изотопов, которые являются коммерчески доступными и подходящими для настоящего изобретения, включают без ограничения изотопы водорода, углерода, азота, кислорода и фосфора, например  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{31}\text{P}$  соответственно.

[0042] Термины «соединение **1**» и «его фармацевтически приемлемая соль» включают соединение **1** и любую его фармацевтически приемлемую соль в любой форме, в том числе любой их твердой форме (в том числе любой их аморфной или кристаллической форме), любой их форме, представленной сольватом, гидратом или сокристаллом, и любой форме их раствора или суспензии.

[0043] Используемый в данном документе термин «приблизительно» включает значение указанного количества или диапазон, охватывающий это указанное количество, которые понимаются специалистом средней квалификации в данной области техники как обеспечивающие фармакологический эффект, эквивалентный таковому, получаемому при указанном количестве. Термин «приблизительно» может означать допустимую ошибку для конкретного значения, определяемую специалистом в данной области техники, что частично зависит от того, каким образом это значение измеряют или определяют. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает нахождение в пределах 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает нахождение в пределах 20% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает нахождение в пределах 15% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает нахождение в пределах 10% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает нахождение в пределах 5% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает нахождение в пределах 1% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает нахождение в пределах 0,5% от заданного значения или диапазона.

[0044] Используемый в данном документе термин «субъект» или «пациент» означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[0045] Используемый в данном документе термин «количество» со ссылкой на количество соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое субъекту, означает массу эквимолярного количества (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида, независимо от фактической массы любой формы, представленной солью, сольватом, гидратом или сокристаллом, которая может вводиться.

[0046] В некоторых вариантах осуществления «эффективное количество» соединения **1**, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе представляет собой количество, являющееся эффективным для лечения или уменьшения тяжести одного или более состояний, перечисленных в данном документе.

[0047] Как используется в данном документе и если не указано иное, термины «в день» и «общая суточная доза» со ссылкой на количество соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли, вводимое субъекту, относятся к количеству соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли, вводимому субъекту в течение по меньшей мере одного 24-часового периода в ходе курса лечения. Если не указано иное, будет понятно, что соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту в разном количестве в один или более других дней в ходе курса лечения.

[0048] Используемый в данном документе термин «первый день» означает первый 24-часовой период, в который вводят соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль в ходе курса лечения.

[0049] Используемый в данном документе термин «курс лечения» со ссылкой на соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль означает введение одной или более доз соединения или соли в течение периода времени, который ограничен от любого предшествующего или последующего введения соединения или соли. Как правило, соединение **1** и любые его метаболиты по сути выводятся из общей системы циркуляции субъекта между курсами лечения.

[0050] Используемый в данном документе термин «доза» со ссылкой на введение соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли означает количество соединения или соли, вводимое в обособленный период времени, ограниченное от других количеств соединения или соли, которые могут вводиться в другие моменты времени в течение того же дня или того же курса лечения. Когда дозу вводят перорально, дозу можно вводить в виде единичной таблетки, капсулы или другой лекарственной формы для перорального введения или в нескольких таких лекарственных формах.

[0051] Используемый в данном документе термин «первая доза» означает первую дозу соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли, которую вводят в данный день или в рамках данного курса лечения в соответствии с контекстом.

[0052] Используемый в данном документе термин «следующая доза» означает любую дозу соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли, которую вводят после первой дозы в данный день или в рамках данного курса лечения в соответствии с

контекстом.

[0053] Используемый в данном документе термин «показатель интенсивности боли на исходном уровне» означает показатель интенсивности боли у субъекта, такой как показатель согласно 11-балльной цифровой рейтинговой шкале оценки интенсивности боли или словесной категориальной рейтинговой шкале, до начала курса лечения соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью.

[0054] Используемый в данном документе термин «11-балльная цифровая рейтинговая шкала оценки интенсивности боли» означает рейтинговую шкалу оценки интенсивности боли, согласно которой субъект оценивает интенсивность его или ее боли по шкале от 0 до 10, где показатель 0 обозначает отсутствие боли, а показатель 10 обозначает наихудшую воображаемую интенсивность боли.

[0055] Используемый в данном документе термин «словесная категориальная рейтинговая шкала» означает рейтинговую шкалу оценки интенсивности боли, согласно которой субъект оценивает интенсивность его или ее боли как отсутствующую, слабую, умеренную или тяжелую.

[0056] Используемый в данном документе термин «неблагоприятное явление» определен как любое неуместное медицинское событие у субъекта во время исследования; причем явление необязательно характеризуется причинно-следственной связью с лечением. Термин включает любое впервые возникшее явление или ухудшение ранее существующего состояния (например, повышение его тяжести или частоты).

[0057] При использовании в данном документе аномальный результат предусмотренной исследованием оценки рассматривается как «клинически значимый», если у субъекта имеет место 1 или более из следующего: сопутствующие признаки или симптомы, связанные с аномальным результатом предусмотренной исследованием оценки, дополнительным диагностическим тестированием или медикаментозным/хирургическим вмешательством, изменение дозы исследуемого лекарственного средства или прекращение участия в исследовании. Определение того, являются ли результаты предусмотренной исследованием оценки клинически значимыми, будет проводиться исследователем.

#### Варианты применения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в медицине

[0058] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение субъекту соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0059] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0060] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, где композиция получена для

введения соединения **1** или фармацевтически приемлемой соли субъекту.

*Схемы введения доз*

[0061] Соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в любом количестве, подходящем для лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем от 20 мг до 5000 мг в день, или от 20 мг до 4500 мг в день, или от 20 мг до 4000 мг в день, или от 20 мг до 3500 мг в день, или от 20 мг до 3000 мг в день, или от 20 мг до 2500 мг в день, или от 20 мг до 2000 мг в день, или от 20 мг до 1500 мг в день, или от 20 мг до 1000 мг в день, или от 20 мг до 800 мг в день, или от 20 мг до 700 мг в день, или от 20 мг до 600 мг в день, или от 20 мг до 500 мг в день, или от 20 мг до 450 мг в день, или от 20 мг до 400 мг в день, или от 20 мг до 350 мг в день, или от 20 мг до 300 мг в день, или от 20 мг до 250 мг в день, или от 20 мг до 200 мг в день, или от 20 мг до 150 мг в день, или от 20 мг до 30 мг в день, или от 90 мг до 120 мг в день, или от 100 мг до 5000 мг в день, или от 100 мг до 4500 мг в день, или от 100 мг до 4000 мг в день, или от 100 мг до 3500 мг в день, или от 100 мг до 3000 мг в день, или от 100 мг до 2500 мг в день, или от 100 мг до 2000 мг в день, или от 100 мг до 1500 мг в день, или от 100 мг до 1000 мг в день, или от 100 мг до 800 мг в день, или от 100 мг до 600 мг в день, или от 100 мг до 500 мг в день, или от 100 мг до 400 мг в день, или от 100 мг до 300 мг в день, или от 100 мг до 200 мг в день, или от 100 мг до 150 мг в день, или от 60 мг до 2500 мг в день, или от 60 мг до 2400 мг в день, или от 60 мг до 2300 мг в день, или от 60 мг до 2200 мг в день, или от 60 мг до 2100 мг в день, или от 60 мг до 2000 мг в день, или от 60 мг до 1900 мг в день, или от 60 мг до 1800 мг в день, или от 60 мг до 1700 мг в день, или от 60 мг до 1200 мг в день, или от 60 мг до 800 мг в день, или приблизительно 60 мг в день, или от 60 мг до 700 мг в день, или от 60 мг до 600 мг в день, или от 60 мг до 500 мг в день, или от 60 мг до 300 мг в день, или от 60 мг до 200 мг в день, или от 60 мг до 150 мг в день, или от 60 мг до 90 мг в день, или приблизительно 10 мг в день, или приблизительно 20 мг в день, или приблизительно 23 мг в день, или приблизительно 30 мг в день, или приблизительно 46 мг в день, или приблизительно 50 мг в день, или приблизительно 60 мг в день, или приблизительно 69 мг в день, или приблизительно 70 мг в день, или приблизительно 90 мг в день, или приблизительно 100 мг в день, или приблизительно 150 мг в день, или приблизительно 200 мг в день.

[0062] Соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль при введении в течение нескольких дней можно вводить в одинаковых или разных количествах каждый день.

[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в разных количествах в первый день и по прошествии первого дня. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем от 10 мг до 3000 мг, или от 10 мг до 2000 мг, или от 10 мг до 1000 мг, или от 10 мг до 500 мг, или от 10 мг до 400 мг, или от 10 мг до 350 мг, или от 10 мг до 300 мг, или от 10 мг до 250 мг, или от 10 мг

до 200 мг, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 150 мг, или приблизительно 120 мг, или приблизительно 90 мг, или приблизительно 30 мг, в первый день и в количестве, составляющем от 10 мг до 2000 мг в день, или от 10 мг до 1500 мг в день, или от 10 мг до 1000 мг в день, или от 10 мг до 500 мг в день, или от 10 мг до 400 мг в день, или от 10 мг до 300 мг в день, или от 20 мг до 100 мг в день, или приблизительно 20 мг в день, или приблизительно 60 мг в день, или приблизительно 100 мг в день, или приблизительно 30 мг в день, или приблизительно 20 мг в день, или приблизительно 50 мг в день, по прошествии первого дня.

[0064] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем 100 мг, или 150 мг, или 20 мг, или приблизительно 30 мг, или приблизительно 60 мг, или приблизительно 90 мг, в первый день.

[0065] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем 100 мг в день, или 150 мг в день, или 50 мг в день, или 30 мг в день, или 60 мг в день, или приблизительно 10 мг в день, или приблизительно 20 мг в день, по прошествии первого дня.

[0066] Соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в любом количестве доз в день. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы в день. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы, составляющей от 10 мг до 500 мг, или от 10 мг до 400 мг, или от 10 мг до 300 мг, или от 10 мг до 260 мг, или от 10 мг до 200 мг, или от 10 мг до 150 мг, или от 10 мг до 100 мг, или 10 мг, или 20 мг, или 30 мг в день, или 60 мг в день, или 90 мг в день, или 100 мг в день, или 120 мг в день, или 150 мг в день.

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз в день.

[0068] Соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль при введении в течение нескольких дней можно вводить в одинаковом или разном количестве доз каждый день. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в одинаковом количестве доз в первый день и по прошествии первого дня.

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз в первый день (т. е. первой дозы и последующей дозы). Количество в первой дозе и последующей дозе может быть одинаковым или разным.

[0070] В некоторых вариантах осуществления первая доза и последующая доза являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз, составляющих от 10 мг до 1000 мг, или от 10 мг до 500 мг, или от 10 мг до 400 мг, или от 10 мг до 300 мг, или от 10 мг до 200 мг, или приблизительно 100 мг в день.

[0071] В некоторых вариантах осуществления в первый день первая доза является большей, чем последующая доза. В некоторых вариантах осуществления первая доза составляет от 5 мг до 2000 мг, или от 10 мг до 1000 мг, или от 10 мг до 200 мг, или от 10 мг до 150 мг, или от 10 мг до 100 мг, или от 20 мг до 150 мг, или от 20 мг до 100 мг, или приблизительно 250 мг, или приблизительно 200 мг, или приблизительно 150 мг, или приблизительно 100 мг, или приблизительно 90 мг, или приблизительно 60 мг, или приблизительно 30 мг, или приблизительно 20 мг, или приблизительно 10 мг.

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз в день по прошествии первого дня (т. е. первой дозы и последующей дозы). Количество в первой дозе и последующей дозе может быть одинаковым или разным. В некоторых вариантах осуществления по прошествии первого дня первая доза и последующая доза являются одинаковыми.

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз, составляющих от 10 до 100 мг, или в виде двух доз, составляющих от 10 мг до 200 мг, или в виде двух доз, составляющих от 10 мг до 250 мг, или в виде двух доз, составляющих от 10 мг до 300 мг, или в виде двух доз, составляющих от 10 мг до 350 мг, или в виде двух доз, составляющих 10 мг, или в виде двух доз, составляющих 30 мг, или в виде двух доз, составляющих 50 мг в день, по прошествии первого дня.

[0074] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12-30 часов в дозе, составляющей приблизительно 10 мг.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12-30 часов в дозе, составляющей приблизительно 23 мг.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12-30 часов в дозе, составляющей приблизительно 30 мг.

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12-30 часов в дозе, составляющей приблизительно 46 мг.

[0078] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12-30 часов в дозе, составляющей приблизительно 50 мг.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12-30 часов в дозе, составляющей приблизительно 69 мг.

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12-30 часов в дозе, составляющей приблизительно 70 мг.

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 24 часа в дозе, составляющей приблизительно 20 мг.

[0082] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 24 часа в дозе, составляющей приблизительно 23 мг.

[0083] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 24 часа в дозе, составляющей приблизительно 46 мг.

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 24 часа в дозе, составляющей приблизительно 60 мг.

[0085] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 24 часа в дозе, составляющей приблизительно 69 мг.

[0086] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 24 часа в дозе, составляющей приблизительно 70 мг.

[0087] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 24 часа в дозе, составляющей приблизительно 100 мг.

[0088] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 24 часа в виде одной или более доз, в совокупности составляющих приблизительно 100 мг.

[0089] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг.

[0090] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50 мг соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день (b. i. d.).

[0091] В некоторых вариантах осуществления приблизительно 50 мг соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли вводят каждые 12 часов (q12h).

[0092] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 18-30 часов в дозе, составляющей приблизительно 100 мг.

[0093] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 21-27 часов в дозе, составляющей от приблизительно 20 мг до приблизительно 150 мг.

[0094] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 21-27 часов в дозе, составляющей от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг.



[00103] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** вводят каждые 12 часов в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 70 мг или приблизительно 75 мг.

[00104] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят каждые 12 часов в дозе, составляющей 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг или 70 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят каждые 12 часов в дозе, составляющей 10 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят каждые 12 часов в дозе, составляющей 20 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят каждые 12 часов в дозе, составляющей 30 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят каждые 12 часов в дозе, составляющей 40 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят каждые 12 часов в дозе, составляющей 50 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят каждые 12 часов в дозе, составляющей 60 мг. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят каждые 12 часов в дозе, составляющей 70 мг.

[00105] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 часов в дозе, составляющей приблизительно 10 мг.

[00106] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 30 мг (60 мг в день).

[00107] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 6-18 часов в дозе, составляющей приблизительно 30 мг.

[00108] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 9-15 часов в дозе, составляющей приблизительно 30 мг.

[00109] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 часов (q12h) в дозе, составляющей приблизительно 50 мг.

[00110] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 6-18 часов после первой дозы, составляющей приблизительно 20 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг.

[00111] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 9-15 часов после первой дозы, составляющей приблизительно 20 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг.

[00112] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его















приблизительно 100 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00184] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00185] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 18-30 часов в дозе, составляющей приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00186] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 21-27 часов в дозе, составляющей приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00187] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей 50 мг, дважды в день после первой дозы, составляющей 100 мг, и последующей дозы, составляющей 50 мг, где последующую дозу вводят через приблизительно 12 часов после первой дозы.

[00188] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей 30 мг, дважды в день после первой дозы, составляющей 60 мг, и последующей дозы, составляющей 30 мг, где последующую дозу вводят через приблизительно 12 часов после первой дозы.

[00189] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей 10 мг, дважды в день после первой дозы, составляющей 20 мг, и последующей дозы, составляющей 10 мг, где последующую дозу вводят через приблизительно 12 часов после первой дозы.

[00190] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, составляющей 30 мг, дважды в день после первой дозы, составляющей 90 мг, и последующей дозы, составляющей 30 мг, где последующую дозу вводят через приблизительно 12 часов после первой дозы.

[00191] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 24 часа (q24h) в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 23 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 43 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 69 мг, приблизительно

70 мг, приблизительно 75 мг или приблизительно 80 мг. В некоторых вариантах осуществления дозу, составляющую приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 23 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 43 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 69 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг или приблизительно 80 мг, соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в день (qd). В некоторых вариантах осуществления соединения **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 24 часа (q24h) в дозе, составляющей 10 мг, 15 мг, 20 мг, 23 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 43 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 69 мг, 70 мг, 75 мг или 80 мг. В некоторых вариантах осуществления дозу, составляющую 10 мг, 15 мг, 20 мг, 23 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 43 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 69 мг, 70 мг, 75 мг или 80 мг, соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в день (qd).

[00192] В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят каждые 24 часа (q24h) в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 23 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 43 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 69 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг или приблизительно 80 мг. В некоторых вариантах осуществления дозу, составляющую приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 23 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 43 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 69 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг или приблизительно 80 мг, соединения **1** вводят один раз в день (qd). В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят каждые 24 часа (q24h) в дозе, составляющей 10 мг, 15 мг, 20 мг, 23 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 43 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 69 мг, 70 мг, 75 мг или 80 мг. В некоторых вариантах осуществления дозу, составляющую 10 мг, 15 мг, 20 мг, 23 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 43 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 69 мг, 70 мг, 75 мг или 80 мг, соединения **1** вводят один раз в день (qd).

[00193] Соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в любой форме, в том числе любой твердой форме (в том числе любой аморфной или кристаллической форме), любой форме, представленной сольватом, гидратом или сокристаллом, или любой форме раствора или суспензии соединения или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят в форме В. В некоторых вариантах осуществления соединения **1** вводят в фармацевтической композиции, полученной путем смешивания формы В с фармацевтически приемлемыми носителем, вспомогательным средством или средой-носителем. В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется рентгеновской

порошковой дифрактограммой (XRPD), при измерении с применением излучения  $\text{Cu K}\alpha$  предусматривающей по меньшей мере три пика в примерных положениях (в градусах 2-тета+0,2), выбранных из группы, состоящей из 4,4, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5, 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 и 31,3, при получении XRPD в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 40 градусов 2-тета ( $2\theta$ ). В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), при измерении с применением излучения  $\text{Cu K}\alpha$  предусматривающей по меньшей мере три пика в примерных положениях (в градусах 2-тета+0,2), выбранных из группы, состоящей из 19,3, 22,2, 23,5, 26,3 и 30,1, при получении XRPD в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 40 градусов 2-тета ( $2\theta$ ). В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), измеренной с применением излучения  $\text{Cu K}\alpha$ , по сути аналогичной таковой на фигуре 1.

[00194] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту соединения **1** в несолевой форме (т. е. в виде свободной кислоты (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид).

[00195] Соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить любым известным из уровня техники путем. В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[00196] Соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в течение любого количества дней, необходимого или требуемого для лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, при этом оно может зависеть от типа боли, испытываемой субъектом. В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение по меньшей мере двух дней. В некоторых вариантах осуществления соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00197] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 23 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 46 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 69 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 85 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 95 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 150 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу















мг, 46 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 69 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг или 150 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 23 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 45 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 46 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 50 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 60 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 69 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 70 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 75 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 90 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 100 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 110 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающему введение соединения **1** субъекту в общей суточной дозе, составляющей 125 мг.

#### *Показания*

[00205] Соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту для лечения или уменьшения тяжести любого известного из уровня техники типа боли.

[00206] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или уменьшения тяжести острой боли, подострой и хронической боли, ноцицептивной боли, нейропатической боли, воспалительной боли, ноципластической боли, артрита, мигреновой боли, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, общих невралгий, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных нарушений, психических расстройств,

тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных нарушений, нейроэндокринных нарушений, атаксии, центральной нейропатической боли при рассеянном склерозе и синдроме раздраженного кишечника, недержания, патологического кашля, висцеральной боли, остеоартритической боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулита, ишиалгии, боли в спине, неспецифической хронической боли в спине, головной боли, боли в шее, умеренной боли, сильной боли, некупируемой боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, постхирургической боли (например, боли после замены сустава, боли после хирургии мягких тканей, боли после герниорафии, боли после бунионэктомии или боли после абдоминопластики), боли, связанной с раковым заболеванием, в том числе хронической боли, связанной с раковым заболеванием, и прорывной боли, связанной с раковым заболеванием, инсульта (например, постинсультной центральной нейропатической боли), нарушений, ассоциированных с травмой от внезапного резкого движения головы, низкотравматичных переломов, переломов позвоночника, анкилозирующего спондилита, пузырчатки, болезни Рейно, склеродермии, системной красной волчанки, буллезного эпидермолиза, подагры, ювенильного идиопатического артрита, мелореостоза, ревматической полимиалгии, гангренозной пиодермии, хронической генерализованной боли, диффузного идиопатического скелетного гиперостоза, дегенерации межпозвонковых дисков/боли вследствие образования грыжи, радикулопатии, синдрома фасеточных суставов, синдрома неудачно оперированного позвоночника, ожогов, туннельного синдрома запястья, боли при болезни Педжета, стеноза позвоночного канала, спондилодисцита, поперечного миелита, синдрома Элерса-Данлоса, болезни Фабри, мастоцитоза, нейрофиброматоза, глазной нейропатической боли, саркоидоза, спондилолиза, спондилолистеза, индуцированного химиотерапией мукозита слизистой оболочки полости рта, нейропатической остеоартропатии Шарко, нарушения височно-нижнечелюстного сустава, болезненного сустава при проведении видов артропластики, экстракардиальной боли в груди, пудендальной, почечной колики, заболеваний желчных протоков, варикозных трофических язв на ногах, боли при болезни Паркинсона, боли при болезни Альцгеймера, ишемии головного мозга, травматического повреждения головного мозга, бокового амиотрофического склероза, индуцированной стрессом ангины, индуцированной физической нагрузкой ангины, ощущения сильного сердцебиения, гипертензии или аномальной перистальтики желудочно-кишечного тракта у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[00207] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или уменьшения тяжести боли, связанной с раком бедренной кости; не связанной со злокачественным новообразованием хронической боли в кости; ревматоидного артрита; остеоартрита; спинального стеноза; нейропатической боли в пояснице; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в височно-нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, боли в области живота; боли в

области поджелудочной железы; боли, связанной с IBS; хронической и острой головной боли; мигреновой боли; тензионной головной боли; кластерных головных болей; хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии; диабетической нейропатии; нейропатии, ассоциированной с HIV; невралгии тройничного нерва; нейропатии Шарко-Мари-Тута; врожденной сенсорной нейропатии; повреждения периферических нервов; болезненных невром; проксимальной и дистальной эктопических активностей; радикулопатии; индуцированной химиотерапией нейропатической боли; индуцированной лучевой терапией нейропатической боли; постоянной/хронической постхирургической боли (например, после ампутации, после торакотомии, после операции на сердце), боли после мастэктомии; центральной боли; боли вследствие повреждения спинного мозга; постинсультной боли; таламической боли; фантомной боли (например, после удаления нижней конечности, верхней конечности, груди); некупируемой боли; острой боли, острой послеоперационной боли; острой скелетно-мышечной боли; боли в суставах; боли в пояснице механического происхождения; боли в шее; тендонита; боли вследствие повреждения; боли вследствие физической нагрузки; острой висцеральной боли; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; кишечной непроходимости; грыж; боли в груди, боли в области сердца; боли в области таза, боли при почечной колике, острой боли при беременности, боли при родовых схватках; боли вследствие кесаревого сечения; острой воспалительной боли, боли вследствие ожога, травматической боли; острой периодической боли, эндометриоза; острой боли при опоясывающем герпесе; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; прорывной боли; боли в лицевой области; боли при синусите; зубной боли; боли при рассеянном склерозе (MS); боли при депрессии; боли при лепре; боли при болезни Бехчета; адипозалгии; боли при флебите; боли при болезни Гийена-Барре; боли в ногах и при движении пальцев ног; синдрома Хаглунда; боли при эритромелалгии; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и мочеполовой системы; недержания мочи, патологического кашля; гиперактивного мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (IC); простатита; комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS) I типа, комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS) II типа; генерализованной боли, крайне сильной пароксизмальной боли, зуда, тинниты или боли, индуцированной ангиной, у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[00208] В еще одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или уменьшения тяжести острой боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. В некоторых вариантах осуществления острая боль предусматривает острую послеоперационную боль.

[00209] В еще одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или уменьшения тяжести постхирургической боли (например, боли после замены сустава, боли после хирургии мягких тканей, боли после герниорафии, боли после

бунионэктомии или боли после абдоминопластики) у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения **1**, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[00210] В еще одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или уменьшения тяжести боли после бунионэктомии у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения **1**, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[00211] В еще одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или уменьшения тяжести боли после герниорафии у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения **1**, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[00212] В еще одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или уменьшения тяжести боли после абдоминопластики у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения **1**, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

[00213] В еще одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения **1**, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. В некоторых аспектах висцеральная боль предусматривает висцеральную боль, вызванную абдоминопластикой.

[00214] В еще одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или уменьшения тяжести нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения **1**, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе. В некоторых аспектах нейродегенеративное заболевание предусматривает рассеянный склероз. В некоторых аспектах нейродегенеративное заболевание предусматривает синдром Питта-Хопкинса (PTHS).

[00215] В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или уменьшения тяжести острой боли, хронической боли, нейропатической боли, воспалительной боли, артрита, мигреновой боли, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, общих невралгий, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных нарушений, психических расстройств, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных нарушений, нейроэндокринных нарушений, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания, патологического кашля, висцеральной боли, остеоартритической боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулита, ишиалгии, боли в спине, головной боли, боли в шее, сильной боли, некупируемой боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, постхирургической боли (например, боли после герниорафии, боли после бунионэктомии или боли после абдоминопластики), боли, связанной с раковым заболеванием, инсульта, ишемии головного

мозга, травматического повреждения головного мозга, бокового амиотрофического склероза, индуцированной стрессом ангины, индуцированной физической нагрузкой ангины, ощущения сильного сердцебиения, гипертензии или аномальной перистальтики желудочно-кишечного тракта у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения **1**, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе.

*Популяции пациентов*

[00216] Соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить субъекту, у которого имеется боль любой тяжести, для лечения или уменьшения тяжести боли.

[00217] В некоторых вариантах осуществления показатель интенсивности боли на исходном уровне у пациента составляет по меньшей мере 4 согласно 11-балльной цифровой рейтинговой шкале оценки интенсивности боли до введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли.

[00218] В некоторых вариантах осуществления исходный уровень боли у пациента представлен умеренной или сильной интенсивностью согласно словесной категориальной рейтинговой шкале до введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения, фармацевтически приемлемые соли и композиции для применения

[00219] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00220] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 70 мг или приблизительно 75 мг.

[00221] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 70 мг или приблизительно 75 мг.

[00222] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем

введение субъекту соединения **1** дважды в день в дозе, составляющей 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг или 75 мг.

[00223] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в суточной дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 150 мг.

[00224] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в суточной дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 150 мг.

[00225] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в суточной дозе, составляющей 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг или 150 мг.

[00226] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей 10 мг, 30 мг или 50 мг.

[00227] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00228] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его

фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00229] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00230] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли в животе у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00231] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли в животе у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг.

[00232] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли в животе у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00233] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли в животе у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00234] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли в животе у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его

фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00235] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00236] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг.

[00237] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00238] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00239] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00240] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической нейропатии

малых волокон у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00241] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической нейропатии малых волокон у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг.

[00242] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической нейропатии малых волокон у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00243] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической нейропатии малых волокон у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00244] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической нейропатии малых волокон у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00245] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести диабетической периферической нейропатии у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00246] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести диабетической периферической нейропатии у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 23 мг, приблизительно 46 мг, приблизительно 50 мг,

приблизительно 69 мг или приблизительно 70 мг.

[00247] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести диабетической периферической нейропатии у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг, или приблизительно 50 мг, или приблизительно 130 мг.

[00248] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести диабетической периферической нейропатии у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг, или приблизительно 50 мг, или приблизительно 130 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00249] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести диабетической периферической нейропатии у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00250] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести диабетической периферической нейропатии у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00251] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00252] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг.

[00253] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00254] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00255] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00256] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести остеоартритической боли у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00257] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести остеоартритической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг.

[00258] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести остеоартритической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00259] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести остеоартритической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00260] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести остеоартритической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00261] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести острой боли у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00262] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести острой боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг.

[00263] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести острой боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00264] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести острой боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00265] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения

тяжести острой боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00266] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00267] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг.

[00268] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00269] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00270] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00271] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для

применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли, связанной с раковым заболеванием, у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00272] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли, связанной с раковым заболеванием, у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг.

[00273] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли, связанной с раковым заболеванием, у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00274] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли, связанной с раковым заболеванием, у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00275] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли, связанной с раковым заболеванием, у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00276] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической боли у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00277] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей

приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг.

[00278] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00279] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00280] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00281] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести постхирургической боли у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00282] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести постхирургической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг.

[00283] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести постхирургической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести

недель или от одной до шести недель.

[00284] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести постхирургической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00285] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести постхирургической боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00286] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00287] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг.

[00288] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00289] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00290] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению **1** или его

фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта, включающем введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозы, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00291] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 23 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 46 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 69 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 85 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 95 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 150 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 23 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 45 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 46 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 50 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 60 мг. В





















35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 46 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 69 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 85 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 95 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 150 мг.

[00300] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1**, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** субъекту один раз в день в дозе, составляющей 10 мг, 15 мг, 20 мг, 23 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 46 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 69 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 140 мг или 150 мг.

[00301] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 85 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 95 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 125 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 150 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей 45 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей 50 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей 60 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе,

составляющей 70 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей 75 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей 90 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей 100 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей 110 мг. В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей 125 мг.

[00302] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00303] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00304] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, где композиция получена для

введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00305] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли в животе у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг.

[00306] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли в животе у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00307] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли в животе у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00308] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли в животе у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00309] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в

способе лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг.

[00310] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00311] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00312] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00313] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической нейропатии малых волокон у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг.

[00314] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической нейропатии малых волокон у

субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00315] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической нейропатии малых волокон у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00316] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической нейропатии малых волокон у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00317] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг.

[00318] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00319] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции,

содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00320] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00321] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести остеоартритической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг.

[00322] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести остеоартритической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00323] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести остеоартритической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00324] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести остеоартритической боли у субъекта, где

композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00325] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести острой боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг.

[00326] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести острой боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00327] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести острой боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00328] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести острой боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00329] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в

способе лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг.

[00330] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00331] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00332] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00333] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли, связанной с раковым заболеванием, у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг.

[00334] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли, связанной с раковым заболеванием, у

субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00335] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли, связанной с раковым заболеванием, у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00336] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли, связанной с раковым заболеванием, у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00337] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг.

[00338] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00339] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции,

содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00340] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идиопатической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00341] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести постхирургической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг.

[00342] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести постхирургической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00343] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести постхирургической боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00344] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести постхирургической боли у субъекта, где

композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

[00345] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг.

[00346] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту один раз в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг или приблизительно 150 мг, в течение по меньшей мере одной недели, по меньшей мере двух недель, по меньшей мере трех недель, по меньшей мере четырех недель, по меньшей мере пяти недель или по меньшей мере шести недель или от одной до шести недель.

[00347] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту дважды в день в дозе, составляющей приблизительно 10 мг (20 мг в день), приблизительно 30 мг (60 мг в день) или приблизительно 50 мг (100 мг в день).

[00348] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта, где композиция получена для введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в первой дозе, составляющей приблизительно 20 мг, приблизительно 60 мг или приблизительно 100 мг, и последующей дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг, в первый день и в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг, приблизительно 30 мг или приблизительно 50 мг в день, каждый день по прошествии первого дня.

Изготовление лекарственных препаратов

[00349] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению

соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для изготовления лекарственного препарата для лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта в соответствии со способом, описанным в данном документе (в том числе с любым его вариантом осуществления).

[00350] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести хронической боли, боли в животе, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли, связанной с раковым заболеванием, идиопатической боли, постхирургической боли (например, боли после герниорафии, боли после бунионэктомии или боли после абдоминопластики), висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания, патологического кашля или сердечной аритмии у субъекта.

[00351] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения 1, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести хронической боли, боли в животе, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли, связанной с раковым заболеванием, идиопатической боли, постхирургической боли, боли после герниорафии, боли после бунионэктомии, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания или сердечной аритмии у субъекта.

[00352] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения 1, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанных в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести у субъекта боли в животе, где боль в животе предусматривает боль при воспалительном заболевании кишечника, боль при болезни Крона или боль при интерстициальном цистите.

[00353] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение 1, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести нейропатической боли у субъекта. В некоторых аспектах нейропатическая боль предусматривает постгерпетическую невралгию, нейропатию малых волокон, диабетическую нейропатию или идиопатическую нейропатию малых волокон. В некоторых аспектах нейропатическая боль предусматривает диабетическую нейропатию (например, диабетическую периферическую нейропатию).

[00354] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлено соединение 1, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести нейропатической боли у субъекта, где нейропатическая боль предусматривает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, болезненную сенсорную

нейропатию, ассоциированную с ВИЧ, невралгию тройничного нерва, синдром жжения полости рта, боль после ампутации, фантомную боль, болезненную неврому, травматическую неврому, неврому Мортона, травму с ущемлением нерва, спинальный стеноз, туннельный синдром запястья, радикулит, боль в пояснично-крестцовой области, травму с отрывом нерва, травму с отрывом плечевого нервного сплетения, комплексный регионарный болевой синдром, индуцированную лекарственной терапией невралгию, индуцированную противораковой химиотерапией невралгию, индуцированную антиретровирусной терапией невралгию, боль после повреждения спинного мозга, нейропатию малых волокон, идиопатическую нейропатию малых волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или автономную нейропатию тройничного нерва.

[00355] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение **1**, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта. В некоторых аспектах скелетно-мышечная боль предусматривает остеоартритическую боль.

[00356] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение **1**, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, где скелетно-мышечная боль предусматривает остеоартритическую боль, боль в спине, холодовую боль, боль вследствие ожога или зубную боль.

[00357] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение **1**, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести воспалительной боли у субъекта, где воспалительная боль предусматривает боль при ревматоидном артрите или вульводинию.

[00358] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение **1**, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести воспалительной боли у субъекта, где воспалительная боль предусматривает боль при ревматоидном артрите.

[00359] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение **1**, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести идиопатической боли у субъекта, где идиопатическая боль предусматривает боль при фибромиалгии.

[00360] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение **1**, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести патологического кашля у субъекта.

[00361] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение 1, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести острой боли у субъекта. В некоторых аспектах острая боль предусматривает острую послеоперационную боль.

[00362] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение 1, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести постхирургической боли (например, боли после герниорафии, боли после буннионэктомии или боли после абдоминопластики) у субъекта.

[00363] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение 1, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести боли после герниорафии у субъекта.

[00364] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение 1, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести боли после буннионэктомии у субъекта.

[00365] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение 1, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести боли после абдоминопластики у субъекта.

[00366] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение 1, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении или уменьшении тяжести висцеральной боли у субъекта. В некоторых аспектах висцеральная боль предусматривает висцеральную боль, вызванную абдоминопластикой.

[00367] В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести нейродегенеративного заболевания у субъекта. В некоторых аспектах нейродегенеративное заболевание предусматривает рассеянный склероз. В некоторых аспектах нейродегенеративное заболевание предусматривает синдром Питта-Хопкинса (PTHS).

[00368] В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединение 1, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, вводимыми параллельно с лечением с помощью соединения или фармацевтической композиции, до или после него. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой

ингибитор натриевых каналов.

[00369] В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединение **1**, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении или уменьшении тяжести острой боли, хронической боли, нейропатической боли, воспалительной боли, артрита, мигреновой боли, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, общих невралгий, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных нарушений, психических расстройств, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных нарушений, нейроэндокринных нарушений, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания, патологического кашля, висцеральной боли, остеоартритической боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулита, ишиалгии, боли в спине, головной боли, боли в шее, сильной боли, некупируемой боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, постхирургической боли (например, боли после герниорафии, боли после бунионэктомии или боли после абдоминопластики), боли, связанной с раковым заболеванием, инсульта, ишемии головного мозга, травматического повреждения головного мозга, бокового амиотрофического склероза, индуцированной стрессом ангины, индуцированной физической нагрузкой ангины, ощущения сильного сердцебиения, гипертензии или аномальной перистальтики желудочно-кишечного тракта.

[00370] В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединение **1**, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении или уменьшении тяжести боли, связанной с раком бедренной кости, не связанной со злокачественным новообразованием хронической боли в костях, ревматоидного артрита, остеоартрита, спинального стеноза, нейропатической боли в пояснице, миофасциального болевого синдрома, фибромиалгии, боли в височно-нижнечелюстном суставе, хронической висцеральной боли, боли в области живота, боли в области поджелудочной железы, боли, связанной с IBS, хронической и острой головной боли, мигреновой боли, тензионной головной боли, кластерных головных болей, хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, нейропатии, ассоциированной с HIV, невралгии тройничного нерва, нейропатии Шарко-Мари-Тута, врожденной сенсорной нейропатии, повреждения периферических нервов, болезненных невром, проксимальной и дистальной эктопических активностей, радикулопатии, индуцированной химиотерапией нейропатической боли, индуцированной лучевой терапией нейропатической боли, боли после мастэктомии, центральной боли, боли вследствие повреждения спинного мозга, постинсультной боли, таламической боли, комплексного регионарного болевого синдрома, фантомной боли, некупируемой боли, острой боли, острой послеоперационной боли, острой скелетно-мышечной боли, боли в суставах, боли в пояснице механического происхождения, боли в шее, тендонита, боли вследствие повреждения, боли вследствие

физической нагрузки, острой висцеральной боли, пиелонефрита, аппендицита, холецистита, кишечной непроходимости, грыж, боли в груди, боли в области сердца, боли в области таза, боли при почечной колике, острой боли при беременности, боли при родовых схватках, боли вследствие кесаревого сечения, острой воспалительной боли, боли вследствие ожога, травматической боли, острой периодической боли, эндометриоза, острой боли при опоясывающем герпесе, серповидноклеточной анемии, острого панкреатита, прорывной боли, боли в лицевой области, боли при синусите, зубной боли, боли при рассеянном склерозе (MS), боли при депрессии, боли при лепре, боли при болезни Бехчета, адипозалгии, боли при флебите, боли при болезни Гийена-Барре, боли в ногах и при движении пальцев ног, синдрома Хаглунда, боли при эритромелалгии, боли при болезни Фабри, заболевания мочевого пузыря и мочеполовой системы, недержания мочи, патологического кашля, гиперактивного мочевого пузыря, синдрома болезненного мочевого пузыря, интерстициального цистита (IC), простатита, комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS) I типа, комплексного регионарного болевого синдрома (CRPS) II типа, генерализованной боли, крайне сильной пароксизмальной боли, зуда, тиннитиса или боли, индуцированной ангиной.

[00371] В другом аспекте в настоящем изобретении описаны соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция на их основе для применения в способе лечения или уменьшения тяжести невралгии тройничного нерва, мигреневых болей, поддаваемых лечению с помощью ботокса, шейной радикулопатии, затылочной невралгии, нейропатии подмышечного нерва, нейропатии лучевого нерва, нейропатии локтевого нерва, плексопатии плечевого сплетения, грудной радикулопатии, межреберной невралгии, пояснично-крестцовой радикулопатии, невралгии подвздошно-пахового нерва, пудендальной невралгии, нейропатии бедренного нерва, парестетической мералгии, нейропатии сафенного нерва, нейропатии седалищного нерва, нейропатии малоберцового нерва, нейропатии большеберцового нерва, пояснично-крестцовой плексопатии, боли культи при ампутированной невrome или боли после ампутации у субъекта.

Фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, лекарственные формы и пути введения

#### *Фармацевтически приемлемые соли*

[00372] Способы, описанные и заявленные в данном документе, включают введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» означает те соли, которые, по результатам тщательной медицинской оценки, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и соответствует приемлемому соотношению польза/риск. «Фармацевтически приемлемая соль» соединения **1** включает любую нетоксичную соль, которая при введении реципиенту способна либо непосредственно, либо опосредованно обеспечивать соединение **1** или его ингибирующий активный метаболит или остаток

(например, исходное соединение пролекарства). Используемый в данном документе термин «его ингибирующий активный метаболит или остаток» означает, что его метаболит или остаток также является ингибитором потенциалозависимого натриевого канала.

[00373] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники. Например, S. M. Berge, *et al.* подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, включенном в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединения **1** включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или путем применения других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают соли, представляющие собой адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогоптонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат, и т. п. Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов и аммония. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натриевые, литиевые, калиевые, кальциевые, магниевые соли и т. п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли, в соответствующих случаях, включают нетоксичные соли катионов аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

#### *Фармацевтические композиции*

[00374] В способах, описанных и заявленных в данном документе, соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в форме фармацевтической композиции, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или среду-носитель.

[00375] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или среда-носитель» включает все возможные растворители, разбавители или другие жидкие среды-носители, добавки для образования дисперсии или суспензии, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загустители или

эмульгирующие средства, консерванты, твердые связующие вещества, смазывающие вещества и т. п., которые являются подходящими для конкретной необходимой лекарственной формы. В Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) раскрыты различные носители, применяемые при составлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методики для их получения. За исключением случаев, когда среда любого традиционного носителя несовместима с соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, как, например, ввиду обеспечения любого нежелательного биологического эффекта или иного взаимодействия пагубным образом с любым(-ми) другим(-и) компонентом(-ами) фармацевтической композиции, его применение предусмотрено в пределах объема настоящего изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут послужить в качестве фармацевтически приемлемых носителей включают без ограничения ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза, виды крахмала, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза, порошкообразный трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий, масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат, агар, буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия, альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красящие средства, разделительные средства, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические вещества, ароматизирующие средства, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции согласно решению разработчика составов.

#### *Лекарственные формы и пути введения*

[00376] Способы, описанные и заявленные в данном документе, могут включать введение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли посредством любого пути введения, эффективного для обеспечения лечения или уменьшения тяжести одного или более сопровождаемых болью заболеваний, перечисленных в данном документе. Соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно составлять в стандартной

лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Термин «стандартная лекарственная форма», используемый в данном документе, относится к физически дискретной единице средства, подходящего для субъекта, подлежащего лечению.

[00377] Соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (например, с помощью порошков, мазей или капель), буккально, например с помощью распылителя для орального или назального применения, и т. п., в зависимости от состояния, подвергаемого лечению.

[00378] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают без ограничения фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к соединению **1** или его фармацевтически приемлемой соли жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, масло семени хлопчатника, масло земляного ореха, кукурузное масла, масло ростков пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения также могут включать вспомогательные средства, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, вкусоароматические вещества и ароматизирующие средства.

[00379] Препараты для инъекционного применения, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекционного применения, можно составлять в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильные препараты для инъекционного применения также могут представлять собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекционного применения в нетоксичном приемлемом для парентерального применения разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред-носителей и растворителей, которые можно использовать, могут быть вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое нейтральное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в получении средств для инъекционного применения применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00380] Составы для инъекционного применения можно стерилизовать, например, путем фильтрования через фильтр, задерживающий бактерии, или путем включения

стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекционного применения перед применением.

[00381] С целью продления терапевтического эффекта соединения **1** может потребоваться замедление поглощения соединения или его фармацевтически приемлемой соли после подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь за счет применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. В таком случае скорость поглощения соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы замедленное поглощение вводимой парентерально формы соединения достигается за счет растворения или суспендирования соединения в маслосодержащей среде-носителе. Инъекционные депо-формы получают путем образования микроинкапсулированных матриц соединения в биологически разлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера может контролироваться скорость высвобождения соединения. Примеры других биологически разлагаемых полимеров включают поли(ортосложные эфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем захвата соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[00382] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получать путем смешивания соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли с подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воски для суппозиторий, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но становятся жидкими при температуре тела, и, следовательно, подвергаются плавлению в ректальной или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

[00383] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль смешивают с по меньшей мере одним инертным, фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) влагоудерживающими веществами, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, e) средствами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) средствами, ускоряющими поглощение, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими

средствами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) поглощающими средствами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими средствами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные средства.

[00384] Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых заполняемых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п. Твердые лекарственные формы, представляющие собой таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, можно получать с покрытиями и оболочками, таким как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, широко известные в области получения фармацевтических составов. Они необязательно могут содержать обеспечивающие непрозрачность средства, а также могут характеризоваться такой композицией, которая обеспечивает высвобождение ими только активного(-ых) ингредиента(-ов) или осуществление этого в определенной части кишечника, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

[00385] Активное соединение или соль также могут быть представлены в микроинкапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, указанными выше. Твердые лекарственные формы, представленные таблетками, драже, капсулами, пилюлями и гранулами, можно получать с покрытиями и оболочками, таким как кишечнорастворимые покрытия, покрытия, контролирующее высвобождение, и другие покрытия, широко известные в области получения фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение или соль могут быть смешаны с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, согласно стандартной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например смазывающие средства для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные средства.

[00386] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения I или его фармацевтически приемлемой соли включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми требуемыми консервантами или буферами по мере необходимости. В пределах объема данного изобретения также предусмотрены состав для офтальмологического применения, ушные капли и глазные капли. Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрено применение трансдермальных пластырей, которые характеризуются дополнительным преимуществом, которое состоит в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы получают путем растворения

или диспергирования соединения в надлежащей среде. Средства, усиливающие поглощение, также можно применять для улучшения поступления соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

*Высушенная распылением дисперсия и таблетка*

[00387] Высушивание распылением преобразует подаваемую жидкость в высушенную форму в виде частиц. Как правило, высушивание распылением включает приведение высокодиспергированной жидкой суспензии или раствора в контакт с достаточным объемом горячего воздуха с обеспечением высушивания капель жидкости. Например, жидкий раствор, содержащий соединение 1 или его соль и по меньшей мере один полимер может быть распылен в поток теплого фильтрованного газа, который обеспечивает испарение растворителя и переносит высушенный продукт в коллектор. Испаренный растворитель и отработанный газ удаляют из коллектора, и их можно отправлять в конденсатор для захвата растворителя. Например, коммерческие распылительные сушилки изготавливают в Buchi Ltd. и Niro (например, линия распылительных сушилок PSD, изготавливаемых Niro) (см., US 2004/0105820, US 2003/0144257).

[00388] Методики и способы высушивания распылением можно найти в Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds.), McGraw-Hill book co. (1984) и Marshall «Atomization and Spray-Drying» 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954). Все три литературных источника включены в данный документ во всей их полноте посредством ссылки.

[00389] Для того, чтобы убедиться в удалении растворителя, после высушивания распылением могут быть необходимы дополнительные стадии высушивания. Другие методики высушивания включают без ограничения полочную сушку, высушивание в псевдооживленном слое (например, при температуре от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 100°C), вакуумное высушивание, микроволновое высушивание, ротационно-барабанное высушивание или вакуумное высушивание на двухконусной сушилке (например, при температуре от приблизительно комнатной температуры до приблизительно 200°C).

[00390] В некоторых вариантах осуществления растворитель(-и), применяемый(-ые) при высушивании распылением, представляет(-ют) собой летучий растворитель. Летучий растворитель может характеризоваться, например, значением точки кипения менее 100°C. Можно применять смесь летучих растворителей или смесь летучих и нелетучих растворителей.

[00391] Иллюстративные растворители, которые можно тестировать, включают ацетон, циклогексан, дихлорметан, N, N-диметилацетамид (DMA), N, N-диметилформамид (DMF), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), диметилсульфоксид (DMSO), диоксан, этилацетат, этиловый эфир, ледяную уксусную кислоту (HOAc), метилэтилкетон (МЕК), N-метил-2-пирролидинон (NMP), метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), тетрагидрофуран (THF), пентан, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропиловый спирт, изопропилацетат,

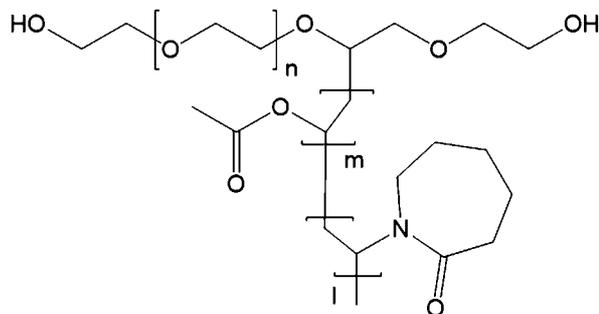
DCM и толуол. Иллюстративные соразтворители включают ацетон/DMSO, ацетон/DMF, ацетон/вода, MEK/вода, THF/вода, диоксан/вода. В системе двух растворителей растворители могут присутствовать в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 99,9%. В некоторых вариантах осуществления вода является соразтворителем с ацетоном, где вода присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 15%, например от приблизительно 9% до приблизительно 11%, например приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления вода является соразтворителем с MEK, где вода присутствует в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 15%, например от приблизительно 9% до приблизительно 11%, например приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления система растворителей содержит три растворителя. В некоторых вариантах осуществления, где аморфное соединение **1** является компонентом твердой аморфной дисперсии, растворитель или растворители обеспечивают растворение как соединения **1**, так и по меньшей мере одного полимера. Подходящие растворители включают растворители, описанные выше, например DCM, воду, метанол, IPA и их смеси. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает DCM и метанол.

[00392] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один полимер выбран из сукцината гидроксипропилметилацетилцеллюлозы (HPMCAS), привитого сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля, а также любой их комбинации.

[00393] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один полимер представляет собой HPMCAS.

[00394] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один полимер представляет собой привитый сополимер поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля. Коммерческие примеры привитого сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля включают SOLUPLUS®.

[00395] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один полимер представляет собой соединение формулы I, где  $n$  равняется приблизительно 13,  $m$  равняется приблизительно 30, и  $l$  равняется приблизительно 57. Средневесовая молекулярная масса, определенная посредством хроматографии на проницаемом геле, составляет приблизительно 118000 г/моль.



Формула I

[00396] В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия, раскрытая в

















поливинилацетата и полиэтиленгликоля, и где соединение **1** является по сути аморфным.

[00416] В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит приблизительно 25 вес. % соединения **1** или его фармацевтически приемлемой и приблизительно 75 вес. % по меньшей мере одного полимера. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит приблизительно 25 вес. % соединения **1** и приблизительно 75 вес. % по меньшей мере одного полимера. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит 25 вес. % соединения **1** или его фармацевтически приемлемой и 75 вес. % по меньшей мере одного полимера. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит 25 вес. % соединения **1** и 75 вес. % по меньшей мере одного полимера.

[00417] В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит приблизительно 25 вес. % соединения **1** или его фармацевтически приемлемой и приблизительно 75 вес. % по меньшей мере одного полимера, где по меньшей мере один полимер выбран из НРМСАС и привитого сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля, и где соединение **1** или его фармацевтически приемлемая соль являются по сути аморфными. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит приблизительно 25 вес. % соединения **1** и приблизительно 75 вес. % по меньшей мере одного полимера, где по меньшей мере один полимер выбран из НРМСАС и привитого сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля, и где соединение **1** является по сути аморфным. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит 25 вес. % соединения **1** или его фармацевтически приемлемой и 75 вес. % по меньшей мере одного полимера, где по меньшей мере один полимер выбран из НРМСАС и привитого сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля, и где соединение **1** или его фармацевтически приемлемая соль являются по сути аморфными. В некоторых вариантах осуществления твердая дисперсия содержит 25 вес. % соединения **1** и 75 вес. % по меньшей мере одного полимера, где по меньшей мере один полимер выбран из НРМСАС и привитого сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля, и где соединение **1** является по сути аморфным.

[00418] В некоторых вариантах осуществления соединение **1** в твердой дисперсии является по сути аморфным. В некоторых вариантах осуществления соединение **1** в твердой дисперсии является аморфным.

[00419] Представлен способ получения высушенной распылением дисперсии, содержащей соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль. Способ включает смешивание соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в растворителе (или смеси растворителей) с по меньшей мере одним полимером.

[00420] Растворитель может представлять собой любой растворитель, описанный выше, например, в некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает смесь DCM и метанола.

[00421] В одном варианте осуществления способ дополнительно включает

фильтрацию смеси перед ее прогоном через сопло. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает приложение тепла к смеси во время ее поступления в сопло. В одном варианте осуществления сопло содержит впускное отверстие и выпускное отверстие, и впускное отверстие нагревают до температуры, которая является большей значения точки кипения растворителя. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления температура может являться меньшей значения точки кипения растворителя, как например при условиях высокого давления.

[00422] В одном варианте осуществления распылительную сушилку нагревают до температуры от приблизительно 40°C до приблизительно 150°C. В одном варианте осуществления распылительную сушилку нагревают до температуры от приблизительно 40°C до приблизительно 60°C, или от приблизительно 45°C до приблизительно 55°C, или приблизительно 48°C. В одном варианте осуществления смесь прогоняют через сопло с помощью газа, подаваемого под давлением. В одном варианте осуществления газ, подаваемый под давлением, предусматривает молекулярный азот. Расход газа в сопле может составлять от приблизительно 4 кг/час до приблизительно 5 кг/час.

[00423] В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлена фармацевтическая композиция, которая содержит твердую дисперсию, раскрытую в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать одно или более вспомогательных веществ. Примеры вспомогательных веществ включают без ограничения наполнители, разрыхлители и смазывающие средства.

[00424] Примеры наполнителей включают без ограничения микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы, маннит и их смеси. В некоторых вариантах осуществления наполнитель предусматривает микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления наполнитель предусматривает моногидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления наполнитель предусматривает маннит. В некоторых вариантах осуществления наполнитель предусматривает смесь микрокристаллической целлюлозы и моногидрата лактозы. В некоторых вариантах осуществления наполнитель предусматривает микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH101. В некоторых вариантах осуществления наполнитель предусматривает микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102. В некоторых вариантах осуществления наполнитель предусматривает микрокристаллическую целлюлозу, где микрокристаллическая целлюлоза представляет собой комбинацию Avicel PH101 и Avicel PH102.

[00425] Примеры подходящих разрыхлителей включают без ограничения кроскармеллозу натрия, кросповидон и их смеси. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель предусматривает кроскармеллозу натрия. В некоторых вариантах осуществления разрыхлитель предусматривает кросповидон.

[00426] Примеры подходящих смазывающих средств включают без ограничения стеарилфумарат натрия, стеарат магния и их смеси. В некоторых вариантах осуществления смазывающее средство предусматривает стеарилфумарат натрия. В некоторых вариантах

осуществления смазывающее средство предусматривает стеарат магния.

[00427] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение 1 или его соль, по меньшей мере один полимер, по меньшей мере один наполнитель, по меньшей мере одно смазывающее средство и по меньшей мере один разрыхлитель. В некоторых вариантах осуществления наполнитель предусматривает микрокристаллическую целлюлозу и моногидрат лактозы, разрыхлитель предусматривает кроскармеллозу натрия, и смазывающее средство предусматривает стеарилфумарат натрия.

[00428] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно 72,5 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, приблизительно 4,5 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и приблизительно 3 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства.

[00429] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 до приблизительно 45 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 40 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 35 мг, или от приблизительно 5 до приблизительно 40 мг, или от приблизительно 5 до приблизительно 35 мг, или от приблизительно 5 до приблизительно 30 мг, или приблизительно 5 мг, или приблизительно 10 мг, или приблизительно 15 мг, или приблизительно 20 мг, или приблизительно 25 мг, или приблизительно 30 мг, или приблизительно 40 мг, или приблизительно 50 мг соединения 1. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг соединения 1.

[00430] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 40 до приблизительно 60 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения 1, от приблизительно 35 до приблизительно 55 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от приблизительно 1 до приблизительно 6 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 40 до приблизительно 60 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения 1, от приблизительно 35 до приблизительно 55 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от приблизительно 1 до приблизительно 6 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства, где высушенная распылением дисперсия соединения 1 содержит по меньшей мере один полимер и от приблизительно 20 до приблизительно 50 вес. % соединения 1. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 40 до приблизительно 60 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения 1, от приблизительно 35 до приблизительно 55 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от приблизительно 1 до приблизительно 6 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя, от приблизительно 0,5 до

приблизительно 2 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства и от приблизительно 2 до приблизительно 4,5 вес. % по меньшей мере одного вещества для нанесения покрытия. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 40 до приблизительно 60 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от приблизительно 35 до приблизительно 55 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от приблизительно 1 до приблизительно 6 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя, от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства и от приблизительно 2 до приблизительно 4,5 вес. % по меньшей мере одного вещества для нанесения покрытия, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит по меньшей мере один полимер и от приблизительно 20 до приблизительно 50 вес. % соединения **1**.

[00431] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от 40 до 60 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от 35 до 55 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от 1 до 6 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и от 0,5 до 2 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от 40 до 60 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от 35 до 55 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от 1 до 6 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и от 0,5 до 2 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит по меньшей мере один полимер и от приблизительно 20 до приблизительно 50 вес. % соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от 40 до 60 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от 35 до 55 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от 1 до 6 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя, от 0,5 до 2 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства и от 2 до 4,5 вес. % по меньшей мере одного вещества для нанесения покрытия. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от 40 до 60 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от 35 до 55 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от 1 до 6 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя, от 0,5 до 2 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства и от 2 до 4,5 вес. % по меньшей мере одного вещества для нанесения покрытия, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит по меньшей мере один полимер и от приблизительно 20 до приблизительно 50 вес. % соединения **1**.

[00432] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 40 до приблизительно 60 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от приблизительно 35 до приблизительно 55 вес. % микрокристаллической целлюлозы, от приблизительно 1 до приблизительно 6 вес. % кроскармеллозы натрия и от приблизительно 0,5 до





1,5 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит по меньшей мере один полимер и от приблизительно 20 до приблизительно 35 вес. % соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от 45 до 55 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от 40 до 50 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от 1,5 до 4 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя, от 0,75 до 1,5 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства и от 2,5 до 3,5 вес. % по меньшей мере одного вещества для нанесения покрытия. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от 45 до 55 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от 40 до 50 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от 1,5 до 4 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя, от 0,75 до 1,5 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства и от 2,5 до 3,5 вес. % по меньшей мере одного вещества для нанесения покрытия, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит по меньшей мере один полимер и от приблизительно 20 до приблизительно 35 вес. % соединения **1**.

[00436] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 45 до приблизительно 55 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от приблизительно 40 до приблизительно 50 вес. % микрокристаллической целлюлозы, от приблизительно 1,5 до приблизительно 4 вес. % кроскармеллозы натрия и от приблизительно 0,75 до приблизительно 1,5 вес. % стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 45 до приблизительно 55 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от приблизительно 40 до приблизительно 50 вес. % микрокристаллической целлюлозы, от приблизительно 1,5 до приблизительно 4 вес. % кроскармеллозы натрия и от приблизительно 0,75 до приблизительно 1,5 вес. % стеарата магния, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит сукцинат гидроксипропилметилацетилцеллюлозы и от приблизительно 20 до приблизительно 35 вес. % соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 45 до приблизительно 55 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от приблизительно 40 до приблизительно 50 вес. % микрокристаллической целлюлозы, от приблизительно 1,5 до приблизительно 4 вес. % кроскармеллозы натрия, от приблизительно 0,75 до приблизительно 1,5 вес. % стеарата магния и от приблизительно 2,5 до приблизительно 3,5 вес. % Opadry синего. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 45 до приблизительно 55 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от приблизительно 40 до приблизительно 50 вес. % микрокристаллической целлюлозы, от приблизительно 1,5 до приблизительно 4 вес. % кроскармеллозы натрия, от приблизительно 0,75 до приблизительно 1,5 вес. % стеарата магния и от приблизительно 2,5 до приблизительно 3,5

вес. % Opadry синего, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит сукцинат гидроксипропилметилацетилцеллюлозы и от приблизительно 20 до приблизительно 35 вес. % соединения **1**.

[00437] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от 45 до 55 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от 40 до 50 вес. % микрокристаллической целлюлозы, от 1,5 до 4 вес. % кроскармеллозы натрия и от 0,75 до 1,5 вес. % стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от 45 до 55 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от 40 до 50 вес. % микрокристаллической целлюлозы, от 1,5 до 4 вес. % кроскармеллозы натрия и от 0,75 до 1,5 вес. % стеарата магния, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит сукцинат гидроксипропилметилацетилцеллюлозы и от приблизительно 20 до приблизительно 35 вес. % соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от 45 до 55 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от 40 до 50 вес. % микрокристаллической целлюлозы, от 1,5 до 4 вес. % кроскармеллозы натрия, от 0,75 до 1,5 вес. % стеарата магния и от 2,5 до 3,5 вес. % Opadry синего. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от 45 до 55 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от 40 до 50 вес. % микрокристаллической целлюлозы, от 1,5 до 4 вес. % кроскармеллозы натрия, от 0,75 до 1,5 вес. % стеарата магния и от 2,5 до 3,5 вес. % Opadry синего, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит сукцинат гидроксипропилметилацетилцеллюлозы и от приблизительно 20 до приблизительно 35 вес. % соединения **1**.

[00438] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 47,5 до приблизительно 52,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от приблизительно 42,5 до приблизительно 47,5 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от приблизительно 2,5 до приблизительно 3,5 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и от приблизительно 0,75 до приблизительно 1,25 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 47,5 до приблизительно 52,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от приблизительно 42,5 до приблизительно 47,5 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, от приблизительно 2,5 до приблизительно 3,5 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и от приблизительно 0,75 до приблизительно 1,25 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит по меньшей мере один полимер и от приблизительно 20 до приблизительно 30 вес. % соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 47,5 до приблизительно 52,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от приблизительно 42,5 до приблизительно 47,5 вес.





магния и от 2,75 до 3,25 вес. % Opadry синего. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая от 47,5 до 52,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, от 42,5 до 47,5 вес. % микрокристаллической целлюлозы, от 2,5 до 3,5 вес. % кроскармеллозы натрия, от 0,75 до 1,25 вес. % стеарата магния и от 2,75 до 3,25 вес. % Opadry синего, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит сукцинат гидроксипропилметилацетилцеллюлозы и от приблизительно 20 до приблизительно 30 вес. % соединения **1**.

[00442] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, приблизительно 44,7 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, приблизительно 2,9 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и приблизительно 1 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, приблизительно 44,7 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, приблизительно 2,9 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и приблизительно 1 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит по меньшей мере один полимер и приблизительно 25 вес. % соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, приблизительно 44,7 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, приблизительно 2,9 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя, приблизительно 1 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства и приблизительно 2,9 вес. % по меньшей мере одного вещества для нанесения покрытия, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит по меньшей мере один полимер и приблизительно 25 вес. % соединения **1**.

[00443] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, 44,7 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, 2,9 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и 1 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, 44,7 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, 2,9 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и 1 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит по меньшей мере один полимер и 25 вес. % соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, 44,7 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, 2,9 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя, 1 вес. % по меньшей мере одного

смазывающего средства и 2,9 вес. % по меньшей мере одного вещества для нанесения покрытия, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит по меньшей мере один полимер и 25 вес. % соединения **1**.

[00444] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, приблизительно 44,7 вес. % микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 2,9 вес. % кроскармеллозы натрия и приблизительно 1 вес. % стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, приблизительно 44,7 вес. % микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 2,9 вес. % кроскармеллозы натрия и приблизительно 1 вес. % стеарата магния, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит сукцинат гидроксипропилметилацетилцеллюлозы и приблизительно 25 вес. % соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая приблизительно 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, приблизительно 44,7 вес. % микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 2,9 вес. % кроскармеллозы натрия, приблизительно 1 вес. % стеарата магния и приблизительно 2,9 вес. % Opadry синего, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит сукцинат гидроксипропилметилацетилцеллюлозы и приблизительно 25 вес. % соединения **1**.

[00445] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, 44,7 вес. % микрокристаллической целлюлозы, 2,9 вес. % кроскармеллозы натрия и 1 вес. % стеарата магния. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, 44,7 вес. % микрокристаллической целлюлозы, 2,9 вес. % кроскармеллозы натрия и 1 вес. % по меньшей мере одного стеарата магния, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит сукцинат гидроксипропилметилацетилцеллюлозы и 25 вес. % соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая 48,5 вес. % высушенной распылением дисперсии соединения **1**, 44,7 вес. % микрокристаллической целлюлозы, 2,9 вес. % кроскармеллозы натрия, 1 вес. % стеарата магния и 2,9 вес. % Opadry синего, где высушенная распылением дисперсия соединения **1** содержит сукцинат гидроксипропилметилацетилцеллюлозы и 25 вес. % соединения **1**.

[00446] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, может быть изготовлена в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль, полимер, наполнитель, смазывающее средство и разрыхлитель.

[00447] В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит полимер, выбранный из сукцината гидроксипропилметилацетилцеллюлозы (HPMCAS), привитого

сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля и любой их комбинации.

[00448] В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит НРМСАС.

[00449] В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 72,5 вес. % по меньшей мере одного наполнителя, приблизительно 4,5 вес. % по меньшей мере одного разрыхлителя и приблизительно 3 вес. % по меньшей мере одного смазывающего средства.

[00450] В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от приблизительно 1 до приблизительно 45 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 40 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 35 мг, или от приблизительно 5 до приблизительно 40 мг, или от приблизительно 5 до приблизительно 35 мг, или от приблизительно 5 до приблизительно 30 мг, или приблизительно 5 мг, или приблизительно 10 мг, или приблизительно 15 мг, или приблизительно 20 мг, или приблизительно 25 мг, или приблизительно 30 мг, или приблизительно 40 мг, или приблизительно 50 мг соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит приблизительно 10 мг соединения **1**.

#### *Дополнительные терапевтические средства*

[00451] Также будет понятно, что соединение **1**, его соли и фармацевтически приемлемые композиции на основе соединения **1** можно использовать в видах комбинированной терапии, то есть соединения, соли и фармацевтически приемлемые композиции можно вводить параллельно, до или после одного или более других требуемых терапевтических средств или медицинских процедур. Конкретные комбинации видов терапии (терапевтических средств или процедур) для использования в комбинированных схемах лечения будут учитывать совместимость требуемых терапевтических средств и/или процедур и требуемый терапевтический эффект, подлежащий достижению. Также будет понятно, что используемые виды терапии могут обеспечивать достижение требуемого эффекта в отношении одного и того же нарушения (например, соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить параллельно с другим средством, применяемым для лечения одного и того же нарушения), или они могут обеспечивать достижение разных эффектов (например, контроль любых нежелательных эффектов). Как используется в данном документе, дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводятся для лечения или предупреждения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для заболевания или состояния, подвергаемого лечению». Например, иллюстративные дополнительные терапевтические средства включают без ограничения неопиоидные болеутоляющие средства (индолы, такие как этодолак, индометацин, сулиндак, толметин, нафтилалканоны, такие как набуметон, оксикамы, такие как пироксикам, производные пара-аминофенола, такие как ацетаминофен, пропионовые кислоты, такие как фенпрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, напроксен натрия, оксaproзин, салицилаты, такие как аспирин, холина магния

трисалицилат, дифлунисал, фенаматы, такие как меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, и пиразолы, такие как фенилбутазон) или опиоидные (наркотические) агонисты (такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин). Кроме того, можно применять немедикаментозные болеутоляющие подходы в сочетании с введением одного или более соединений по настоящему изобретению. Также можно применять, например, анестезиологические (интраспинальная инфузия, блокада нерва), нейрохирургические (нейролиз путей ЦНС), нейростимуляторные (чрескожная электрическая стимуляция нервов, стимуляция заднего столба спинного мозга), физиатрические (физическая терапия, ортопедические приспособления, диатермия) или психологические (способы когнитивной терапии - гипноз, обратная биологическая связь или способы поведенческой терапии) подходы. Дополнительные подходящие терапевтические средства или подходы в общем описаны в Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2011 и на веб-сайте Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, [www.fda.gov](http://www.fda.gov), полное содержание которых настоящим включено посредством ссылки.

[00452] В другом варианте осуществления дополнительные подходящие терапевтические средства выбраны из следующего:

[00453] (1) опиоидного болеутоляющего средства, например морфина, героина, гидроморфона, оксиморфона, леворфаноло, леваллорфана, метадона, петидина, фентанила, кокаина, кодеина, дигидрокодеина, оксикодона, гидрокодона, пропоксифена, налмефена, налорфина, налоксона, налтрексона, бупренорфина, буторфаноло, налбуфина, пентазоцина или дифеликефалина;

[00454] (2) нестероидного противовоспалительного лекарственного средства (NSAID), например аспирина, диклофенака, дифлунисала, этодолака, фенбуфена, фенопрофена, флуфенисала, флурбипрофена, ибупрофена (включая без ограничения внутривенный ибупрофен (например, Caldolor®)), индометацина, кетопрофена, кеторолака (включая без ограничения кеторолака трометамин (например, Toradol®)), меклофенамовой кислоты, мефенамовой кислоты, мелоксикама, IV-мелоксикама (например, Anjeso®), набуметона, напроксена, нимесулида, нитрофлурбипрофена, олсалазина, оксапрозина, фенилбутазона, пироксикама, сульфасалазина, сулиндака, толметина или зомепирака;

[00455] (3) седативного средства из группы барбитуратов, например амобарбитала, апробарбитала, бутабарбитала, буталбитала, мефобарбитала, метарбитала, метогексита, пентобарбитала, фенобарбитала, секобарбитала, талбутала, тиамилала или тиопентала;

[00456] (4) бензодиазепина, обладающего седативным действием, например хлордиазепоксида, клоразепата, диазепама, флуразепама, лоразепама, оксазепама, темазепама или триазолама;

[00457] (5) антагониста гистаминовых рецепторов (H<sub>1</sub>), обладающего седативным действием, например дифенгидрамина, пириламины, прометазина, хлорфенирамина или

хлорциклизина;

[00458] (6) седативного средства, такого как глутетимид, мепробамат, метаквалон или дихлоралфеназон;

[00459] (7) средства, вызывающего релаксацию скелетных мышц, например баклофена, каризопродола, хлорзоксазона, циклобензаприна, метокарбамола или орфенадрина;

[00460] (8) антагониста рецептора NMDA, например декстрометорфана ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинана) или его метаболита, представляющего собой декстрорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинан), кетамина, мемантина, пирролохинолинхирина, цис-4-(фосфонометил)-2-пиперидинкарбоновой кислоты, будипина, EN-3231 (MorphiDex®), комбинированного состава морфина и декстрометорфана), топирамата, нерамексана или перзинфотела, в том числе антагониста NR2B, например ифенпродила, траксопродила или (-)-(R)-6-{2-[4-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-1-гидроксиэтил-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинона};

[00461] (9) альфа-адренергического средства, например доксазозина, тамсулозина, клонидина, гуанфацина, дексмедетомидина, модафинила или 4-амино-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамидо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)-5-(2-пиридил)хиназолина;

[00462] (10) трициклического антидепрессанта, например дезипрамина, имипрамина, амитриптилина или нортриптилина;

[00463] (11) противосудорожного средства, например карбамазепина (Tegretol®), ламотриджина, топирамата, лакосамида (Vimpat®) или вальпроата;

[00464] (12) антагониста тахикининового рецептора (NK), в частности антагониста NK-3, NK-2 или NK-1, например (альфаR,9R)-7-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагидро-9-метил-5-(4-метилфенил)-7H-[1,4]диазоцино[2,1-g][1,7]-нафтиридин-6-13-диона (ТАК-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этокси-3-(4-фторфенил)-4-морфолинил]метил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она (МК-869), апрепитанта, ланепитанта, дапитанта или 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)фенил]метиламино]-2-фенилпиперидина (2S,3S);

[00465] (13) антагониста мускаринового рецептора, например оксибутинина, толтеролина, пропиверина, тропия хлорида, дарифенацина, солифенацина, темиверина и ипратропия;

[00466] (14) селективного ингибитора СОХ-2, например целекоксиба, рофекоксиба, парекоксиба, валдекоксиба, деракоксиба, эторикоксиба или лумиракоксиба;

[00467] (15) болеутоляющего средства на основе производного анилина, в частности парацетамола;

[00468] (16) нейрорепетического средства, такого как дроперидол, хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, тиоридазин, мезоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, клозапин, оланзапин, рисперидон, зипрасидон, кветиапин, сертиндол, арипипразол, сонепипразол, блонансерин, илоперидон, пероспирон, раклоприд, зотепин, бифепрунокс, азенапин, луразидон, амисульприд, балаперидон, палиндор, эпливансерин, осанетант,

римонабант, меклинертант, Migaxion® или саризотан;

[00469] (17) агониста (например, ресинфератоксина или цивамида) или антагониста (например, капсазепина, GRC-15300) ваниллоидного рецептора;

[00470] (18) бета-адренергического средства, такого как пропранолол;

[00471] (19) местного болеутоляющего средства, такого как мексилетин;

[00472] (20) кортикостероида, такого как дексаметазон;

[00473] (21) агониста или антагониста рецептора 5-НТ, в частности агониста 5-НТ<sub>1B/1D</sub>, такого как элетриптан, суматриптан, наратриптан, золмитриптан или ризатриптан;

[00474] (22) антагониста рецептора 5-НТ<sub>2A</sub>, такого как R(+)-альфа-(2,3-диметоксифенил)-1-[2-(4-фторфенилэтил)]-4-пиперидинметанол (MDL-100907);

[00475] (23) холинергического (никотиноподобного) болеутоляющего средства, такого как испрониклин (ТС-1734), (Е)-N-метил-4-(3-пиридинил)-3-бутен-1-амин (RJR-2403), (R)-5-(2-азетидинилметокси)-2-хлорпиридин (АВТ-594) или никотин;

[00476] (24) Tramadol®, трамадола ER (Ultram ER®), IV-трамадола, тапентадола ER (Nucynta®);

[00477] (25) ингибитора PDE5, такого как 5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он (силденафил), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагидро-2-метил-6-(3,4-метилендиоксифенил)-пиразино[2',1':6,1]-пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион (IC-351 или тадалафил), 2-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-ил-1-сульфонил)фенил]-5-метил-7-пропил-3H-имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафил), 5-(5-ацетил-2-бутокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-изопропил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 4-[(3-хлор-4-метоксибензил)амино]-2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N-(пиримидин-2-илметил)пиримидин-5-карбоксамид, 3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]-4-пропоксибензолсульфонамид;

[00478] (26) лиганда альфа-2-дельта, такого как габапентин (Neurontin®), габапентин GR (Gralise®), габапентин, энакарбил (Horizant®), прегабалин (Lyrica®), 3-метилгабапентин, (1[альфа],3[альфа],5[альфа])(3-аминометилбицикло[3.2.0]гепт-3-ил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (2S,4S)-4-(3-хлорфеноксипролин, (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролин, [(1R,5R,6S)-6-(аминометил)бицикло[3.2.0]гепт-6-ил]уксусная кислота, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4H-[1,2,4]оксадиазол-5-он, C-[1-(1H-тетразол-5-илметил)циклогептил]метиламин, (3S,4S)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота,

(3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилгептановая кислота и (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилоктановая кислота;

[00479] (27) каннабиоида, такого как КНК-6188;

[00480] (28) антагониста метаботропного глутаматного рецептора 1 подтипа (mGluR1);

[00481] (29) ингибитора обратного захвата серотонина, такого как сертралин, метаболит сертралина, представляющий собой деметилсертралин, флуоксетин, норфлуоксетин (деметилованный метаболит флуоксетина), флувоксамин, пароксетин, циталопрам, метаболит циталопрама, представляющий собой деметилциталопрам, эсциталопрам, d,l-фенфлурамин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиепин, литоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламин и тразодон;

[00482] (30) ингибитора обратного захвата норадреналина (норэпинефрина), такого как мапротилин, лофепрамин, миртазепин, оксапротилин, фезоламин, томоксетин, миансерин, бупропион, метаболит бупропиона, представляющий собой гидроксипропион, номифензин и виллоксазин (Vivalan®), в частности селективного ингибитора обратного захвата норадреналина, такого как ребоксетин, в частности (S,S)-ребоксетин;

[00483] (31) двойного ингибитора обратного захвата серотонина-норадреналина, такого как венлафаксин, метаболит венлафаксина, представляющий собой О-деметилвенлафаксин, кломипрамин, метаболит кломипрамина, представляющий собой деметилкломипрамин, дулоксетин (Cymbalta®), милнаципран и имипрамин;

[00484] (32) ингибитора индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), такого как S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-L-гомоцистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)-амино]этил]-4,4-диоксо-L-цистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-2-метил-L-цистеин, (2S,5Z)-2-амино-2-метил-7-[(1-иминоэтил)амино]-5-гептеновая кислота, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-S-хлор-S-пиридинкарбонитрил]; 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-4-хлорбензонитрил, (2S,4R)-2-амино-4-[[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]тио]-5-тиазолебутанол, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-6-(трифторметил)-3-пиридинкарбонитрил, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-5-хлорбензонитрил, N-[4-[2-(3-хлорбензиламино)этил]фенил]тио]фен-2-карбоксамидин, NXN-462 или гуанидиноэтилдисульфид;

[00485] (33) ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил;

[00486] (34) антагониста рецептора простагландина E2 4 подтипа (EP4), такого как N-[(2-[4-(2-этил-4,6-диметил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)фенил]этил)амино]-карбонил]-4-метилбензолсульфонамид или 4-[(15)-1-({[5-хлор-2-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил]карбонил}амино)этил]бензойная кислота;

[00487] (35) антагониста рецептора лейкотриена B4; такого как 1-(3-бифенил-4-илметил-4-гидроксихроман-7-ил)циклопентанкарбоновая кислота (CP-105696), 5-[2-(2-карбоксиэтил)-3-[6-(4-метоксифенил)-5E-гексенил]оксифенокси]валериановая кислота

(ONO-4057) или DPC-11870;

[00488] (36) ингибитора 5-липоксигеназы, такого как зилейтон, 6-[(3-фтор-5-[4-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил])феноксиметил]-1-метил-2-хинолон (ZD-2138) или 2,3,5-триметил-6-(3-пиридилметил)-1,4-бензохинон (CV-6504);

[00489] (37) блокатора натриевого канала, такого как лидокаин, крем на основе лидокаина и тетракаина (ZRS-201) или эсликарбазепина ацетат;

[00490] (38) блокатора Nav1.7, такого как XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893, ВПВ-074 (виксотригин), ВПВ-095, ASP-1807, DSP-3905, OLP-1002, RQ-00432979, FX-301, DWP-1706, DWP-17061, IMB-110, IMB-111, IMB-112 и таких как блокаторы, раскрытые в WO 2011/140425 (US 2011/306607); WO 2012/106499 (US 2012/196869); WO 2012/112743 (US 2012245136); WO 2012/125613 (US 2012/264749), WO 2012/116440 (US 2014/187533), WO 2011/026240 (US 2012/220605), US 8883840, US 8466188, WO 2013/109521 (US 2015005304), WO 2020/092667 (US 2020/140411) или CN 111217776, при этом полное содержание каждой заявки настоящим включено посредством ссылки;

[00491] (38а) блокатора Nav1.7, такого как (2-бензилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(4-изопропокси-3-метилфенил)метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоил)-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(4-изобутоксифенил)метанон, 1-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-[2-(3,4-диметилфеноксид)пропан-2-ол, (4-бутоксифенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(5-изопропокси-6-метил-2-пиридил)метанон, (4-изопропокси-3-метилфенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 5-[2-метил-4-[2-метил-6-(2,2,2-трифторацетил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил]фенил]пиридин-2-карбонитрил, (4-изопропокси-3-метилфенил)-[6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидро-2Н-пирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоил)-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метилпиридин-2-карбонил)-3,3-диметилспиро[2,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, (4-изопропокси-3-метоксифенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 1-[(3S)-2,3-диметил-1'-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)бензоил]спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-

пиперидин]-6-ил]-2,2,2-трифторэтанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[3-метокси-4-[(1R)-1-метилпропокси]фенил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метилпиридин-2-карбонил)-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 1-[1'-[4-метокси-3-(трифторметил)бензоил]-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]-2,2-диметилпропан-1-он, (4-изопропокси-3-метилфенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, [2-метил-6-(1-метилциклопропанкарбонил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)фенил]метанон, 4-бром-N-(4-бромфенил)-3-[(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)сульфамойл]бензамид или (3-хлор-4-изопропоксифенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон;

[00492] (39) блокатора Nav1.8, такого как PF-04531083, PF-06372865 и таких как блокаторы, раскрытые в WO 2008/135826 (US 2009048306), WO 2006/011050 (US 2008312235), WO 2013/061205 (US 2014296313), US 20130303535, WO 2013131018, US 8466188, WO 2013114250 (US 2013274243), WO 2014/120808 (US 2014213616), WO 2014/120815 (US 2014228371) WO 2014/120820 (US 2014221435), WO 2015/010065 (US 20160152561), WO 2015/089361 (US 20150166589), WO 2019/014352 (US 20190016671), WO 2018/213426, WO 2020/146682, WO 2020/146612, WO 2020/014243, WO 2020/014246, WO 2020/092187, WO 2020/092667 (US 2020140411), WO 2020/140959, WO 2020/151728, WO 2020/261114, WO 2021/032074, CN 112390745, CN 111808019, CN 112225695, CN 112457294, CN 112300051, CN 112300069, CN 112441969 или CN 112479996, при этом полное содержание каждой заявки настоящим включено посредством ссылки;

[00493] (39a) блокатора Nav1.8, такого как 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(4-фторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(3-фтор-4-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)феноксид)-4-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)бензамид, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)феноксид)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 2-((5-фтор-2-

гидроксibenзил)окси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид,  
 N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(о-толилокси)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(2,4-  
 дифторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид, N-(2-  
 оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(2-(трифторметокси)фенокси)-5-  
 (трифторметил)бензамид, 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-  
 (трифторметил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-4-  
 (трифторметил)бензамид, [4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-  
 (трифторметил)бензоил]амино]-2-оксо-1-пиридил]метилдигидрофосфат, 2-(4-фтор-2-  
 (метил-d<sub>3</sub>)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид, (4-  
 (2-(4-фтор-2-(метил-d<sub>3</sub>)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-  
 ил)метилдигидрофосфат, 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-  
 (метилсульфонил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-  
 сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(2-хлор-4-метоксифенокси)-N-(3-  
 сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-  
 сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 4-(3-(4-  
 (трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота, 2-(2,4-  
 дифторфенокси)-N-(3-сульфоамилфенил)хинолин-3-карбоксамид, 2-(4-фтор-2-  
 метоксифенокси)-N-(3-сульфоамилфенил)хинолин-3-карбоксамид, 3-(2,4-дифторфенокси)-  
 N-(3-сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(3-сульфоамилфенил)-2-(4-  
 (трифторметокси)фенокси)хинолин-3-карбоксамид, N-(3-сульфоамилфенил)-3-(4-  
 (трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-хлор-2-метилфенокси)-N-(3-  
 сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 5-(3-(4-  
 (трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота, 3-(4-фтор-2-  
 метоксифенокси)-N-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)хиноксалин-2-  
 карбоксамид, 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиридин-4-ил)хиноксалин-2-карбоксамид,  
 3-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(3-цианофенил)-  
 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(4-карбамоилфенил)-3-(4-  
 фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, 4-(3-(4-  
 (трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)бензойная кислота, N-(4-  
 цианофенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, 5-(4,5-дихлор-2-(4-  
 фтор-2-метоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 5-(2-(2,4-диметоксифенокси)-  
 4,6-бис(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-  
 метоксифенокси)бензамидо)бензойная кислота, 5-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4,6-  
 бис(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-  
 (перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота, 5-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-  
 (перфторэтил)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-  
 (трифторметил)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-  
 метоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)-4-  
 (перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота, 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-  
 (перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-

(трифторметокси)фенокси)бензамидо)бензойная кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метилфенокси)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4-(*трет*-бутил)-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(4-(трифторметокси)фенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-диметоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метоксифенокси)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-дифторфенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-4-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-4-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-6-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-5-(дифторметил)-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, 2-(4-фторфенокси)-4-(перфторэтил)-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, 2-(4-хлор-2-метоксифенокси)-4-(перфторэтил)-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-5-(трифторметил)бензамид, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, 2,4-дихлор-6-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, 2,4-дихлор-6-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-4,6-бис(трифторметил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-4,6-бис(трифторметил)бензамид, 5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-4-(трифторметокси)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)-4-(трифторметил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторэтил)-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, 5-фтор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-4-циано-N-(3-сульфамойлфенил)бензамид, N-(3-сульфамойлфенил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензамид, 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, 4-[[2-фтор-6-[2-

(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензамид, 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[2-хлор-4-(трифторметокси)феноксид]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,3,4-трифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензамид, N-(2-карбамоил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид, 4-[[6-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[3-хлор-4-(трифторметокси)феноксид]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, N-(4-карбамоил-3-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид, 4-[[4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, 4-[[4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-4-(трифторметил)бензамид, 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(4-фторфеноксид)-3-(трифторметил)бензамид, 4-(2-фтор-6-(2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид)-3-(трифторметил)бензамидо)пиколинамид или 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид;

[00494] (40) комбинированного блокатора  $Na_v1.7$  и  $Na_v1.8$ , такого как DSP-2230, Lohocla201 или BL-1021;

[00495] (41) антагониста рецептора 5-HT<sub>3</sub>, такого как ондансетрон;

[00496] (42) агониста рецептора TPRV1, такого как капсаицин (NeurogesX®, Qutenza®), и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов;

[00497] (43) антагониста никотинового рецептора, такого как варениклин;

[00498] (44) антагониста кальциевого канала N-типа, такого как Z-160;

[00499] (45) антагониста нейронального фактора роста, такого как танезумаб;

[00500] (46) стимулятора эндопептидазы, такого как сенреботаз;

[00501] (47) антагониста рецептора ангиотензина II, такого как ЕМА-401;

[00502] (48) ацетаминофена (включая без ограничения внутривенный ацетаминофен (например, Ofirmev®));

[00503] (49) бупивакаина (включая без ограничения суспензию липосом бупивакаина для инъекционного применения (например, Exparel®) бупивакаина ER (Posimir), бупивакаиновый коллаген (Xaracoll) и трансдермальный бупивакаин (Eladur®)) и

[00504] (50) комбинации бупивакаина и мелоксикама (например, НТХ-011/Zynrelef™).

[00505] В одном варианте осуществления дополнительные подходящие терапевтические средства выбраны из V-116517, прегабалина, прегабалина с контролируемым высвобождением, эзогабина (Potiga®), крема для местного применения на основе кетамина/амитриптилина (Amiket®), AVP-923, перампанела (E-2007), ральфинамида, трансдермального бупивакаина (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (карисбамата), BMS-954561 или ARC-4558.

[00506] В другом варианте осуществления дополнительные подходящие терапевтические средства выбраны из N-(6-амино-5-(2,3,5-трихлорфенил)пиридин-2-ил)ацетамида; N-(6-амино-5-(2-хлор-5-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида или 3-((4-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-2-ил)метил)оксетан-3-амина.

[00507] В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из ингибитора GlyT2/5HT2, такого как оперансерин (VVZ149), модулятора TRPV, такого как CA008, CMX-020, NEO6860, FTABS, CNTX4975, MCP101, MDR16523 или MDR652, ингибитора EGR1, такого как бривоглид (AYX1), ингибитора NGF, такого как танезумаб, фасинумаб, ASP6294, MEDI7352, агониста мю-опиоидных рецепторов, такого как цебранопадол, NKTR181 (оксигодегол), агониста рецептора CB-1, такого как NEO1940 (AZN1940), агониста рецептора имидазолина 12, такого как CR4056, или модулятора p75NTR-Fc, такого как LEVI-04.

[00508] В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой олицеридин или ропивакаин (TLC590).

[00509] В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой блокатор Nav1.7, такой как ST-2427 или ST-2578 и блокаторы, раскрытые в WO 2010129864, WO 2015157559, WO 2017059385, WO 2018183781, WO 2018183782, WO 2020072835 и WO 2002036297, при этом полное содержание каждой заявки настоящим включено посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой блокатор Nav1.7, раскрытый в WO 2020072835. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой блокатор Nav1.7, раскрытый в WO 2022036297.

[00510] В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ASP18071, CC-8464, ANP-230, ANP-231, NOC-100, NTX-1175, ASN008, NW3509, AM-6120, AM-8145, AM-0422, BL-017881, NTM-006, опирансерин

(Unafr<sup>TM</sup>), бриволигид, SR419, NRD.E1, LX9211, LY3016859, ISC-17536, NFX-88, LAT-8881, AP-235, NYX 2925, CNTX-6016, S-600918, S-637880, RQ-00434739, KLS-2031, MEDI 7352 или XT-150.

[00511] В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой Olinvyk, Zynrelef, Seglentis, Neumentum, Nevakar, HTX-034, CPL-01, ACP-044, HRS-4800, Tarlige, BAY2395840, LY3526318, элиапиксант, TRV045, RTA901, NRD1355-E1, MT-8554, LY3556050, AP-325, тетродотоксин, отенапрокесул, CFTX-1554, фунапид, iN1011-N17, JMKX000623, ETX-801 или ACD440.

[00512] В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой соединение, раскрытое в WO 2021257490, WO 2021257420, WO 2021257418, WO 2020014246, WO 2020092187, WO 2020092667, WO 2020261114, CN 112457294, CN 112225695, CN 111808019, WO 2021032074, WO 2020151728, WO 2020140959, WO 2022037641, WO 2022037647, CN 112300051, CN 112300069, WO 2014120808, WO 2015089361, WO 2019014352, WO 2021113627, WO 2013086229, WO 2013134518, WO 2014211173, WO 2014201206, WO 2016141035, WO 2021252818, WO 2021252822 и WO 2021252820.

[00513] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой соединение, раскрытое в WO 2013086229. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой соединение, раскрытое в WO 2013134518. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой соединение, раскрытое в WO 2014211173. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой соединение, раскрытое в WO 2014201206. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой соединение, раскрытое в WO 2016141035. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой соединение, раскрытое в WO 2021252818. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой соединение, раскрытое в WO 2021252822. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой соединение, раскрытое в WO 2021252820. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой соединение, раскрытое в WO 2020072835. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой соединение, раскрытое в WO 2022036297.

[00514] В другом варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор натриевого канала (также известный как блокатор натриевого канала), такой как блокаторы  $Na_v1.7$  и  $Na_v1.8$ , идентифицированные выше.

[00515] Количество дополнительного терапевтического средства, присутствующего в композициях по настоящему изобретению, не может быть большим, чем количество, которое обычно вводится в композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Количество дополнительного

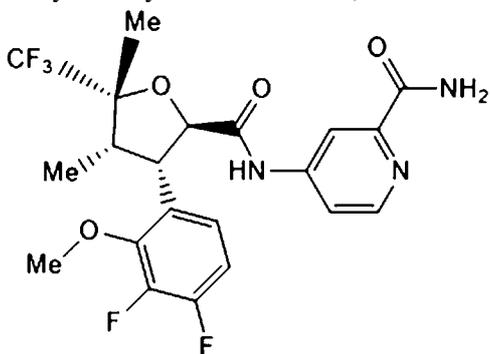
терапевтического средства в раскрытых в данном документе композициях может находиться в диапазоне от приблизительно 10% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства.

[00516] Соединение **1** или фармацевтически приемлемые композиции на его основе также можно включать в композиции для нанесения покрытия на имплантируемые медицинские устройства, такие как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Соответственно, другой аспект включает композицию для нанесения покрытия на имплантируемое устройство, содержащую соединение **1** или его соль, и в классах и подклассах в данном документе, и носитель, подходящий для нанесения покрытия на указанное имплантируемое устройство. В еще одном аспекте имплантируемое устройство может быть покрыто композицией, содержащей соединение **1** или его соль и носитель, подходящий для нанесения покрытия на указанное имплантируемое устройство. Подходящие вещества для нанесения покрытия и общая процедура получения покрытых имплантируемых устройств описаны в патентах США 6099562; 5886026 и 5304121. Вещества для нанесения покрытия, как правило, представляют собой биологически совместимые полимерные материалы, такие как гидрогелевые полимеры, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси. Вещества для нанесения покрытия необязательно могут быть дополнительно покрыты подходящим внешним покрытием из фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их комбинации для придания композиции характеристик, обеспечивающих контролируемое высвобождение.

#### Пронумерованные варианты осуществления

[00517] Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения изложены в следующих пронумерованных пунктах.

[00518] 1. Способ лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающий введение субъекту соединения **1**,



или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, составляющем от приблизительно 10 мг до приблизительно 300 мг в день.

[00519] 2. Способ по пункту 1, где соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем приблизительно от 20 мг до 200 мг в день.

[00520] 3. Способ по пункту 1, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем от приблизительно 10 мг до приблизительно 300 мг, в первый день и в количестве, составляющем от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг в день, по прошествии первого дня.

[00521] 4. Способ по пункту 3, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем от приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг, в первый день.

[00522] 5. Способ по пункту 3, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем от приблизительно 20 мг до приблизительно 30 мг, в первый день.

[00523] 6. Способ по пункту 3, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг, в первый день.

[00524] 7. Способ по пункту 3, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, в первый день.

[00525] 8. Способ по любому из пунктов 1-7, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз в день.

[00526] 9. Способ по пункту 8, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в первой дозе и последующей дозе в первый день, где первая доза является большей, чем последующая доза.

[00527] 10. Способ по пункту 9, где последующую дозу вводят через 12 часов после первой дозы.

[00528] 11. Способ по любому из пунктов 9-10, где первая доза составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг.

[00529] 12. Способ по любому из пунктов 9-11, где первая доза составляет приблизительно 20 мг.

[00530] 13. Способ по любому из пунктов 9-11, где первая доза составляет приблизительно 60 мг.

[00531] 14. Способ по любому из пунктов 9-11, где первая доза составляет приблизительно 100 мг.

[00532] 15. Способ по любому из пунктов 9-14, где последующая доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг.

[00533] 16. Способ по любому из пунктов 9-14, где последующая доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг.

[00534] 17. Способ по любому из пунктов 9-16, где последующая доза составляет приблизительно 10 мг.

[00535] 18. Способ по любому из пунктов 9-16, где последующая доза составляет приблизительно 30 мг.

[00536] 19. Способ по любому из пунктов 9-16, где последующая доза составляет

приблизительно 50 мг.

[00537] 20. Способ по любому из пунктов 3-19, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз в день по прошествии первого дня.

[00538] 21. Способ по пункту 20, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз, составляющих от приблизительно 10 мг 50 мг в день, по прошествии первого дня.

[00539] 22. Способ по пункту 20, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг в день, по прошествии первого дня.

[00540] 23. Способ по пункту 20, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз, составляющих приблизительно 30 мг в день, по прошествии первого дня.

[00541] 24. Способ по пункту 20, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз, составляющих приблизительно 50 мг в день, по прошествии первого дня.

[00542] 25. Способ по любому из пунктов 20-24, где между процедурами введения каждой из двух доз проходит период времени, составляющий 12 часов.

[00543] 26. Способ по пункту 1, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы в день.

[00544] 27. Способ по любому из пунктов 1-26, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение по меньшей мере 1 недели.

[00545] 28. Способ по любому из пунктов 1-26, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение по меньшей мере 6 недель.

[00546] 29. Способ по любому из пунктов 1-26, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение по меньшей мере двух дней.

[00547] 30. Способ по любому из пунктов 1-29, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[00548] 31. Способ по любому из пунктов 1-29, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно.

[00549] 32. Способ по любому из пунктов 1-30, где боль предусматривает хроническую боль, боль в животе, нейропатическую боль, скелетно-мышечную боль, острую боль, воспалительную боль, боль, связанную с раковым заболеванием, идиопатическую боль, постхирургическую боль или висцеральную боль.

[00550] 33. Способ по любому из пунктов 1-30, где боль ассоциирована с рассеянным склерозом, синдромом Шарко-Мари-Тута, недержанием, патологическим кашлем или сердечной аритмией.

[00551] 34. Способ по пункту 32, где боль предусматривает нейропатическую боль.

[00552] 35. Способ по пункту 34, где нейропатическая боль предусматривает постгерпетическую невралгию.

[00553] 36. Способ по пункту 34, где нейропатическая боль предусматривает нейропатию малых волокон.

[00554] 37. Способ по пункту 34, где нейропатическая боль предусматривает идиопатическую нейропатию малых волокон.

[00555] 38. Способ по пункту 34, где нейропатическая боль предусматривает диабетическую нейропатию.

[00556] 39. Способ по пункту 38, где диабетическая нейропатия предусматривает диабетическую периферическую нейропатию.

[00557] 40. Способ по пункту 32, где боль предусматривает скелетно-мышечную боль.

[00558] 41. Способ по пункту 40, где скелетно-мышечная боль предусматривает остеоартритическую боль.

[00559] 42. Способ по пункту 32, где боль предусматривает острую боль.

[00560] 43. Способ по пункту 42, где острая боль предусматривает острую послеоперационную боль.

[00561] 44. Способ по пункту 32, где боль предусматривает постхирургическую боль.

[00562] 45. Способ по пункту 44, где постхирургическая боль предусматривает боль после буннионэктомии.

[00563] 46. Способ по пункту 44, где постхирургическая боль предусматривает боль после абдоминопластики.

[00564] 47. Способ по пункту 44, где постхирургическая боль предусматривает боль после герниорафии.

[00565] 48. Способ по пункту 32, где боль предусматривает висцеральную боль.

[00566] 49. Способ по любому из пунктов 1-48, где субъект характеризовался показателем интенсивности боли на исходном уровне, составляющим по меньшей мере 4, согласно 11-балльной цифровой рейтинговой шкале оценки интенсивности боли до введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[00567] 50. Способ по любому из пунктов 1-48, где субъект характеризовался исходным уровнем боли, соответствующим умеренной или сильной боли, согласно словесной категориальной рейтинговой шкале до введения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[00568] 51. Способ по любому из пунктов 1-50, где способ включает введение субъекту соединения 1 в несолевой форме.

[00569] 52. Способ по любому из пунктов 1-51, где лечение субъекта осуществляют с помощью одного или более дополнительных терапевтических средств, вводимых параллельно с осуществлением лечения с помощью соединения или фармацевтически приемлемой соли, до или после него.

[00570] 53. Применение соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в любом из вышеуказанных способов в качестве лекарственного препарата.

[00571] 54. Твердая дисперсия, содержащая  
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль и  
по меньшей мере один полимер.

[00572] 55. Твердая дисперсия по пункту 54, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль и полимер совместно с растворителем высушивают распылением.

[00573] 56. Твердая дисперсия по любому из пунктов 54-55, где полимер выбран из сукцината гидроксипропилметилацетилцеллюлозы (HPMCAS), привитого сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля и любой их комбинации.

[00574] 57. Твердая дисперсия по любому из пунктов 54-56, где полимер представляет собой HPMCAS.

[00575] 58. Твердая дисперсия по любому из пунктов 54-57, где твердая дисперсия содержит

от приблизительно 20 вес. % до приблизительно 50 вес. % соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и

от приблизительно 50 вес. % до приблизительно 80 вес. % полимера.

[00576] 59. Твердая дисперсия по любому из пунктов 54-58, где твердая дисперсия содержит

приблизительно 25 вес. % соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и

приблизительно 75 вес. % полимера.

[00577] 60. Твердая дисперсия по любому из пунктов 54-59, где соединение 1 является по сути аморфным.

[00578] 61. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию по любому из пунктов 54-60.

[00579] 62. Фармацевтическая композиция по пункту 61, где фармацевтическая композиция представлена в виде таблетки.

[00580] 63. Фармацевтическая композиция по пункту 61 или 62, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более вспомогательных веществ, выбранных из по меньшей мере одного наполнителя, по меньшей мере одного разрыхлителя, по меньшей мере одного смазывающего средства и любой их комбинации.

[00581] 64. Фармацевтическая композиция по пункту 61 или 62, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один полимер, по меньшей мере один наполнитель, по меньшей мере одно смазывающее средство и по меньшей мере один разрыхлитель.

[00582] 65. Фармацевтическая композиция по пункту 63, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 72,5 вес. % наполнителя, приблизительно 4,5 вес. % разрыхлителя и приблизительно 3 вес. % смазывающего средства.

[00583] 66. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 63-65, где наполнитель выбран из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, маннита и любой их комбинации.

[00584] 67. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 63-66, где разрыхлитель выбран из кроскармеллозы натрия, кросповидона и любой их комбинации.

[00585] 68. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 63-67, где смазывающее средство выбрано из стеарилфумарата натрия, стеарата магния и любой их комбинации.

[00586] 69. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 63-68, где наполнитель предусматривает микрокристаллическую целлюлозу и моногидрат лактозы, где разрыхлитель предусматривает кроскармеллозу натрия, и где смазывающее средство предусматривает стеарилфумарат натрия.

[00587] 70. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 61-69, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[00588] 71. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 61-69, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мг соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[00589] 72. Способ по любому из пунктов 1-52, где введение субъекту соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли предусматривает введение фармацевтической композиции по любому из пунктов 61-71.

#### Синтез соединений по настоящему изобретению

[00590] Соединение 1 можно получать из известных материалов посредством способов, описанных в примерах, других аналогичных способов и других способов, известных специалисту в данной области. Как будет понятно специалисту в данной области, в описанных ниже способах может потребоваться защита функциональных групп промежуточных соединений подходящими защитными группами. Защитные группы могут быть присоединены или удалены в соответствии со стандартными методиками, которые хорошо известны специалистам в данной области. Применение защитных групп подробно описано в T.G.M. Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed. 2006).

#### ПРИМЕРЫ

##### Сокращения

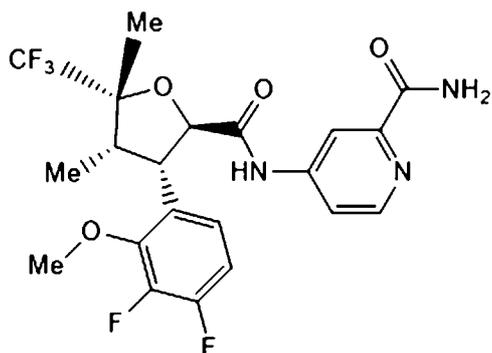
[00591] Если не указано иное или если контекст не требует иного, то следующие сокращения следует понимать как имеющие приведенные ниже значения.

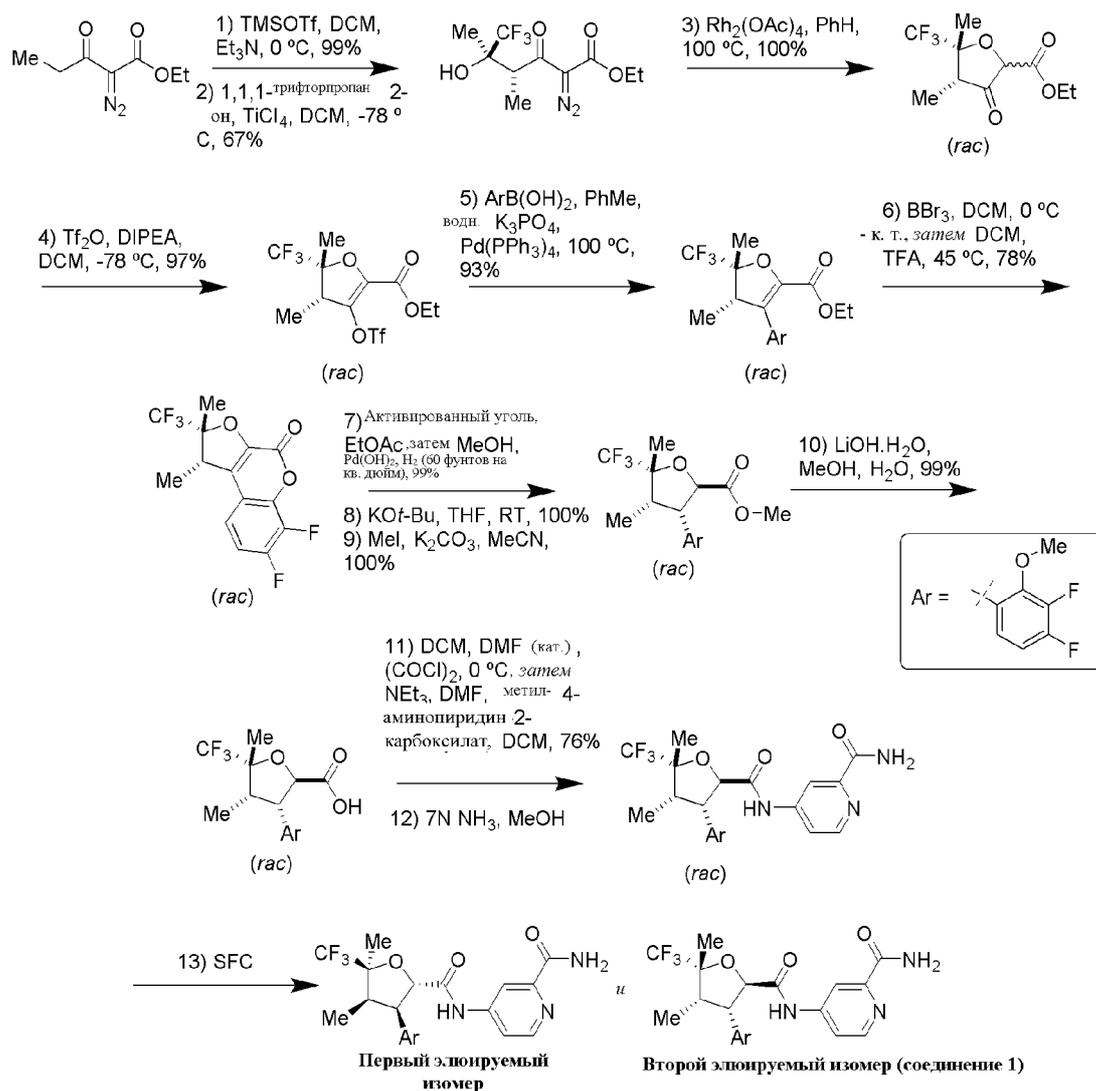
<b>Сокращение</b>	<b>Определение</b>
TPGS	Токоферол полиэтиленгликоль сукцинат
НВ/АРАР	Битартрат гидрокодона/ацетаминофен
NPRS	Цифровая рейтинговая шкала оценки интенсивности боли
VRS	Словесная категориальная рейтинговая шкала

qd	Один раз в сутки
tid	Три раза в сутки
q24h	Каждые 24 часа
q12h	Каждые 12 часов
q6h	Каждые 6 часов
n	Количество субъектов, соответствующих указанному критерию
n (%)	Количество субъектов, соответствующих указанному критерию (доля в процентах от общего количества субъектов в исследуемой группе, соответствующих этому критерию)
SPID24	Разница в интенсивности боли согласно NPRS относительно исходного уровня от 0 до 24 часов после первой дозы для данной группы исследования
SD	Стандартное отклонение
SE	Стандартная ошибка
CI	Доверительный интервал
SPID22	Разница в интенсивности боли согласно NPRS относительно исходного уровня от 2 до 24 часов после первой дозы для данной группы исследования
SPID48	Разница в интенсивности боли согласно NPRS относительно исходного уровня от 0 до 48 часов после первой дозы для данной группы исследования
C <sub>max</sub>	Максимальная наблюдаемая концентрация
AUC <sub>τ</sub>	Площадь под кривой за интервал дозирования (τ)
TEAE	Побочное явление, возникшее в результате лечения

### Пример 1

Получение (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксоамида (соединение 1)





## [00592] Стадия 1.

[00593] NEt<sub>3</sub> (7,7 мл, 55,2 ммоль) добавляли в раствор этил-2-диазо-3-оксопентаноата (6,69 г, 39,3 ммоль) в DCM (80 мл) с перемешиванием при 0 °C в атмосфере азота. Трифторметансульфонат триметилсилила (8,5 мл, 47,0 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. при 0 °C. Реакционную смесь разбавляли пентаном (100 мл), слои разделяли и органическую фазу промывали с помощью разбавленного водного бикарбоната натрия (100 мл) и солевого раствора (100 мл). Органический слой высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo* с получением этил-(Z)-2-диазо-3-триметилсилилокси-пент-3-еноата (9,4 г, 99%) в виде красного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 5,33 (q, J=7,0 Hz, 1H), 4,25 (q, J=7,1 Hz, 2H), 1,67 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3H), 0,22 (s, 9H) ppm.

## [00594] Стадия 2.

[00595] В раствор 1,1,1-трифторпропан-2-она (8 мл, 89,4 ммоль) в DCM (80 мл) с перемешиванием при -78 °C добавляли TiCl<sub>4</sub> (70 мл 1 М в DCM, 70,00 ммоль) с помощью канюли. В полученный раствор добавляли по каплям в течение 15 мин. раствор этил-(Z)-2-

диазо-3-триметилсилилоксипент-3-еноата (36,1 г 31,3% вес/вес, 46,6 ммоль) в 40 мл DCM. Через 100 мин. реакцию осторожно гасили с помощью воды, позволяя температуре медленно повышаться, а затем экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством флеш-хроматографии (330 г  $SiO_2$ , от 0 до 20% EtOAc в гептане) получали этил-2-диазо-6,6,6-трифтор-5-гидрокси-4,5-диметил-3-оксо-гексаноат (8,82 г, 67%), который хранили в виде раствора в толуоле.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,33 (q,  $J=7,1$  Hz, 2H), 4,14 (q,  $J=7,0$  Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 1,43 (q,  $J=1,2$  Hz, 3H), 1,35 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,31 (dq,  $J=7,0, 1,4$  Hz, 3H) ppm. ESI-MS  $m/z$  расщ.: 282,08273, обнаруженное: 283,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 281,0 ( $M-1$ )<sup>-</sup>.

[00596] Стадия 3.

[00597] Раствор тетраацетата диродия (245 мг, 0,55 ммоль) в бензоле (32 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин., затем медленно добавляли раствор этил-2-диазо-6,6,6-трифтор-5-гидрокси-4,5-диметил-3-оксо-гексаноата (10 г, 35,4 ммоль) в бензоле (13 мл) посредством капельной воронки при нагревании с обратным холодильником в течение 60 мин. Смесь затем концентрировали *in vacuo* с получением этил-*rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-диметил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (9,0 г, 100%) в виде остатка зеленого цвета, содержащего остаточный катализатор, и в виде смеси эпимеров в положении рядом со сложным эфиром. Данный материал применяли без дополнительной очистки.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,83-4,57 (m, 1H), 4,38-4,16 (m, 2H), 2,60 (dddd,  $J=9,3, 8,2, 5,6, 1,4$  Hz, 1H), 1,73-1,63 (m, 3H), 1,30 (t,  $J=7,1$  Hz, 3H), 1,24 (ddq,  $J=6,4, 4,1, 1,9$  Hz, 3H) ppm.

[00598] Стадия 4.

[00599] К перемешиваемому раствору этил-*rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-диметил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (48 г, 188,83 ммоль) в DCM (400 мл) с перемешиванием при  $-78^\circ C$  добавляли DIPEA (29,680 г, 40 мл, 229,64 ммоль). Раствор трифторметилсульфонил трифторметансульфоната (53,440 г, 32 мл, 189,41 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли в реакционную смесь при такой же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при  $0^\circ C$ , а затем гасили с помощью 100 мл насыщенного водного раствора  $NaHCO_3$ . Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (160 мл). Объединенные органические слои высушивали ( $MgSO_4$ ) и концентрировали *in vacuo* с получением этил-*rac*-(4*R*,5*R*)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (71 г, 97%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,38-4,32 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,37-1,33 (m, 6H) ppm.

[00600] Стадия 5.

[00601] В перемешиваемый раствор этил-*rac*-(4*R*,5*R*)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (26 г, 67,311 ммоль) в толуоле (130,00 мл) добавляли (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновую кислоту (14 г, 74,5 ммоль) с последующим добавлением  $K_3PO_4$  (100 мл 2 M, 200,00 ммоль) в

атмосфере аргона. Реакционную смесь дегазировали перед добавлением тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (4 г, 3,46 ммоль). После дальнейшей дегазации реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 10% EtOAc в гептане) получали этил-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-3H-фуран-5-карбоксилат (24,4 г, 93%) в виде диастереомерной смеси 6:1, при этом основным изомером, как полагают, является этил-*rac*-(4*R*,5*R*)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-3H-фуран-5-карбоксилат. Основной изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,88-6,79 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (q, J=7,4 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,06 (dd, J=5,4, 2,7 Hz, 3H) ppm. Второстепенный изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,88-6,79 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,88(s, 3H), 3,76-3,71(m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,4 Hz, 3H), 0,99 (dd, J=5,4, 2,7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* расщ.: 380,1047, обнаруженное: 381,02 (M+1)<sup>+</sup>.

[00602] Стадия 6.

[00603] В охлажденный льдом раствор этил-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-3H-фуран-5-карбоксилата (110 г, 243,0 ммоль) в DCM (360 мл) добавляли по каплям BBr<sub>3</sub> (370 мл 1 M, 370,0 ммоль). По завершении смесь гасили посредством добавления воды и водного раствора бикарбоната натрия, водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (430 мл) при температуре окружающей среды и добавляли TFA (40 мл, 519,2 ммоль), затем реакционную смесь нагревали до 45°C. По завершении смесь гасили посредством добавления водного раствора бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали с помощью DCM, высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo* с получением необходимого продукта в смеси диастереомеров 5:1. Перекристаллизацию проводили путем солюбилизации неочищенного вещества в наименьшем возможном количестве DCM и добавления слоя гептана поверх данного раствора (диффузия жидкость-жидкость). Через около 1 час получали 56,5 г (д. с. 97:3 син:анти) в результате первой и второй кристаллизации, и получали дополнительные 4,6 г (д. с. 96:4 син:анти) в результате третьей кристаллизации. Партии с первой по третью объединяли с получением 6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1H-фуоро[2,3-*c*]хромен-4-она (61 г, 78%), при этом основным изомером, как полагают, является *rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1H-фуоро[2,3-*c*]хромен-4-он. ESI-MS *масса/заряд* расщ.: 320,04718, обнаруженное: 321,5 (M+1)<sup>+</sup>; 319,6 (M-1)<sup>-</sup>.

[00604] Стадия 7.

[00605] В EtOAc (400 мл) растворяли *rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1H-фуоро[2,3-*c*]хромен-4-он (30 г, 93,69 ммоль) и перешивали с активированным углем (6 г, 499,6 ммоль) (0,2 г/г субстрата) при температуре окружающей среды в течение 4 часов и 30 минут. Смесь фильтровали через слой целита с промыванием

с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением белого твердого вещества. Белое твердое вещество суспендировали в MeOH (600 мл) и добавляли в суспензию Pd(OH)<sub>2</sub> (13,62 г 20% вес/вес, 19,40 ммоль) в MeOH (150 мл) в сосуде Парра емкостью 2,25 л. Полученную смесь встряхивали в гидрогенаторе Парра под давлением водорода 60 фунтов на кв. дюйм в течение ночи. Суспензию фильтровали через целит в атмосфере азота, ополаскивали с помощью MeOH и затем с помощью EtOAc и полученный фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением метил-*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (32,75 г, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,05 (ddq, J=9,4, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J=10,0, 9,0, 7,6 Hz, 1H), 5,01 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J=8,4, 6,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,01-2,86 (m, 1H), 1,50 (q, J=1,2 Hz, 3H), 0,89 (dq, J=7,6, 1,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* расщ.: 354,08905, обнаруженное: 353,3 (M-1)<sup>+</sup>.

[00606] Стадия 8.

[00607] Раствор метил-*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-гидрокси-фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (60,8 г, 171,6 ммоль) в THF (620 мл) охлаждали до 1°C и в течение 10 мин. добавляли *трет*-бутоксид калия (65,0472 г, 579,7 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 5 мин. и затем смесь слегка нагревали. Когда температура достигала 13°C, реакционную смесь снова охлаждали на ледяной бане перед добавлением 2 М HCl (365 мл, до pH 1), поддерживая внутреннюю температуру ниже 15°C. Добавляли воду (300 мл), слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (110 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (300 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (58,22 г, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,00 (ddd, J=8,4, 5,6, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (ddd, J=10,1, 8,8, 7,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J=10,5, 7,6 Hz, 1H), 2,83 (p, J=7,5 Hz, 1H), 1,59 (q, J=1,2 Hz, 3H), 0,76 (dq, J=7,2, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* расщ.: 340,0734, обнаруженное: 339,0 (M-1)<sup>+</sup>.

[00608] Стадия 9.

[00609] В раствор *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (58,39 г, 171,6 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (82,6 г, 597,7 ммоль) и MeI (37 мл, 594,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C (внутренняя температура достигала 61°C) в течение 5 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с помощью DCM (350 мл). Смесь фильтровали, промывая осадок на фильтре дополнительным количеством DCM (350 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением метил-*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (64,7 г, 100%) в виде оранжевого масла, содержащего некоторое количество остаточного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Данный материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.91

(ddd,  $J=7,6, 5,7, 1,9$  Hz, 1H), 6,85 (td,  $J=9,1, 7,2$  Hz, 1H), 4,91 (d,  $J=10,2$  Hz, 1H), 4,13 (dd,  $J=10,2, 8,0$  Hz, 1H), 4,00 (d,  $J=2,7$  Hz, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,72 (p,  $J=7,7$  Hz, 1H), 1,62 (q,  $J=1,2$  Hz, 3H), 0,76 (dq,  $J=7,5, 2,4$  Hz, 3H) ppm.

[00610] **Стадия 10.**

[00611] Метил-*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (63,2 г, 171,6 ммоль) растворяли в MeOH (500 мл) и воде (300 мл). Добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (14,8882 г, 354,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Удаляли MeOH *in vacuo* и смесь разбавляли в МТВЕ (320 мл). Добавляли 2 М HCl (440 мл) с достижением pH 1, слои разделяли и водный слой экстрагировали дважды с помощью МТВЕ (100 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (60,3 г, 99%) в виде оранжевого масла. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,96 (s, 1H), 7,40-6,82 (m, 2H), 4,96 (dd,  $J=15,5, 10,5$  Hz, 1H), 4,08 (dd,  $J=10,4, 7,6$  Hz, 1H), 3,93 (d,  $J=2,2$  Hz, 3H), 2,67 (p,  $J=7,7$  Hz, 1H), 1,59-1,49 (m, 3H), 0,77-0,63 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* расщ.: 354,08905, обнаруженное: 353,1 (M-1).

[00612] **Стадия 11.**

[00613] В раствор *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (158,6 г, 447,7 ммоль) и DMF (135 мкл, 1,74 ммоль) в DCM (1,5 л) с перемешиванием при 0°C в атмосфере азота добавляли хлорид оксалила (79 мл, 905,6 ммоль) посредством делительной воронки в течение 30 мин. В середине процесса добавления ледяную баню удаляли и обеспечивали нагревание смеси до температуры окружающей среды в течение оставшегося времени добавления. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение дополнительного 1 часа, затем выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (700 мл) и добавляли посредством делительной воронки в раствор метил-4-аминопиридин-2-карбоксилата (81,5 г, 535,7 ммоль), DMF (135 мкл, 1,744 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (95 мл, 681,6 ммоль) в DCM (780 мл) с перемешиванием при -10°C. Скорость добавления контролировали так, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 5°C (~15 мин.). После добавления смесь разбавляли водой (600 мл), слои разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Твердое вещество образовалось на границе раздела слоев, и его собирали путем фильтрования с получением отфильтрованного необходимого продукта (43,2 г). Фильтрат дополнительно промывали водой (600 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток суспендировали в MeOH (360 мл) и быстро перемешивали в течение 20 мин. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью MeOH и высушивали под вакуумом в течение 30 мин. Данный материал объединяли с ранее полученным продуктом с получением метил-*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (166,2 г, 76%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,74 (s, 1H), 8,57 (d,  $J=5,4$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H),

7,85 (dd, J=5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (qd, J=9,2, 6,3 Hz, 2H), 5,11 (d, J=10,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, J=10,2, 7,7 Hz, 1H), 3,95 (d, J=2,0 Hz, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,77 (p, J=7,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,81-0,65 (m, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд* рассчит.: 488,13705, обнаруженное: 489,6 (M+1)<sup>+</sup>; 487,6 (M-1)<sup>-</sup>.

[00614] **Стадия 12.**

[00615] Метанольный аммиак (3 л 7 М, 21,00 моль) добавляли в метил-*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (166 г, 339,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (173 г) в виде грязно-белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS *масса/заряд* рассчит.: 473,1374, обнаруженное: 474,6 (M+1)<sup>+</sup>; 472,6 (M-1)<sup>-</sup>.

[00616] **Стадия 13.**

[00617] *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-Дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (670 мг, 1,415 ммоль) очищали посредством хиральной SFC (с применением колонки (R'R) Whelk O-1, размер частиц 3-5 мкм, 5,0 см x 3,0 мм от Regis Technologies с растворителем А: жидкий CO<sub>2</sub> [58-60 бар/40°C; растворитель В: метанол степени чистоты для HPLC с 20 mM NH<sub>3</sub> на устройстве UPC2-SFC от Waters Corp.) с получением приведенного ниже.

[00618] **Первый элюируемый изомер:** (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**6**, 198 мг): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,52 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J=8,2, 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J=9,9, 8,9, 7,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,37 (dd, J=10,4, 8,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J=2,2 Hz, 3H), 2,84 (p, J=7,6 Hz, 1H), 1,70 (d, J=1,1 Hz, 3H), 0,86 (dq, J=7,4, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *масса/заряд* рассчит.: 473,1374, обнаруженное: 474,6 (M+1)<sup>+</sup>; 472,7 (M-1)<sup>-</sup>.

[00619] **Второй элюируемый изомер:** (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**соединение 1**, 195 мг): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,39 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J=8,2, 5,7, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J=9,9, 8,8, 7,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,23 (dd, J=10,4, 7,9 Hz, 1H), 3,89 (d, J=2,2 Hz, 3H), 2,70 (p, J=7,6 Hz, 1H), 1,56 (d, J=1,1 Hz, 3H), 0,72 (dq, J=7,6, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* рассчит.: 473,1374, обнаруженное: 474,6 (M+1)<sup>+</sup>; 472,8 (M-1)<sup>-</sup>.

[00620] Абсолютную стереохимию первого и второго элюируемых изомеров определяли с помощью монокристаллической рентгеновской кристаллографии соединения 1.

[00621] *Соединение 1 - Твердая форма А*

[00622] С помощью кристаллизации соединения **1** в метаноле при 60°C получали кристаллическую форму соединения **1**, которая упоминается в данном документе как форма А. Форму А характеризовали с помощью анализов, представляющих собой XRPD, TGA и DSC.

[00623] XRPD-дифрактограмма формы А показана на фигуре 1, и соответствующие данные сведены в показанной ниже таблице.

Угол ( $^{\circ} 2\theta \pm 0,2$ )	Отн. интенсивность (%)
7,3	19,9
9,9	28,3
13,9	100,0
15,7	20,1
19,0	50,4
20,1	31,8
20,3	19,3
25,4	14,7

[00624] TGA-термограмма формы А показана на фигуре 2, и на ней видна незначительная потеря веса от температуры окружающей среды до термического разложения.

[00625] DSC-термограмма формы А показана на фигуре 3, и на ней видно начало плавления при 186°C с пиком при 187°C.

[00626] *Соединение 1 - Твердая форма В*

[00627] Соединение **1** растворяли в этилацетате (6 объемов) при 68°C. Смесь охлаждали до 50°C в течение 1 часа и в течение 5 часов добавляли *n*-гептан (6 объемов). Смесь затем охлаждали до 20°C в течение дополнительных 5 часов и выдерживали в течение ночи. Полученный материал, представляющий собой твердое вещество, промывали с помощью гептана (3 объема) и высушивали с получением кристаллической формы соединения **1**, которая упоминается в данном документе как форма В. Форму В характеризовали с помощью анализов, представляющих собой XRPD, твердотельный ЯМР ( $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$ ), TGA, DSC, IR и монокристаллический рентгеноструктурный анализ.

[00628] XRPD-дифрактограмма формы В показана на фигуре 4, и соответствующие данные сведены в приведенной ниже таблице.

Угол ( $^{\circ} 2\theta \pm 0,2$ )	Отн. интенсивность (%)
7,6	11,3
9,2	10,5
12,0	10,0
12,8	36,7
14,1	59,3
15,1	24,0

<b>Угол (<math>^{\circ} 2\theta \pm 0,2</math>)</b>	<b>Отн. интенсивность (%)</b>
15,2	39,4
16,2	23,9
16,9	31,9
17,6	15,1
18,4	63,1
18,5	100,0
18,7	51,7
19,3	64,2
20,3	64,6
21,7	11,6
22,0	29,3
22,2	29,7
22,9	15,1
23,6	27,3
24,0	10,9
24,2	16,8
25,2	30,0
26,9	15,6
27,0	10,7
27,4	17,0
28,6	10,8
28,9	20,9

[00629] Спектр твердотельного ЯМР  $^{13}\text{C}$  формы В показан на фигуре 5, и соответствующие данные сведены в приведенной ниже таблице.

<b>Химический сдвиг [ppm]</b>	<b>Отн. интенсивность (%)</b>
172,5	23,1
172,1	29,4
168,5	18,8
168,3	17,8
168,0	20,1
151,5	36,8
148,3	100,0
147,8	35,0
127,7	83,3
122,7	70,4
116,6	53,1
115,1	44,5
110,6	51,6

Химический сдвиг [ppm]	Отн. интенсивность (%)
86,5	13,0
80,2	60,4
63,2	42,3
44,3	99,1
23,0	51,8
13,1	51,7

[00630] Спектр твердотельного ЯМР  $^{19}\text{F}$  формы В показан на фигуре 6, и соответствующие данные сведены в приведенной ниже таблице.

Химический сдвиг [ppm]	Отн. интенсивность
-137,1	12,5
-152,8	5,8

[00631] TGA-термограмма формы В показана на фигуре 7, и на ней видна незначительная потеря веса от температуры окружающей среды до термического разложения.

[00632] DSC-термограмма формы В показана на фигуре 8, и на ней видно начало плавления при  $182^\circ\text{C}$  с пиком при  $183^\circ\text{C}$ .

[00633] IR-спектр формы В показан на фигуре 9, и он предусматривает пики при  $3501$ ,  $3356$ ,  $1684$ ,  $1565$ ,  $1505$  и  $1122\text{ см}^{-1}$ .

[00634] Кристаллы, характеризующиеся формой В, выращивали для монокристаллического рентгеновского анализа путем растворения 1 мг материала, представляющего собой соединение 1, в 500 мкл этанола, которому обеспечивали медленное испарение в течение нескольких дней. График теплового эллипсоида с вероятностью 50% показан на фигуре 10, а параметры элементарной ячейки указаны в приведенной ниже таблице.

Кристаллическая система	Орторомбический
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a (Å)	7,3929(2)
b (Å)	14,5827(4)
c (Å)	18,9312(6)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	2040,94(10)
Z	4
Температура	100K

Пример 2Анализ с E-VIPR для обнаружения и измерения свойств ингибирования Nav

[00635] Натриевые ионные каналы представляют собой потенциал-зависимые белки, которые могут быть активированы путем индуцирования изменения напряжения на мембране с помощью применения электрических полей. Устройство электростимуляции и способы его применения, называемые E-VIPR, описаны в международной публикации № WO 2002/008748 A3 и С.-J. Huang et al. *Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential*, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006), оба из которых в полном объеме включены с помощью ссылки. Устройство включает в себя манипулятор микротитровального планшета, оптическую систему для возбуждения красителя кумарина при одновременной регистрации выбросов кумарина и оксонола, генератор формы сигналов, усилитель, управляемый током или напряжением, и пары параллельных электродов, которые вставляют в лунки аналитического планшета. Под интегрированным компьютерным управлением данное устройство передает запрограммированные пользователем протоколы электростимуляции клеткам в лунках микротитровального планшета.

[00636] За 16-20 часов до проведения анализа на E-VIPR клетки НЕК, экспрессирующие укороченную форму человеческого Nav 1,8 с полной канальной активностью, высевали в микротитровальные 384-луночные планшеты, предварительно покрытые матригелем, с плотностью 25000 клеток на лунку. Добавляли 2,5-5% вируса KIR2.1 *VacMat* к конечной клеточной суспензии перед высеванием на планшеты для клеток. Клетки НЕК выращивали в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM), дополненной 10% FBS (фетальная бычья сыворотка, квалифицированная; Sigma № F4135), 1% NEAA (незаменимые аминокислоты, Gibco № 11140), 1% HEPES (Gibco № 15630), 1% пен.-стреп. (смесь пенициллина и стрептомицина; Gibco № 15140) и 5 мкг/мл бластицидина (Gibco № R210-01). Клетки размножали в культуральных колбах с вентилируемой крышкой при влажности 90-95% и 5% CO<sub>2</sub>.

[00637] Реагенты и исходные растворы:

[00638] 100 мг/мл Pluronic F-127 (Sigma № P2443) в сухом DMSO.

[00639] Планшеты для соединений: 384-луночный полипропиленовый с круглым дном № 3656 от Corning.

[00640] Планшеты для клеток: 384-луночные планшеты, обработанные тканевой культурой (Greiner № 781091-2B).

[00641] 2,5-5% вируса KIR 2.1 *VacMat* (собственного производства), полученного, как описано в разделе 3.3 у J.A. Fornwald et al., *Gene Expression in Mammalian Cells using BacMam, a Modified Baculovirus System*, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016), полное содержание которого включено с помощью ссылки. Применяемая концентрация может зависеть от титра вируса в каждой партии.

[00642] 5 mM DiSBAC<sub>6</sub>(3), чувствительный к напряжению акцептор оксонола (номер CAS 169211-44-3; 5-[3-(1,3-дигексилгексагидро-4,6-диоксо-2-тиоксо-5-пиримидинил)-2-

пропен-1-илиден]-1,3-дигексилдигидро-2-тиоксо-4,6(1H,5H)-пиримидиндион) в сухом DMSO. Получение DiSBAC<sub>6</sub>(3) аналогично получению DiSBAC<sub>4</sub>(3), которое описанно в *Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells*, Gonzalez, J.E. and Tsien, R.Y. (1995) *Biophys. J.* 69, 1272-1280.

[00643] 5 мМ CC2-DMPE, коммерчески доступный мембраносвязанный донор кумаринового фосфолипида FRET (номер по каталогу ThermoFisher Scientific K1017, номер CAS 393782-57-5; тетрадекановая кислота, сложный эфир 1,1'-[(1R)-1-[8-(6-хлор-7-гидрокси-2-оксо-2H-1-бензопиран-3-ил)-3-гидрокси-3-оксидо-8-оксо-2,4-диокса-7-аза-3-фосфоокт-1-ил]-1,2-этандинил]) получали в сухом DMSO. См. также, *Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer*, Gonzalez, J.E. and Tsien, R.Y. (1997) *Chem. Biol.* 4, 269-277.

[00644] Соединение для подавления фона при анализе напряжения (VABSC-1) получают в H<sub>2</sub>O (89-363 мМ, диапазон, используемый для поддержания растворимости).

[00645] Сыворотка человека (HS, Millipore № S1P1-01KL или Sigma SLBR5469V и SLBR5470V в виде смеси 50%/50%, для конечной концентрации 25% в анализе).

[00646] Bath 1 буфер:

хлорид натрия, 160 мМ (9,35 г/л), хлорид калия, 4,5 мМ (0,335 г/л), глюкоза, 10 мМ (1,8 г/л), хлорид магния (безводный), 1 мМ (0,095 г/л), хлорид кальция, 2 мМ (0,222 г/л), HEPES, 10 мМ (2,38 г/л) в воде.

[00647] Na/TMA Cl Bath 1 буфер:

хлорид натрия, 96 мМ (5,61 г/л), хлорид калия, 4,5 мМ (0,335 г/л), тетраметиламмония (ТМА)-Cl, 64 мМ (7,01 г/л), глюкоза, 10 мМ (1,8 г/л), хлорид магния (безводный), 1 мМ (0,095 г/л), хлорид кальция, 2 мМ (0,222 г/л), HEPES, 10 мМ (2,38 г/л) в воде.

[00648] Раствор гексилового красителя (2-кратная концентрация):

Bath 1 буфер, содержащий 0,5% β-циклодекстрина (свежий перед каждым использованием, Sigma № C4767), 8 мкМ CC2-DMPE и 2 мкМ DiSBAC<sub>6</sub>(3). Раствор получали путем добавления 10% исходного Pluronic F127, равного совокупным объемам CC2-DMPE и DiSBAC<sub>6</sub>(3). Порядок получения предусматривал сначала смешивание Pluronic и CC2-DMPE, затем добавление DiSBAC<sub>6</sub>(3), затем при встряхивании добавление Bath1/β-циклодекстрина.

[00649] Буфер для загрузки соединений (2-кратная концентрация): Na/TMA Cl Bath 1 буфер, содержащий HS (не включен в эксперименты, проводимые в отсутствие сыворотки человека (HS)) 50%, VABSC-1, 1 мМ, BSA 0,2 мг/мл (в Bath-1), KCl, 9 мМ, DMSO 0,625%.

[00650] Протокол анализа (7 ключевых стадий)

[00651] 1) Для достижения конечной концентрации в каждой лунке 375 нл каждого соединения предварительно наносили (в чистом DMSO) на полипропиленовые планшеты для соединений при увеличении в 240x необходимой конечной концентрации из промежуточной исходной концентрации 0,075 мМ, при 11-точечном ответе на дозу, 3-кратное разведение, в результате чего максимальная доза достигает конечной концентрации

300 нМ в планшете для клеток. Контрольную среду-носитель (чистый DMSO) и положительный контроль (установленный ингибитор Nav1.8, конечная концентрация 25 мкМ в анализе в DMSO) добавляли вручную к крайним колонкам каждого планшета соответственно. Планшет с соединением заполняли 45 мкл на лунку буфера для загрузки соединения, что приводило к 240-кратному разбавлению соединения после переноса соединения в планшет для клеток в соотношении 1:1 (см. стадию 6). Конечная концентрация DMSO для всех лунок в анализе составляла 0,625% (0,75% DMSO добавляли к буферу для загрузки соединений для конечной концентрации DMSO 0,625%). Данный протокол анализа разведения был скорректирован, чтобы обеспечить возможность тестирования более высокого диапазона доз в присутствии HS или в случае изменения конечного объема анализа.

[00652] 2) Получали раствор гексилового красителя.

[00653] 3) Получали планшеты для клеток. В день анализа среду аспирировали и клетки трижды промывали 80 мкл Bath-1 буфера, сохраняя остаточный объем 25 мкл в каждой лунке.

[00654] 4) 25 мкл на лунку раствора гексилового красителя распределяли по планшетам для клеток. Клетки инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре или условиях окружающей среды в темноте.

[00655] 5) 45 мкл на лунку буфера для загрузки соединений распределяли по планшетам для соединений.

[00656] 6) Планшеты для клеток промывали три раза по 80 мкл Bath-1 буфера на лунку, оставляя 25 мкл остаточного объема. Затем по 25 мкл на лунку из планшета для соединений переносили в каждый планшет для клеток. Смесь инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре/условиях окружающей среды.

[00657] 7) Планшет для клеток, содержащий соединение, считывали на E-VIPR с применением усилителя, управляемого током, для доставки импульсов волны стимуляции с использованием симметричной двухфазной формы сигнала. Запрограммированные пользователем протоколы электрического стимула составляли 1,25-4 А и импульсы шириной 4 миллисекунды (в зависимости от состава электрода) подавали при частоте 10 Гц в течение 10 секунд. Запись перед стимулом выполняли для каждой лунки в течение 0,5 секунды с получением базовой линии нестимулированной интенсивности. За формой стимулирующего сигнала следовала запись после стимуляции в течение 0,5 секунды для проверки релаксации до состояния покоя. Все ответы E-VIPR измеряли при частоте сбора данных 200 Гц.

[00658] Анализ данных

[00659] Данные анализировали и представляли как нормализованные отношения значений интенсивности излучения, измеренных в каналах при 460 нм и 580 нм. Ответ как функцию времени представляли в виде отношений, полученных по следующей формуле:

$$R(t) = \frac{\text{(интенсивность}_{460 \text{ нм}})}{\text{-----}}$$

(интенсивность 580 нм)

[00660] Данные были дополнительно сокращены (т. е. нормализованы) путем расчета начального ( $R_i$ ) и конечного ( $R_f$ ) соотношений. Это были средние значения соотношения в течение части или всего периода перед стимуляцией и в точках отбора проб в течение периода стимуляции. Затем рассчитывали коэффициент флуоресценции ( $R_f/R_i$ ) и записывали его как функцию времени.

[00661] Контрольные ответы были получены путем проведения анализов в присутствии положительного контроля и в отсутствие фармакологических средств (отрицательный контроль со средой-носителем DMSO). Ответы на отрицательный ( $N$ ) и положительный ( $P$ ) контроли рассчитывали, как указано выше. % активности  $A$  соединения-антагониста затем определяли как:

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

где  $X$  представляет собой соотношение ответа тестируемого соединения (т. е. максимальная амплитуда соотношения ответа или количество пиков потенциала действия в начале серии импульсов в присутствии тестируемого соединения). С помощью данного протокола анализа строили кривую зависимости от дозы и определили значение  $IC_{50} < 0,01$  мкМ для соединения **1** по настоящему изобретению.

### Пример 3

#### Способ получения таблеток из SDD

[00662] **Стадия 1. Получение соединения 1 в виде высушенной распылением дисперсии (SDD)**

[00663] Приблизительно 2466,7 г дихлорметана и приблизительно 2466,7 г метанола объединяли в стеклянном сосуде. К полученной смеси добавляли приблизительно 100 г соединения **1** при комнатной температуре. После полного растворения соединения **1** к смеси добавляли приблизительно 300 г НРМСАС при комнатной температуре. После полного растворения НРМСАС полученную смесь высушивали распылением с использованием распылительной сушилки MicraSpray (MS-35) с двухжидкостным соплом диаметром 0,8 мм, прокладкой диаметром 3 мм, воздушной крышкой диаметром 2,6 мм, встроенным РТФЕ-фильтром размером 150 меш и контейнером для сбора, прикрепленным к циклическому и обратному фильтрам. Параметры способа с применением распылительной сушилки MS-35 сведены в приведенной ниже таблице.

#### Параметры способа с применением распылительной сушилки

Параметр	Целевое значение	(+ / -) Диапазон
Температура на выходе (°C)	48,0	45,0-51,0
Поток технологического газа (кг/ч.)	35,0	33-37

Поток газа через сопло (кг/ч.)	4,5	4,2-4,8
Скорость подачи раствора (кг/ч.)		
Скорость подачи раствора (г/мин.)	30,0	27-33
Расчетное время распыления (ч.)	3,0	

[00664] Чтобы начать распылительное высушивание, MS-35 предварительно нагревали, и когда целевая температура на выходе составляла 48°C, распыляли равновесный раствор до тех пор, пока все параметры не становились стабильными и не находились в целевом диапазоне. Как только все параметры стабилизировались и оказались в пределах целевого диапазона, распылительная сушилка MS-35 начала распыление раствора, содержащего соединение 1 и полимер. Параметры процесса могут регулироваться во время работы, чтобы поддерживать их в рабочем диапазоне.

[00665] Влажную SDD переносили в лотки соответствующего размера. Каждый лоток был заполнен на глубину приблизительно 1 дюйм порошком и помещен в вакуумную печь при 40°C с продувкой азотом. Через 12-72 часа образцы извлекали из лотков для проверки уровня остаточного растворителя. Как только уровни растворителя становились ниже норм (дихлорметан (<600 ppm) и метанол (<3000 ppm)) весь порошок из лотков объединяли.

[00666] SDD переносили во вторичную сушильную камеру для дальнейшего высушивания. По завершении высушивания проводили порошковый рентгеноструктурный анализ (XRPD) при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы PANalytical Empyrean, оснащенной герметичным трубчатый источником и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, штат Массачусетс, США). Генератор рентгеновских лучей работал при напряжении 45 кВ и токе 40 мА с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в держатель образцов с обратной загрузкой и загружали в прибор. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40° 2θ с размером шага, составляющим 0,0131°, и 48,195 с на стадию. Полученная XRPD-дифрактограмма показана на фигуре 11.

[00667] Композиция SDD представлена в таблице 1.

Таблица 1. Композиция соединения 1 в виде высушенной распылением дисперсии

Компонент	Содержание (% вес/вес)
Соединение 1	25,0
Гидроксипропилметилцеллюлозы ацетата сукцинат	75,0
<b>Всего</b>	<b>100,0</b>

[00668] *Стадия 2. Получение таблетки, содержащей соединение 1 в виде SDD*

[00669] Каждое из соединения 1 в виде SDD со стадии 1, микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы и кроскармеллозы натрия пропускали через сито с размером ячеек 20 меш и объединяли в блендере Bohle объемом 10 л. Смесь перемешивали

в течение приблизительно 2,5 минуты при 32 об./мин. Стеарилфумарат натрия пропускали через сито с размером ячеек 60 меш, добавляли к перемешанной смеси и далее перемешивали в течение приблизительно 1,5 минуты при 32 об./мин.

[00670] Полученную смешанную смесь подвергали сухой грануляции с использованием валкового пресса GERTEIS® и поточной мельницы. Полученные размолотые гранулы добавляли в блендер Bohle емкостью 5 л вместе с микрокристаллической целлюлозой и кроскармеллозой натрия, которую пропускали через сито с размером ячеек 20 меш. Полученную смесь перемешивали в течение 8,5 минуты при 32 об./мин. После смешивания к перемешанной смеси добавляли стеарилфумарат натрия, который пропускали через сито с размером ячеек 60 меш и перемешивали в течение дополнительных 2 минут при 32 об./мин. Параметры способа для валкового пресса и поточной мельницы приведены в таблице 2.

**Таблица 2. Параметры способа**

Параметр	Целевое значение	(+ / -) Диапазон
Межвалковый зазор (мм)	2,0	1,0-3,0
Давление валка (кН/см)	9	6-12
Скорость вращения (об./мин.)	2	1,5-2,5
Контроль зазора	Включен	
Скорость мешалки (об./мин.)	15	
Скорость грануляции по/против часовой стрелки (об./мин.)	80/80	60-100/60-100
Колебания (по/против часовой стрелки) (градусы)	330-360	320-340/350-370
PID «Р-значение»	3	Н. д.
PID «I-значение»	3000	2000-7000
PID «D-значение»	0	Н. д.
Регулирование вращающего момента	Отключено	
Соотношение трамбовка/подача (%)	165	110-500
Фактор подачи	0,3	0,1-0,9
Тип валка	Гладкий/гладкий	
Размер ячеек сита (мм)	1,00	
Тип ротора	Карманный ротор	

[00671] Полученную смесь затем прессовали в таблетки с использованием таблеточного пресса PICCOLA® с получением таблетки, каждая из которых содержала 10 мг соединения 1. Пресс имел стандартную круглую вогнутую оснастку диаметром 8 мм и

лопастной питатель. Скорость башни была установлена на 30 об./мин., а скорость лопастей установлена на 25 об./мин. Целевые значения веса и твердости таблеток приведены в таблице 3.

**Таблица 3**

	<b>Вес (мг)</b>	<b>Твердость (кПа)</b>
Целевое значение	200	8,00
Допустимые пределы	180-220	6,0-10,0

[00672] Полученные таблетки анализировали с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) и твердотельного ядерного магнитного резонанса (ssNMR) после измельчения в однородный порошок. XRPD-анализ проводили при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы PANalytical Empyrean, оснащенной герметичным трубчатый источником и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, штат Массачусетс, США). Рентгеновский излучатель работал при напряжении, составляющем 45 кВ, и силе тока, составляющей 40 мА, с медным излучением (1,54060 Å). Образец порошка помещали в держатель образцов с обратной загрузкой и загружали в прибор. Образец сканировали в диапазоне от приблизительно 3° до приблизительно 40°2θ с размером шага, составляющим 0,0131° и 48,195 с на шаг, и сканировали в диапазоне от приблизительно 14° до приблизительно 16°2θ с размером шага, составляющим 0,0131° и 1497,870 с на шаг. Полученная XRPD-дифрактограмма показана на фигурах 12А и 12В.

[00673] Твердотельный ЯМР-анализ проводили на широкополосном спектрометре Bruker-Biospin 400 МГц, оснащенном зондом HFX Bruker-Biospin 4 мм. Образцы помещали в роторы ZrO<sub>2</sub> диаметром 4 мм и вращали при условии магического угла (MAS) со скоростью вращения, выставленной, как правило, на 12,5 кГц. Время релаксации протонов измеряли с применением эксперимента <sup>1</sup>H MAS T<sub>1</sub> по восстановлению показателя соотношения релаксации с целью настроить необходимое ожидание восстановления <sup>13</sup>C в эксперименте MAS с кросс-поляризацией (CP). Время релаксации фтора измеряли с применением эксперимента <sup>19</sup>F MAS T<sub>1</sub> по восстановлению показателя соотношения релаксации с целью настроить необходимое ожидание восстановления <sup>19</sup>F в эксперименте MAS. Время контакта CP углерода в эксперименте CPMAS выставляли на 2 мс. Использовали импульс протона CP с линейным изменением амплитуды (от 50% до 100%). Соответствие углерода условию Хартманна-Хана оптимизировали на внешнем эталонном образце (глицин). Как спектры углерода, так и спектры фтора записывали с помощью развязки по протонам с применением последовательности развязки TRPM15 с напряженностью поля, составляющей примерно 100 кГц. Полученные спектры ЯМР фтора и углерода изображены на рисунках 13А и 13В соответственно, а перечни пиков приведены в таблицах 4 и 5.

**Таблица 4. Перечень пиков <sup>19</sup>F при MAS**

№ пика	$\delta$ [ppm]	Интенсивность
1	-40,1	1,51E0
2	-73,2	1,23E1
3	-105,9	4,26E0
4	-121,8	3,33E0
5	-137,9	4,80E0
6	-155,6	6,33E0
7	-171,1	8,30E0
8	-220,6	1,49E0

Таблица 5. Перечень пиков  $^{13}\text{C}$  при CP MAS

№ пика	$\delta$ [ppm]	Интенсивность
1	170,6	8,85E0
2	151,5	4,48E0
3	125,2	3,23E0
4	92,6	3,24E0
5	89,2	2,87E1
6	84,3	2,33E1
7	75,1	9,99E1
8	72,7	9,87E1
9	65,3	3,92E1
10	61,7	3,37E1
11	44,5	3,52E0
12	33,2	1,92E1
13	31,0	4,74E0
14	27,4	4,85E0
15	20,7	1,11E1

Таблица 6. Композиции таблетки, 10 мг

Компонент	Содержание (% вес/вес)	Количество на таблетку (мг)
Соединение 1 в виде SDD	20,00	40,00
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)*	25,0	95,00
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH200)**	22,5	

Моногидрат лактозы	25,00	50,00
Кроскармеллоза натрия	4,50	9,00
Стеарилфумарат натрия	3,00	6,00
<b>Всего</b>	<b>100,0</b>	<b>200,0</b>

\*Avicel PH101 имеет размер частиц, составляющий приблизительно 50 микрон.

\*\*Avicel PH200 имеет размер частиц, составляющий приблизительно 180 микрон.

Пример 3А

SDD (25% DL), таблетки

**Таблица 7. Композиции таблеток, 10 мг, 20 мг и 50 мг**

	<b>Компонент</b>	<b>Вес. % таблетки с покрытием</b>	<b>мг/ таблетка 10 мг</b>	<b>мг/ таблетка 20 мг</b>	<b>мг/ таблетка 50 мг</b>
<b>Внутри- гранулярная смесь</b>	Соединение 1 в виде SDD	48,54	40,0	80,0	200,0
	Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH101)	22,57	18,6	37,2	93,0
	Кроскармеллоза натрия	1,46	1,2	2,4	6,0
	Стеарат магния	0,24	0,2	0,4	1,0
<b>Внеграну- лярная смесь</b>	Микрокристаллическая целлюлоза (Acivel PH102)	22,09	18,2	36,4	91,0
	Кроскармеллоза натрия	1,46	1,2	2,4	6,0
	Стеарат магния	0,73	0,6	1,2	3,0
	Опадру синий	2,91	2,4	4,8	12,0
	Ядро таблетки, всего		80,0	160,0	400,0
	Конечная таблетка, всего	100,00	82,4	164,8	412,0

**Таблица 8. Композиции таблеток, 10 мг и 50 мг**

Компонент	Вес. % конечной смеси	мг/таблетка	
		10 мг	50 мг
Соединение 1 в виде SDD (25% DL)	50,00	40,0	200,0
Микрокристаллическая целлюлоза	44,50	35,6	178,0
Кроскармеллоза натрия	4,50	3,6	18,0
Стеарат магния	1,00	0,8	4,0
Всего	100%	80 мг	400 мг

Соотношение CCS IG/EG: 75/25

Соотношение MgST IG/EG: 25/75

Гранулы, вес. % в конечной смеси: 75%

Пример 4. Исследование эффективности и безопасности соединения 1 у субъектов с болью после бурсэктомии

[00674] Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельным планом в 5 группах для оценки эффективности и безопасности соединения 1 при острой хирургической боли. Бурсэктомия является хорошо зарекомендовавшей себя многодозовой хирургической моделью острой боли. План рандомизированного двойного слепого исследования применяли, чтобы избежать предвзятости наблюдателя и уменьшить степень проявления симптомов или конечных результатов, возникающих из-за знаний субъектов о лечении. Контрольная группа с опиоидами, оценивающая стандартное лечение (битартрат гидрокодона (5 мг)/ацетаминофен (325 мг) (НВ/АРАР)), была включена, чтобы установить способность исследования успешно наблюдать эффект лечения для соединения 1.

Субъекты исследования

[00675] В исследование включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет (включительно) с болью  $\geq 4$  по 11-балльной цифровой рейтинговой шкале оценки интенсивности боли (NPRS) и умеренной или сильной по словесной категориальной рейтинговой шкале (VRS) после бурсэктомии.

Исследуемые лекарственные средства

[00676] Исследуемое лекарственное средство: соединение 1. Исследуемое лекарственное средство вводили перорально в таблетках по 10 мг. Таблетки получали в соответствии с примером 3. Исследуемое лекарственное средство вводили каждые 12 часов (q12h). Были протестированы режимы введения низкой, средней и высокой доз. Первая доза в режиме введения низких доз составляла 20 мг, и последующие дозы составляли по 10 мг q12h. Первая доза в режиме введения средних доз составляла 60 мг, и последующие дозы составляли по 30 мг q12h. Первая доза в режиме введения высоких доз составляла 100 мг, и последующие дозы составляли по 50 мг q12h.

[00677] Контрольное лекарственное средство: НВ/АРАР. Контрольное лекарственное средство вводили перорально в капсулах по 5 мг/325 мг, поставляемых в виде покрытых оболочкой таблеток по 5 мг/325 мг. Контрольное лекарственное средство вводили в дозе 5 мг/325 мг каждые 6 часов (q6h).

#### Протокол исследования

[00678] График для исследования сведен в таблице 9. После периода скрининга субъектам проводят первичную одностороннюю пластику-бурсэктомии первой плюсовой кости в минус первый день под регионарной анестезией (блокада Мейо и подколенная блокада). Непрерывную инфузию для подколенной седалищной блокады (0,2% ропивакаина) начинают после операции и продолжают проводить до примерно 3 часов утра в день 1. После удаления подколенной седалищной блокады каждого субъекта рандомизируют, когда субъект запрашивает первую дозу лекарственного средства для исследования для облегчения боли и сообщает о боли  $\geq 4$  согласно NPRS и умеренной или сильной боли согласно VRS. Критерии NPRS и VRS разработаны для обеспечения того, чтобы субъекты испытывали достаточную боль для определения эффективности исследуемых лекарственных средств. Субъектов, которые не соответствуют критериям NPRS и VRS в течение 9 часов после удаления подколенной седалищной блокады, не включают в исследование.

**Таблица 9.** График исследования

День исследования	Событие
День -28	Начало периода скрининга
День -1	Бурсэктомия
День 1 (примерно 3 часа утра)	Удаление подколенной блокады
День 1	Рандомизация
Дни 1-3	Введение лекарственного средства для исследования
Дни 12-16	Последующее собеседование по вопросам безопасности по телефону

[00679] 264 субъекта рандомизировали в соотношении примерно 2:2:1:2:2 на пять групп лечения: соединение 1 (высокая доза); соединение 1 (средняя доза); соединение 1 (низкая доза); НВ/АРАР (опиоидный контроль) или плацебо (см. таблицу 2). Рандомизированных субъектов стратифицировали по месту проведения и исходному баллу согласно NPRS ( $<8$  по сравнению с  $\geq 8$ ). Чтобы сохранить «слепоту» все субъекты получают одинаковое количество капсул в плане с двойной маскировкой.

**Таблица 10.** Группы лечения для соединения 1

Лечение	Активная доза	Количество субъектов
Соединение 1 (высокая доза)	100 мг первая доза, затем 50 мг q12h	60
Соединение 1 (средняя доза)	60 мг первая доза, затем 30 мг q12h	62
Соединение 1 (низкая доза)	20 мг первая доза, затем 10 мг q12h	33
НВ/АРАР	5 мг/325 мг q6h	60
Плацебо		59

[00680] Соединение 1 вводили каждые 12 часов (q12h). Конечную дозу соединения 1 вводили через 36 часов после первой дозы. Капсулы плацебо с НВ/АРАР вводили каждые 6 часов (q6h).

[00681] В контрольной группе НВ/АРАР вводили каждые 6 часов (q6h) в дозе, составляющей 5 мг/325 мг. Конечную дозу НВ/АРАР вводили через 42 часа после первой дозы. Капсулы плацебо для соединения 1 вводили каждые 12 часов (q12h).

[00682] В группе плацебо капсулы плацебо для соединения 1 вводили каждые 12 часов (q12h) и капсулы плацебо для НВ/АРАР вводили каждые 6 часов (q6h).

[00683] Субъекты прошли собеседование по вопросам безопасности по телефону через 14 ( $\pm$  2) дней после последней дозы исследуемого лекарственного средства с целью сбора информации о побочных явлениях, медицинских препаратах, способах лечения и процедурах.

#### Оценки эффективности

[00684] **11-балльная (от 0 до 10) цифровая рейтинговая шкала оценки интенсивности боли:** оценки согласно NPRS часто используют в исследованиях с бурсэктомией, и она признана FDA обоснованным показателем интенсивности боли. По 11-балльной шкале NPRS балл 0 означает отсутствие боли, а балл 10 означает наихудшую интенсивность боли, которую только можно себе представить. Субъекты сообщали о своей боли по 11-балльной шкале NPRS непосредственно перед первой дозой исследуемого лекарственного средства (исходная оценка согласно NPRS) и с интервалами в течение 48 часов (т. е. 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 и 48 часов ( $\pm$ 5 минут)) после первой дозы исследуемого лекарственного средства. Интенсивность боли также регистрировали согласно NPRS непосредственно перед каждым введением медицинского препарата неотложной помощи. Оценки интенсивности боли, которые собирали в течение 4 часов после дозы медицинского препарата неотложной помощи, считаются отсутствующими, и отсутствующие значения рассчитывают как интенсивность, записанную непосредственно перед введением медицинского препарата неотложной помощи.

[00685] SPID-48 представляет собой сумму разницы значений интенсивности боли (PID) за период времени в 48 часов. Перед началом исследования и в течение периода времени в 48 часов получали оценку интенсивности боли от 0 (нет боли) до 10 (худшая возможная боль). Оценку боли в каждый момент оценивания вычитают из оценки боли на

исходном уровне, чтобы получить общую сумму оценки или SPID-48. Более высокий SPID-48 является лучшим показателем и указывает на снижение интенсивности боли по сравнению с исходной оценкой.

[00686] **4-балльная словесная категориальная рейтинговая шкала:** субъекты сообщают о своей боли по 4-балльной шкале VRS (отсутствие, легкая, умеренная или сильная) непосредственно перед приемом первой дозы исследуемого лекарственного средства (исходный уровень согласно VRS).

#### Результаты эффективности

[00687] **Оценки SPID48.** Оценки SPID для субъектов в группе плацебо, исследовательской группе и контрольной группе представлены в таблице 11 ниже.

**Таблица 11. Результаты эффективности для бурсэктомии**

Группа лечения:	Плацебо, n=59	Высокая доза соединения 1 (первая доза 100 мг/50 мг каждые 12 часов), n=60	Средняя доза соединения 1 (первая доза 60 мг/30 мг каждые 12 часов), n=62	Низкая доза соединения 1 (первая доза 20 мг/10 мг каждые 12 часов), n=33	Битартрат гидрокодона/ацетаминофен, контрольная группа (5 мг/325 мг каждые шесть часов), n=60
Среднее значение SPID48	101,0	137,8	86,9	112,9	115,6
Среднее отличие SPID48 от плацебо	Н. д.	36,8	-14,1	11,9	14,7
p-значение по сравнению с плацебо	Н. д.	p=0,0251	p=0,3859	p=0,5379	p=0,3706

[00688] Исследование с **бурсэктомией** достигло своей основной конечной точки, показав статистически значимое улучшение SPID48, которое зафиксировано по цифровой рейтинговой шкале оценки интенсивности боли (NPRS), у тех, кого лечили соединением 1 в высокой дозе, по сравнению с плацебо. Более высокие значения SPID48 представляют собой большие значения улучшения при облегчении боли. Начало действия было быстрым и сохранялось на протяжении всего периода оценки.

#### Результаты в отношении безопасности

[00689] **Оценки безопасности** включают в себя побочные явления, клинические лабораторные оценки, клиническую оценку жизненно важных функций, электрокардиограммы и физические обследования. Ни один пациент не прекратил лечение из-за АЕ, и ни у одного пациента не было SAE. Все АЕ были легкими или умеренными.

Наиболее частыми АЕ (частота >10% в группе плацебо, НВ/АРАР или высокой дозы соединения 1 соответственно) являлись головная боль (12%, 7%, 8%) и тошнота (9%, 18%, 8%).

[00690] Соединение 1 также изучали у пациентов, перенесших абдоминопластику, и оно также продемонстрировало статистически значимое улучшение оценки согласно SPID48 (NCT05034952).

#### Пример 5. Прогностический

#### Исследование эффективности и безопасности соединения 1 у субъектов с болезненной диабетической периферической невропатией

[00691] Проведено рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое исследование с диапазоном доз в 4 группах с параллельным планом для оценки безопасности и эффективности соединения 1 при лечении субъектов с болезненной диабетической периферической невропатией. План рандомизированного двойного слепого исследования выбран, чтобы избежать предвзятости наблюдателя и уменьшить степень проявления симптомов или конечных результатов, возникающих из-за знаний субъектов о лечении. Контрольная группа, получавшая прегабалин, в которой оценивают стандартное лечение (100 мг tid), включена для установления способности успешно наблюдать в исследовании эффект лечения в отношении соединения 1.

#### Субъекты исследования

[00692] Субъекты, которые соответствуют критериям пригодности во время скрининговых визитов 1 и 2, вступают в 7-дневный подготовительный период для установления своей исходной оценки боли по цифровой рейтинговой шкале оценки интенсивности боли (NPRS). В исследование включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет (включительно) с болью, соответствующей  $\geq 4$  по 11-балльной шкале NPRS. Всего примерно 150 субъектов рандомизируют в соотношении 2:1:1:2 в 4 группы лечения: соединение 1 (высокая, средняя или низкая доза) или прегабалин (контрольная группа) (таблица 3). Рандомизированных субъектов стратифицировали по полу (женский и мужской) и индексу массы тела ( $\geq 30$  и  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>). Чтобы сохранить «слепоту» все субъекты получают одинаковое количество фармацевтической композиции один раз в сутки (qd) утром и такую же дозировочную форму 3 раза в сутки в плане с двойной маскировкой. После периода лечения субъекты постепенно прекращают прием исследуемого лекарственного средства в форме капсул (контрольный прегабалин или соответствующее плацебо) в течение 7 дней (4 дня приема доз каждые 12 часов, затем 3 дня приема доз qd), а последующий визит по вопросу безопасности происходит через дополнительные 7 ( $\pm 2$ ) дней.

Таблица 12. Группы лечения

Лечение	Активная доза	Количество субъектов (запланированное)
Соединение 1 (высокая доза)	69 мг qd	50

Соединение 1 (средняя доза)	46 мг qd	25
Соединение 1 (низкая доза)	23 мг qd	25
Прегабалин	100 мг tid	50

qd: один раз в сутки; tid: 3 раза в сутки.

Примечание: чтобы сохранить «слепоту», все субъекты получают одинаковое количество таблеток и одинаковое количество капсул с одинаковой соответствующей частотой (т. е. qd для таблеток и tid для капсул в течение периода лечения) в плане с двойной маскировкой.

#### Исследуемые лекарственные средства

[00693] Исследуемое лекарственное средство: соединение 1. Исследуемое лекарственное средство вводят перорально в таблетке, содержащей 23 мг активного ингредиента. Исследуемое лекарственное средство вводят один раз в сутки. Тестируют режимы введения низкой, средней и высокой доз. Низкая доза составляет 23 мг, средняя доза составляет 46 мг, высокая доза составляет 69 мг.

[00694] Контрольное лекарственное средство: прегабалин. Контрольное лекарственное средство вводят перорально в капсуле по 100 мг tid. Дозы и частота приема сведены в таблице 4 ниже.

Таблица 13. Исследуемое лекарственное средство

Название лекарственного средства	Форма/ Путь введения дозы	Доза	Как поставляется
Соединение 1	Таблетка/перорально	23, 46 или 69 мг qd	Поставляется в виде таблеток по 23 мг
Плацебо	Таблетка/перорально	0 мг qd	Поставляется в виде таблеток
Прегабалин	Капсула/перорально	100 мг tid	Поставляются в виде капсул по 100 мг
Плацебо для прегабалина	Капсула/перорально	0 мг tid	Поставляются в виде капсул

[00695] Соединение 1 вводят один раз в сутки (qd) и прегабалин вводят три раза в сутки.

[00696] В группе плацебо капсулы плацебо для соединения 1 вводят один раз в сутки.

[00697] После периода лечения субъекты постепенно прекращают прием исследуемого лекарственного средства в форме капсул (контроль-прегабалин или соответствующее плацебо) в течение 7 дней; исследуемое лекарственное средство в форме

таблеток (соединение 1 или соответствующее плацебо) не предоставляют во время постепенного снижения дозы. Субъекты проходят последующий визит по вопросам безопасности через 14 ( $\pm$  2) дней после окончания периода лечения.

#### Оценки эффективности

[00698] 11-балльная (от 0 до 10) цифровая рейтинговая шкала оценки интенсивности боли: оценки согласно NPRS признаны FDA обоснованным показателем интенсивности боли. По 11-балльной шкале NPRS балл 0 означает отсутствие боли, а балл 10 означает наихудшую интенсивность боли, которую только можно себе представить. Субъекты сообщают о своей боли по 11-балльной шкале NPRS непосредственно перед первой дозой исследуемого лекарственного средства (исходная оценка согласно NPRS) и через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 и 48 часов ( $\pm$ 5 минут) после первой дозы исследуемого лекарственного средства.

[00699] С дня -7 по неделю 12 субъекты сообщают о своей средней ежедневной боли в течение последних 24 часов согласно NPRS через электронный дневник; во время лечения NPRS завершают утром перед приемом первой суточной дозы. Субъекты сообщают о своей текущей оценке боли перед каждым введением медицинского препарата неотложной помощи. Оценки согласно NPRS из ежедневного электронного дневника используют в анализе первичных конечных точек, а также используют долю субъектов со снижением недельных средних оценок на  $\geq 30\%$ ,  $\geq 50\%$  и  $\geq 70\%$ , которые указаны в ежедневном электронном дневнике, в анализе вторичных конечных точек.

[00700] Шкала ежедневного нарушения сна (DSIS): боль часто мешает сну, а сон важен для качества жизни. FDA рекомендует оценить влияние анальгетиков на сон. DSIS обычно используют в исследованиях невропатической боли, и она оценивается по 11-балльной шкале согласно NPRS и, таким образом, подлежит оценке в данном исследовании. 11-балльная шкала варьируется от 0 (отсутствие) до 10 (тяжелая степень).

[00701] Шкала оценки пациентом общего впечатления об изменениях (PGIC): PGIC обычно используют в исследованиях невропатической боли, и группа Инициативы по методам, измерению и оценке боли в клинических испытаниях (IMMPACT) рекомендует ее в качестве критерия результатов для исследований хронической боли, и, таким образом, она подлежит оценке в данном исследовании. Есть некоторые свидетельства того, что PGIC может быть более чувствительной при исследованиях невропатической боли, чем при оценках интенсивности боли, поскольку с ее помощью могут оцениваться дополнительные показатели качества жизни. Оценка состоит из одного пункта по 7-балльной шкале от 1 (весьма значительно улучшилось) до 7 (весьма значительно хуже).

[00702] Опросник по симптомам невропатической боли (NPSI): NPSI представляет собой хорошо изученный способ количественной оценки различных симптомов, испытываемых различными пациентами с невропатической болью, а также эффектов лечения, и, таким образом, он подлежит оценке в данном исследовании. Кроме того, его используют для изучения основополагающих основ качественных показателей отдельных симптомов.

[00703] Краткая форма опросника-2 Мак-Гилла по установлению интенсивности боли (SF-MPQ-2): SF-MPQ-2 предназначена для предоставления общей оценки симптомов, связанных с болью, в том числе ряда идентификаторов невропатической боли и боли, отличной от невропатической, и, таким образом, она подлежит оценке в данном исследовании. С ее помощью оценивают 15 конкретных сенсорных и аффективных идентификаторов боли и получают общую оценку, а также сенсорные и аффективные подшкальные оценки.

[00704] Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS): FDA рекомендует оценивать суицидальность в клинических исследованиях, и, таким образом, она подлежит оценке в данном исследовании. Это оценивают с применением C-SSRS с помощью серии вопросов о суицидальных мыслях и поведении.

[00705] SF-36: включен опросник SF-36, поскольку это широко применяемый опросник о состоянии здоровья, измеряющий 8 областей: физическое функционирование, ролевые ограничения из-за физических проблем, социальное функционирование, телесная боль, психическое состояние, ролевые ограничения из-за эмоциональных проблем, жизнеспособность и восприятие общего состояния здоровья. Могут быть рассчитаны итоговые оценки по физическому и психическому компонентам.

[00706] BDI: BDI рекомендуется в качестве критерия результатов эмоционального функционирования в клинических испытаниях, связанных с хронической болью, и, таким образом, подлежит оценке в данном исследовании. Она имеет хорошо зарекомендовавшую себя надежность и валидность и может помочь устранить менее тяжелые случаи депрессии после лечения.

[00707] Клинический набор для сенсорного тестирования (BSTK): BSTK используют с целью стандартизированной оценки и фенотипирования боли субъектов с использованием обычных компонентов нейросенсорного изучения, и, таким образом, он подлежит оценке в данном исследовании.

#### Результаты эффективности

[00708] **Исходные оценки согласно NPRS.** Приводят исходные оценки согласно NPRS для субъектов в группе плацебо, исследовательской группе и контрольной группе. Оценки согласно NPRS отражают среднее значение (и стандартное отклонение) оценок согласно NPRS субъектов в каждой группе.

#### Результаты в отношении безопасности

[00709] Оценки безопасности включают в себя побочные явления, клинические лабораторные оценки, клиническую оценку жизненно важных функций, электрокардиограммы и физические обследования.

#### Пример 6. Прогностический

Исследование фармакокинетики соединения 1 у субъектов с болезненной диабетической периферической невропатией

[00710] Популяционный РК-анализ концентрации в плазме крови в зависимости от

временных данных соединения **1** и соединения **1a** (метаболита соединения **1**) проводят с использованием подхода нелинейного моделирования смешанных эффектов. Популяционный подход также может быть использован для исследования взаимосвязи воздействия и реакции для переменных эффективности и безопасности. При клинических визитах во время исследования, описанного в примере 4, собирают РК-образцы.

[00711] Прилагают все усилия для получения соответствующих РК-образцов в точное номинальное время относительно введения первой суточной дозы. Приемлемые интервалы времени сбора образцов показаны в таблице 14. Образцы, собранные за пределами данных допустимых интервалов, считаются отклонениями от протокола.

Таблица 14. Приемлемые интервалы для сбора фармакокинетических образцов

<b>Время сбора образцов</b>	<b>Допустимое время от сбора образцов по графику</b>
Перед дозой (перед первой суточной дозой)	В течение -30 минут
От $\geq 2$ до $< 6$ часов после первой суточной дозы	$\pm 15$ минут
От $\geq 6$ часов после первой суточной дозы	$\pm 30$ минут

#### Пример 7. Прогностический

Исследование эффективности и безопасности соединения **1** у субъектов с болезненной диабетической периферической невропатией

[00712] Проведено рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое исследование с диапазоном доз в 4 группах с параллельным планом для оценки безопасности и эффективности соединения **1** при лечении субъектов с болезненной диабетической периферической невропатией. План рандомизированного двойного слепого исследования выбран, чтобы избежать предвзятости наблюдателя, уменьшить вероятность раскрытия слепого способа и уменьшить степень проявления симптомов или конечных результатов, возникающих из-за знаний субъектов о лечении. Контрольная группа, получавшая прегабалин, в которой оценивают стандартное лечение (100 мг tid), включена для установления способности успешно наблюдать в исследовании эффект лечения в отношении соединения **1**.

#### Субъекты исследования

[00713] Субъекты, которые соответствуют критериям пригодности во время скрининговых визитов 1 и 2, вступают в 7-дневный подготовительный период для установления своей исходной оценки боли по цифровой рейтинговой шкале оценки интенсивности боли (NPRS) и оценки по шкале ежедневного нарушения сна (DSIS). При смягчающих обстоятельствах интервал дня 1 может быть продлен до 3 дней (т. е. между окончанием подготовительного периода и началом периода лечения может быть перерыв до 3 дней). В исследование включают пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет (включительно) с болью, составляющей  $\geq 4$  по 11-балльной шкале NPRS при условии наличия у них двусторонней боли в нижних конечностях, обусловленной

диабетической периферической невропатией в течение по меньшей мере одного года, и средней оценки еженедельной боли согласно NPRS, составляющей  $\geq 4$  по 11-балльной шкале NPRS с ограниченными вариациями в 7-дневном подготовительном периоде ( $SD < 25\%$  от среднего значения). Необязательно, чтобы избежать путаницы в анамнезе, могут быть исключены субъекты, получающие заместительную гормональную терапию. Всего около 175 субъектов рандомизируют в соотношении 2:2:1:2 в 4 группы лечения: соединение **1** (высокая, средняя или низкая доза) или прегабалин (контрольная группа) (таблица 6). Рандомизированных субъектов стратифицировали по полу (женский и мужской) и индексу массы тела (при этом одна группа характеризуется индексом массы тела меньше заданного порогового значения, а другая характеризуется индексом массы тела большим или равным этому пороговому значению, при этом пороговое значение, вероятно, находится между 30 и 35 кг/м<sup>2</sup>, включительно). Чтобы сохранить «слепоту», все субъекты будут получать одинаковое количество таблеток один раз в сутки (qd) утром и одинаковое количество капсул 3 раза в сутки (tid) в плане с двойной маскировкой. После периода лечения субъекты постепенно прекращают прием исследуемого лекарственного средства в форме капсул (контрольный прегабалин или соответствующее плацебо) в течение 7 дней (4 дня приема доз каждые 12 часов, затем 3 дня приема доз qd), а последующий визит по вопросу безопасности происходит через дополнительные 7 ( $\pm 2$ ) дней.

Таблица 15. Группы лечения

Лечение	Активная доза	Количество субъектов (запланированное)
Соединение <b>1</b> (высокая доза)	69 мг qd	50
Соединение <b>1</b> (средняя доза)	46 мг qd	25
Соединение <b>1</b> (низкая доза)	23 мг qd	25
Прегабалин	100 мг tid	50

qd: один раз в сутки; tid: 3 раза в сутки.

Примечание: чтобы сохранить «слепоту», все субъекты получают одинаковое количество таблеток и одинаковое количество капсул с одинаковой соответствующей частотой (т. е. qd для таблеток и tid для капсул в течение периода лечения) в плане с двойной маскировкой.

#### Исследуемые лекарственные средства

[00714] Исследуемое лекарственное средство: соединение **1**. Исследуемое лекарственное средство вводят перорально в таблетке, содержащей 23 мг активного ингредиента. Исследуемое лекарственное средство вводят один раз в сутки. Тестируют режимы введения низкой, средней и высокой доз, которые описаны в таблице 6.

[00715] Контрольное лекарственное средство: прегабалин. Прегабалин представляет собой противосудорожное средство, одобренное для лечения болезненной диабетической невропатии; в большинстве международных клинических руководств он считается

лечением первой линии и является ключевым элементом контроля невропатической боли. Контрольное лекарственное средство вводят перорально в капсуле по 100 мг tid. Дозы и частота приема сведены в таблице 7 ниже.

Таблица 16. Исследуемое лекарственное средство

Название лекарственного средства	Форма/ Путь введения дозы	Доза	Как поставляется
Соединение 1	Таблетка/перорально	23, 46 или 69 мг qd	Поставляется в виде таблеток по 23 мг
Плацебо	Таблетка/перорально	0 мг qd	Поставляется в виде таблеток
Прегабалин	Капсула/перорально	100 мг tid	Поставляются в виде капсул по 100 мг
Плацебо для прегабалина	Капсула/перорально	0 мг tid	Поставляются в виде капсул

[00716] Соединение 1 вводят один раз в сутки (qd) и прегабалин вводят три раза в сутки.

[00717] В группе плацебо капсулы плацебо для соединения 1 вводят один раз в сутки.

[00718] После периода лечения субъекты постепенно прекращают прием исследуемого лекарственного средства в форме капсул (контроль-прегабалин или соответствующее плацебо) в течение 7 дней; исследуемое лекарственное средство в форме таблеток (соединение 1 или соответствующее плацебо) не предоставляют во время постепенного снижения дозы. Субъекты проходят последующий визит по вопросам безопасности через 14 ( $\pm$  2) дней после окончания периода лечения.

#### Оценки эффективности и безопасности

[00719] 11-балльная (от 0 до 10) цифровая рейтинговая шкала оценки интенсивности боли: Шкала NPRS признана FDA обоснованным показателем интенсивности боли, и ее применяют в качестве стандартной шкалы оценки боли во многих исследованиях по регистрации боли. По 11-балльной шкале NPRS балл 0 означает отсутствие боли, а балл 10 означает наихудшую интенсивность боли, которую только можно себе представить. Субъекты сообщают о своей боли по 11-балльной шкале NPRS непосредственно перед первой дозой исследуемого лекарственного средства (исходная оценка согласно NPRS) и через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 и 48 часов ( $\pm$ 5 минут) после первой дозы исследуемого лекарственного средства.

[00720] С дня -7 по неделю 12 субъекты сообщают о своей средней ежедневной боли в течение последних 24 часов согласно NPRS через электронный дневник; во время лечения

NPRS завершают утром перед приемом первой суточной дозы. Субъекты сообщают о своей текущей оценке боли перед каждым введением медицинского препарата неотложной помощи. Оценки согласно NPRS из ежедневного электронного дневника, особенно изменение по сравнению с исходным уровнем среднего недельного значения в неделю 12, используют в анализе первичных конечных точек, а также используют долю субъектов со снижением недельных средних оценок на  $\geq 30\%$ ,  $\geq 50\%$  и  $\geq 70\%$ , особенно в неделю 12, которые указаны в ежедневном электронном дневнике, в анализе вторичных конечных точек. В качестве первичной конечной точки ежедневные оценки согласно NPRS усредняют за недельный период, чтобы уменьшить влияние отдельных высоких или низких оценок боли, а изменение этого среднего еженедельного показателя по сравнению с исходным уровнем может быть использовано в качестве дополнительной конечной точки.

[00721] Шкала ежедневного нарушения сна (DSIS): боль часто мешает сну, а сон важен для качества жизни. FDA рекомендует оценить влияние анальгетиков на сон. DSIS обычно используют в исследованиях невропатической боли, и она оценивается по 11-балльной шкале согласно NPRS и, таким образом, подлежит оценке в данном исследовании. 11-балльная шкала варьируется от 0 (отсутствие) до 10 (тяжелая степень). DSIS заполняют каждое утро перед первой суточной дозой в электронном дневнике с описанием, как боль мешала сну субъекта. Изменение среднего значения DSIS за неделю по сравнению с исходным уровнем, особенно в неделю 12, может быть использовано при анализе вторичных конечных точек.

[00722] Шкала оценки пациентом общего впечатления об изменениях (PGIC): PGIC обычно используют в исследованиях невропатической боли, и группа Инициативы по методам, измерению и оценке боли в клинических испытаниях (IMMPACT) рекомендует ее в качестве критерия результатов для исследований хронической боли, и, таким образом, она подлежит оценке в данном исследовании. Есть некоторые свидетельства того, что PGIC может быть более чувствительной при исследованиях невропатической боли, чем при оценках интенсивности боли, поскольку с ее помощью могут оцениваться дополнительные показатели качества жизни. Оценка состоит из одного пункта по 7-балльной шкале от 1 (весьма значительно улучшилось) до 7 (весьма значительно хуже). PGIC заполняют во время выбранных исследовательских визитов для количественной оценки изменений в общем состоянии субъектов. Доля субъектов, отнесенная к категории улучшения в отношении оценки согласно PGIC, особенно в неделю 12, может быть использована при анализе вторичных конечных точек.

[00723] Опросник по симптомам невропатической боли (NPSI): NPSI представляет собой хорошо изученный способ количественной оценки различных симптомов, испытываемых различными пациентами с невропатической болью, а также эффектов лечения, и, таким образом, он подлежит оценке в данном исследовании. Кроме того, его используют для изучения основополагающих основ качественных показателей отдельных симптомов. NPSI заполняют во время выбранных исследовательских визитов для количественной оценки изменений различных болевых симптомов у субъектов. Изменение

оценки общей интенсивности согласно NPSI по сравнению с исходным уровнем, особенно в неделю 12, может быть использовано в качестве конечной точки.

[00724] Краткая форма опросника-2 Мак-Гилла по установлению интенсивности боли (SF-MPQ-2): SF-MPQ-2 предназначена для предоставления общей оценки симптомов, связанных с болью, в том числе ряда идентификаторов невропатической боли и боли, отличной от невропатической, и, таким образом, она подлежит оценке в данном исследовании. С ее помощью оценивают 15 конкретных сенсорных и аффективных идентификаторов боли и получают общую оценку, а также сенсорные и аффективные подшкальные оценки. SF-MPQ-2 заполняют во время выбранных исследовательских визитов для количественной оценки изменения общих и конкретных болевых симптомов субъектов. Изменение характеристик и интенсивности боли с использованием SF-MPQ-2 по сравнению с исходным уровнем, особенно в неделю 2, может быть использовано в качестве конечной точки.

[00725] SF-36: включен опросник SF-36, поскольку это широко применяемый опросник о состоянии здоровья, измеряющий 8 областей: физическое функционирование, ролевые ограничения из-за физических проблем, социальное функционирование, телесная боль, психическое состояние, ролевые ограничения из-за эмоциональных проблем, жизнеспособность и восприятие общего состояния здоровья. Могут быть рассчитаны итоговые оценки по физическому и психическому компонентам. Изменение в SF-36 по сравнению с исходным уровнем, особенно в неделю 12, может быть использовано в качестве конечной точки.

[00726] BDI: BDI рекомендуется в качестве критерия результатов эмоционального функционирования в клинических испытаниях, связанных с хронической болью, и, таким образом, подлежит оценке в данном исследовании. Она имеет хорошо зарекомендовавшую себя надежность и валидность и может помочь устранить менее тяжелые случаи депрессии после лечения. Изменение в BDI по сравнению с исходным уровнем, особенно в неделю 12, может быть использовано в качестве конечной точки.

[00727] Клинический набор для сенсорного тестирования (BSTK): BSTK используют с целью стандартизированной оценки и фенотипирования боли субъектов с использованием обычных компонентов нейросенсорного изучения, и, таким образом, он подлежит оценке в данном исследовании.

[00728] Доля субъектов, использующих медицинские препараты экстренной помощи и общее использование медицинских препаратов: ацетаминофен разрешен в качестве медицинского препарата для обезболивания по мере необходимости (prn) на протяжении всего исследования. В электронном дневнике субъекты записывают использование медицинских препаратов неотложной помощи и свою текущую оценку боли согласно NPRS непосредственно перед каждым введением медицинских препаратов неотложной помощи. Данные об использовании медицинских препаратов неотложной помощи собирают для описательного анализа по 4 группам лечения, а долю субъектов, использующих медицинские препараты неотложной помощи, и общее использование

медицинских препаратов могут использовать в качестве конечной точки.

#### Фармакокинетический анализ

[00729] Образцы крови будут собираться у субъектов, которым вводили любой уровень дозы соединения **1** в различные моменты времени, чтобы оценить концентрации в плазме крови соединения **1** и его метаболита, соединения **1a**.

#### Результаты эффективности

[00730] **Исходные оценки.** Приводят исходные оценки согласно NPRS для субъектов в группе плацебо, исследовательской группе и контрольной группе. Оценки согласно NPRS отражают среднее значение (и стандартное отклонение) оценок согласно NPRS субъектов в каждой группе. Исходные значения в отношении ежедневных оценок интенсивности боли согласно NPRS и DSIS определяют как среднюю оценку от дня -7 до дня -1. Для ECG исходное значение определяют как среднее значение несовпадающих измерений до лечения (в трех экземплярах) в день 1. Для всех других переменных исходные значения определяют как самое последнее непропущенное измерение, полученное перед первой дозой исследуемого лекарственного средства. Изменение (абсолютное изменение) по сравнению с исходным уровнем рассчитывают как значение после исходного уровня - исходное значение.

[00731] **Статистический анализ.** Первичной конечной точкой эффективности является изменение по сравнению с исходным уровнем недельной средней ежедневной интенсивности боли согласно NPRS в неделю 12. Первичный анализ будет представлять собой внутригрупповое сравнение в группе любой дозы соединения **1**. Первичный анализ эффективности будет основан на модели смешанных эффектов для повторных измерений (MMRM) с изменением по сравнению с исходным уровнем средней недельной ежедневной интенсивности боли в качестве зависимой переменной; и фиксированные эффекты группы лечения, времени (категориального), взаимосвязи группы лечения по времени, исходной еженедельной средней ежедневной интенсивности боли и взаимосвязи исходной еженедельной средней ежедневной интенсивности боли по времени. Среднее изменение по способу наименьших квадратов (LS) по сравнению с исходным уровнем в неделю 12 для каждой группы будет представлено соответствующим SE и соответствующим 95% доверительным интервалом и P-значением. Исследование не предназначено для сравнения доз соединения **1** и контрольной группы прегабалина. Дополнительный анализ первичной конечной точки будет проведен на основе того же MMRM, описанного выше, для оценки средней разницы между каждой из доз соединения **1** и прегабалина. Будут представлены средние различия по способу LS в изменении от исходного уровня по сравнению с прегабалином в неделю 12 и соответствующий 80% доверительный интервал. Долю субъектов со снижением недельной средней ежедневной интенсивности боли на  $\geq 30\%$  согласно NPRS в неделю 12 будут суммировать описательно по группам лечения и анализировать с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (стратифицированный по полу и BMI). Долю субъектов со снижением на  $\geq 50\%$  и  $\geq 70\%$  будут анализировать аналогичным образом. Долю субъектов, отнесенных к категории улучшения в неделю 12 по

оценке согласно PGIC, будут суммировать описательно по группам лечения и анализировать с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (стратифицированный по полу и BMI). Изменение среднего значения DSIS за неделю по сравнению с исходным уровнем в неделю 12 будут анализировать аналогично первичной конечной точке. Изменение оценки боли согласно NPRS по сравнению с исходным уровнем каждую неделю будут анализировать с использованием MMRM, аналогично первичному анализу. Изменения NPSI, SF-36, SF-MPQ-2 и BDI-2 в неделю 12 по сравнению с исходным уровнем будут анализировать с помощью модели ковариационного анализа (ANOVA). Использование медицинских препаратов неотложной помощи будет обобщено описательно с указанием процента субъектов, использующих медицинские препараты неотложной помощи, и общего использования медицинских препаратов. Статистические испытания конечных точек безопасности проводить не будут.

#### Результаты в отношении безопасности

[00732] Оценки безопасности включают в себя побочные явления, клинические лабораторные оценки, клиническую оценку жизненно важных функций, электрокардиограммы, физические обследования и C-SSRS. Безопасность и переносимость, основанные на частоте и типе побочных явлений, а также изменениях по сравнению с исходным уровнем клинически значимых результатов лабораторных тестов, показателей жизнедеятельности и ECG при каждом визите, может быть использована при анализе вторичных конечных точек.

#### Пример 8. Способ получения таблеток из SDD

[00733] Высушенную распылением дисперсию (SDD) соединения 1, микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия взвешивали и пропускали через сито. Просеянные материалы затем добавляли в бункерный смеситель и перемешивали с образованием внутригранулярной (IG) смеси. Стеарат магния взвешивали и пропускали через сито. Затем к смеси IG добавляли просеянный стеарат магния и полученную смесь IG подвергали сухой грануляции с использованием валкового пресса и поточной мельницы с получением размолотых гранул.

[00734] Микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия (для внегранулярной (EG) смеси) взвешивали и пропускали через сито. Просеянные материалы добавляли в бункерный смеситель, содержащий размолотые гранулы, и полученную смесь перемешивали с образованием EG смеси. Стеарат магния взвешивали и пропускали через сито. Просеянный стеарат магния затем добавляли к EG смеси, которую далее перемешивали. Полученную смесь прессовали в таблетки, содержащие эквивалент 50 мг соединения 1, с помощью таблеточного пресса. Затем таблетки покрывали пленочной оболочкой с использованием Opadry синего (85F105173).

[00735] Таблетки по настоящему изобретению, в том числе таблетки, описанные в таблицах 6, 7 и примере 3, получали в соответствии с данным способом.

#### Пример 9. Прогностический способ получения таблеток из SDD

[00736] Высушенную распылением дисперсию (SDD) соединения 1, которая может

быть получена согласно примеру 3, микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия взвешивали и пропускали через сито. Просеянные материалы затем добавляли в бункерный смеситель и смешивали с образованием внутригранулярной (IG) смеси. Стеарат магния взвешивали и пропускали через сито. Затем к смеси IG добавляли просеянный стеарат магния и полученную смесь IG подвергали сухой грануляции с использованием валкового пресса и поточной мельницы с получением размолотых гранул.

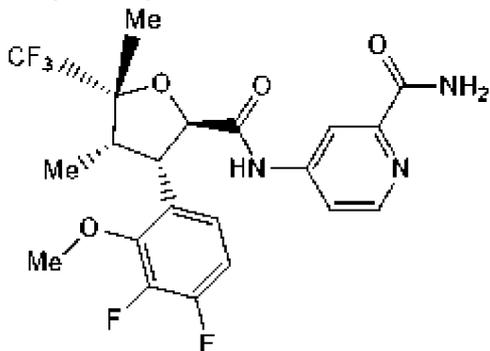
[00737] Микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу натрия (для внегранулярной (EG) смеси) взвешивали и пропускали через сито. Просеянные материалы добавляли в бункерный смеситель, содержащий размолотые гранулы, и полученную смесь перемешивали с образованием EG смеси. Стеарат магния взвешивали и пропускали через сито. Просеянный стеарат магния затем добавляли к EG смеси, которую далее перемешивали. Полученную смесь прессовали в таблетки, содержащие необходимое количество соединения 1, с помощью таблеточного пресса. Затем таблетки необязательно покрывали пленочной оболочкой.

[00738] Таблетки по настоящему изобретению, в том числе таблетки, описанные в таблицах 6, 7 и 8 примера 3, могут быть получены в соответствии с данным способом.

[00739] Многие модификации и вариации описанных в данном документе вариантов осуществления могут быть выполнены без выхода за рамки объема, как очевидно специалистам в данной области техники. Конкретные варианты осуществления, описанные в данном документе, предлагаются только в качестве примера.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающий введение субъекту соединения **1**,



(соединение **1**),

или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, составляющем от приблизительно 10 мг до приблизительно 300 мг в день, необязательно в количестве, составляющем приблизительно от 20 мг до 200 мг в день.

2. Способ по п. 1, где соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем от приблизительно 10 мг до приблизительно 300 мг, в первый день, необязательно в количестве, составляющем от приблизительно 20 мг до приблизительно 200 мг, в первый день, необязательно в количестве, составляющем от приблизительно 20 мг до приблизительно 30 мг, в первый день, необязательно в количестве, составляющем от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг, в первый день, необязательно в количестве, составляющем от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, в первый день, необязательно в количестве, составляющем от приблизительно 5 мг до приблизительно 200 мг в день, по прошествии первого дня.

3. Способ по любому из пп. 1-2, где соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз в день или вводят в первой дозе и последующей дозе в первый день, при этом первая доза является большей, чем последующая доза, при этом необязательно последующую дозу вводят через 12 часов после первой дозы.

4. Способ по п. 3, где первая доза составляет от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, необязательно первая доза составляет приблизительно 20 мг, или где необязательно первая доза составляет приблизительно 60 мг, или где первая доза составляет приблизительно 100 мг.

5. Способ по любому из пп. 3-4, где последующая доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг, или где последующая доза составляет от приблизительно 10 мг до приблизительно 50 мг, или где последующая доза составляет приблизительно 10 мг, или где последующая доза составляет приблизительно 30 мг, или где последующая доза составляет приблизительно 50 мг.

6. Способ по любому из пп. 2-5, где соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде двух доз в день по прошествии первого дня, или в виде двух доз, составляющих от приблизительно 10 мг до 50 мг в день, по прошествии первого

дня, или в виде двух доз, составляющих приблизительно 10 мг в день, по прошествии первого дня, или в виде двух доз, составляющих приблизительно 30 мг в день, по прошествии первого дня, или в виде двух доз, составляющих приблизительно 50 мг в день, по прошествии первого дня.

7. Способ по п. 6, где между процедурами введения каждой из двух доз проходит период времени, составляющий 12 часов.

8. Способ по п. 1, где соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде одной дозы в день.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение по меньшей мере 1 недели, или в течение по меньшей мере 6 недель, или в течение по меньшей мере двух дней.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально или внутривенно.

11. Способ по любому из пп. 1-10, где боль предусматривает хроническую боль, боль в животе, нейропатическую боль, необязательно постгерпетическую невралгию, нейропатию малых волокон, идиопатическую нейропатию малых волокон, диабетическую нейропатию или диабетическую периферическую нейропатию; скелетно-мышечную боль, необязательно остеоартритическую боль, острую боль, необязательно острую послеоперационную боль, воспалительную боль, боль, связанную с раковым заболеванием, идиопатическую боль, постхирургическую боль, необязательно боль после буннионэктомии, боль после абдоминопластики, или боль после герниорафии, или висцеральную боль, где необязательно боль ассоциирована с рассеянным склерозом, синдромом Шарко-Мари-Тута, недержанием, патологическим кашлем или сердечной аритмией.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где субъект характеризовался показателем интенсивности боли на исходном уровне, составляющим по меньшей мере 4, согласно 11-балльной цифровой рейтинговой шкале оценки интенсивности боли до введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ по любому из пп. 1-11, где субъект характеризовался исходным уровнем боли, соответствующим умеренной или сильной боли, согласно словесной категориальной рейтинговой шкале до введения соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где способ включает введение субъекту соединения **1** в несолевой форме.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где лечение субъекта осуществляют с помощью одного или более дополнительных терапевтических средств, вводимых параллельно с осуществлением лечения с помощью соединения или фармацевтически приемлемой соли, до или после него.

16. Применение соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли в любом из вышеуказанных способов в качестве лекарственного препарата.

17. Твердая дисперсия, содержащая  
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (соединение **1**) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один полимер.

18. Твердая дисперсия по п. 17, где соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль и полимер совместно с растворителем высушивают распылением, при этом необязательно полимер выбран из сукцината гидроксипропилметилацетилцеллюлозы (HPMCAS), привитого сополимера поливинилкапролактама, поливинилацетата и полиэтиленгликоля и любой их комбинации, при этом необязательно полимер представляет собой HPMCAS.

19. Твердая дисперсия по любому из пп. 17-18, где твердая дисперсия содержит от приблизительно 20 вес. % до приблизительно 50 вес. % соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли и от приблизительно 50 вес. % до приблизительно 80 вес. % полимера,

необязательно приблизительно 25 вес. % соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли и

необязательно приблизительно 75 вес. % полимера.

20. Твердая дисперсия по любому из пп. 17-19, где соединение **1** является по сути аморфным.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую дисперсию по любому из пп. 17-20, где необязательно фармацевтическая композиция представлена в виде таблетки.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или более вспомогательных веществ, выбранных из по меньшей мере одного наполнителя, необязательно представленного в количестве 72,5 вес. %, по меньшей мере одного разрыхлителя, необязательно представленного в количестве 4,5 вес. %, по меньшей мере одного смазывающего средства, необязательно представленного в количестве 3 вес. %, и любой их комбинации.

23. Фармацевтическая композиция по п. 21, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один полимер, по меньшей мере один наполнитель, по меньшей мере одно смазывающее средство и по меньшей мере один разрыхлитель.

24. Фармацевтическая композиция по п. 22, где наполнитель выбран из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, маннита и любой их комбинации; где необязательно разрыхлитель выбран из кроскармеллозы натрия, кросповидона и любой их комбинации; где необязательно смазывающее средство выбрано из стеарилфумарата натрия, стеарата магния и любой их комбинации; где необязательно наполнитель предусматривает микрокристаллическую целлюлозу и моногидрат лактозы, и разрыхлитель предусматривает кроскармеллозу натрия, и где смазывающее средство предусматривает стеарилфумарат натрия.

25. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 21-24, где фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг, необязательно приблизительно 10 мг, соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли.

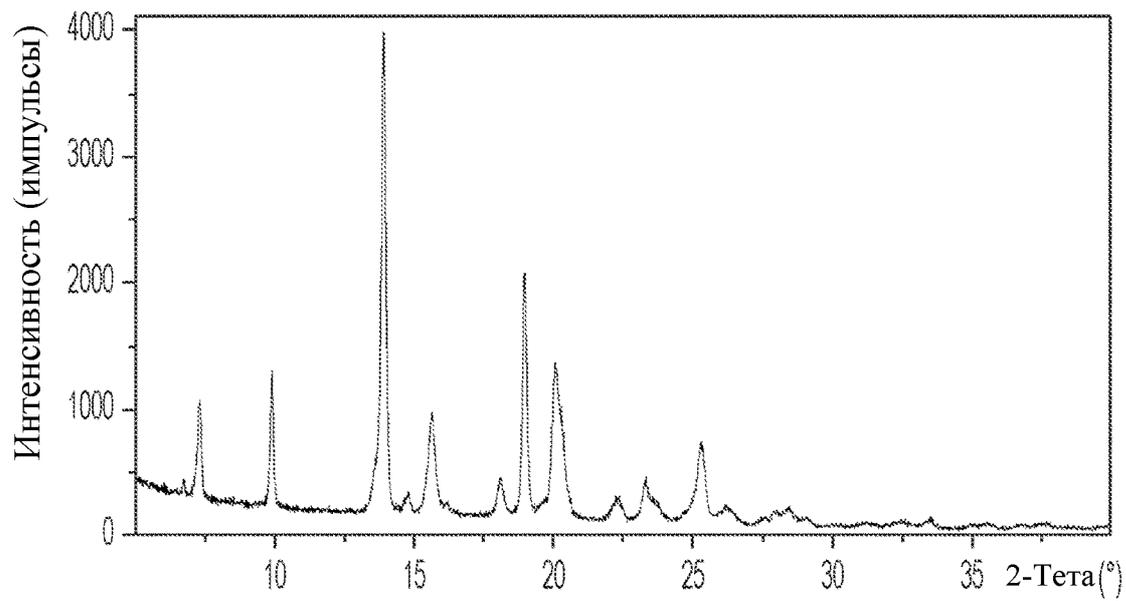
26. Способ по любому из пп. 1-15, где введение субъекту соединения **1** или его фармацевтически приемлемой соли предусматривает введение фармацевтической композиции по любому из пп. 21-25.

27. Способ по п. 1, где соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем от приблизительно 50 мг до приблизительно 150 мг, в первый день.

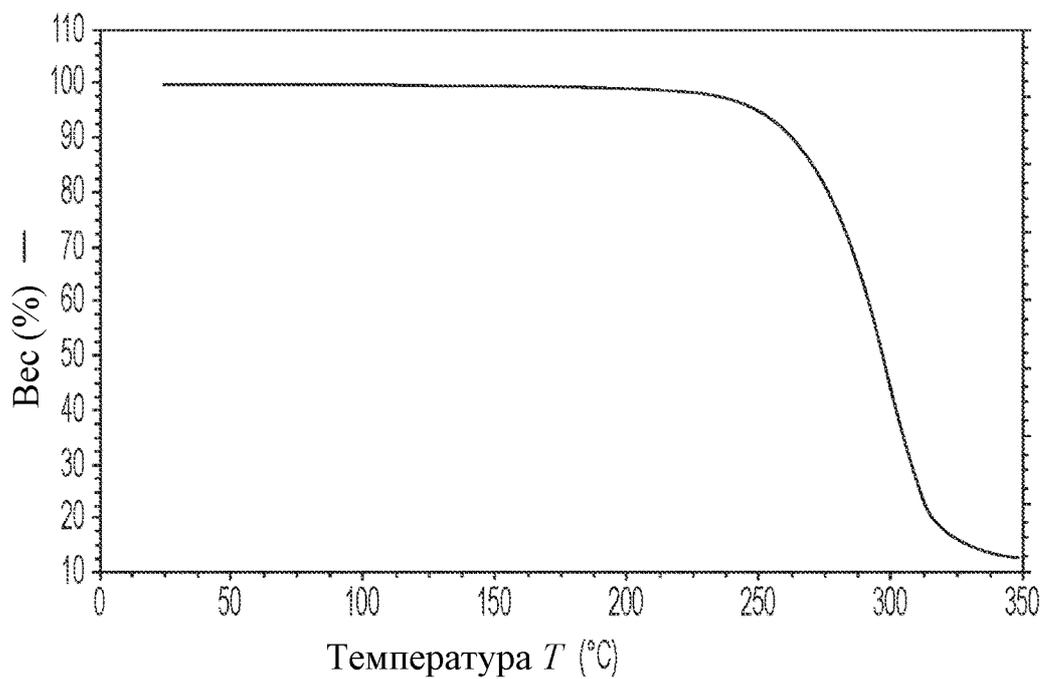
28. Способ по п. 1, где соединение **1** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве, составляющем от приблизительно 20 мг до приблизительно 100 мг, в первый день.

По доверенности

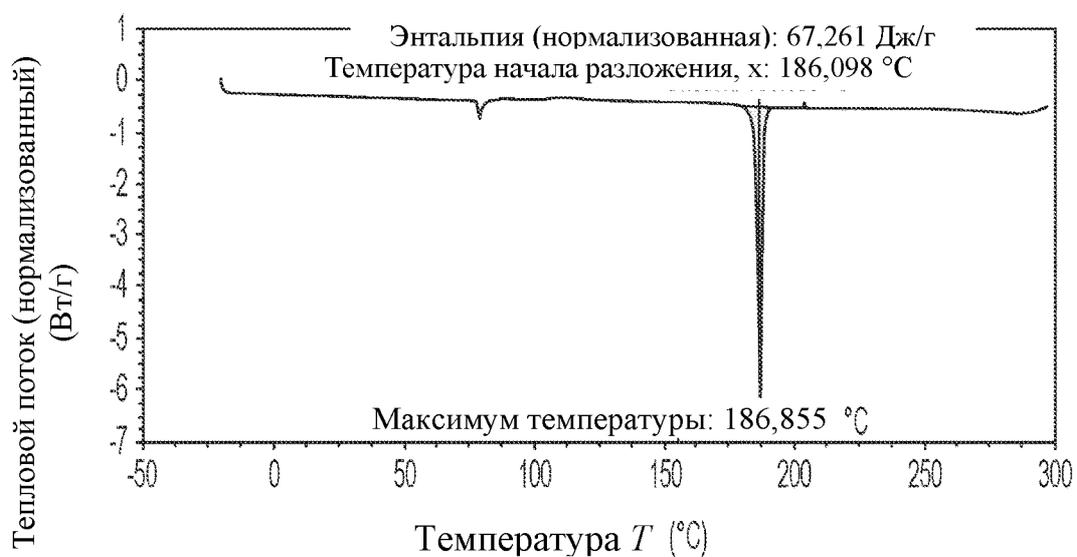
1/12



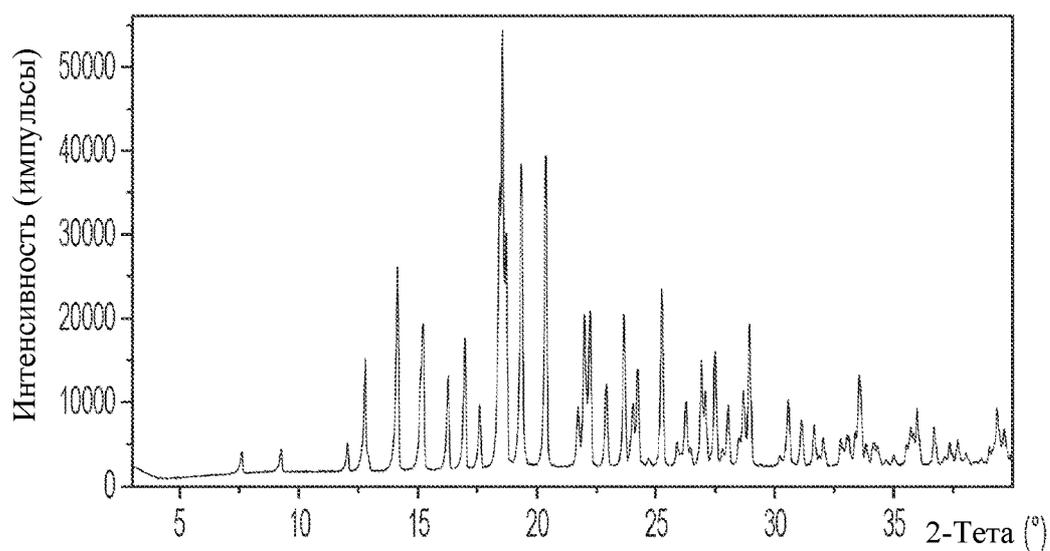
Фиг. 1



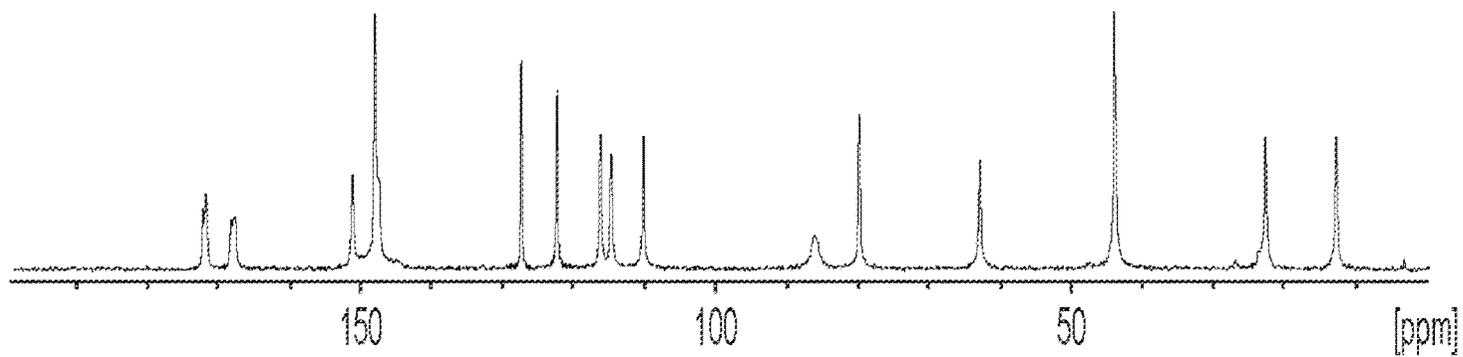
Фиг. 2



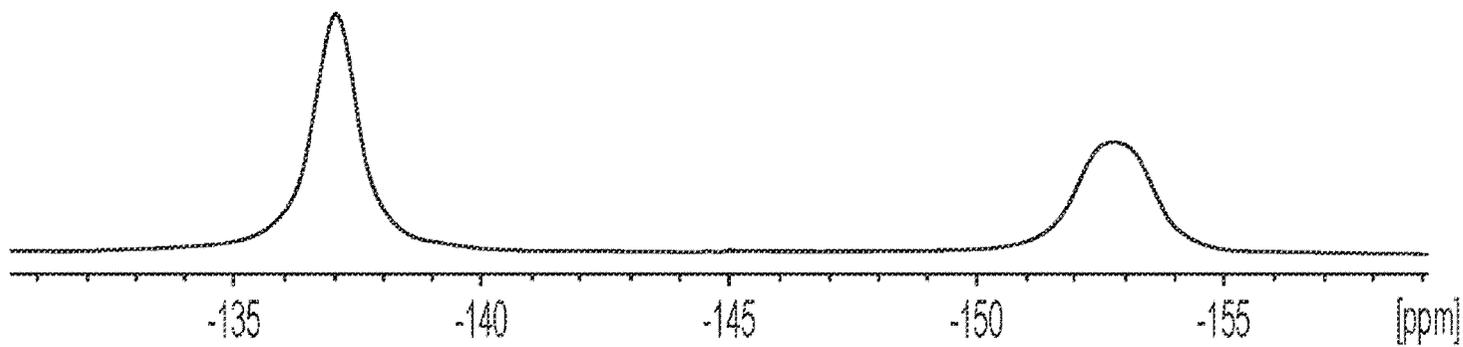
Фиг. 3



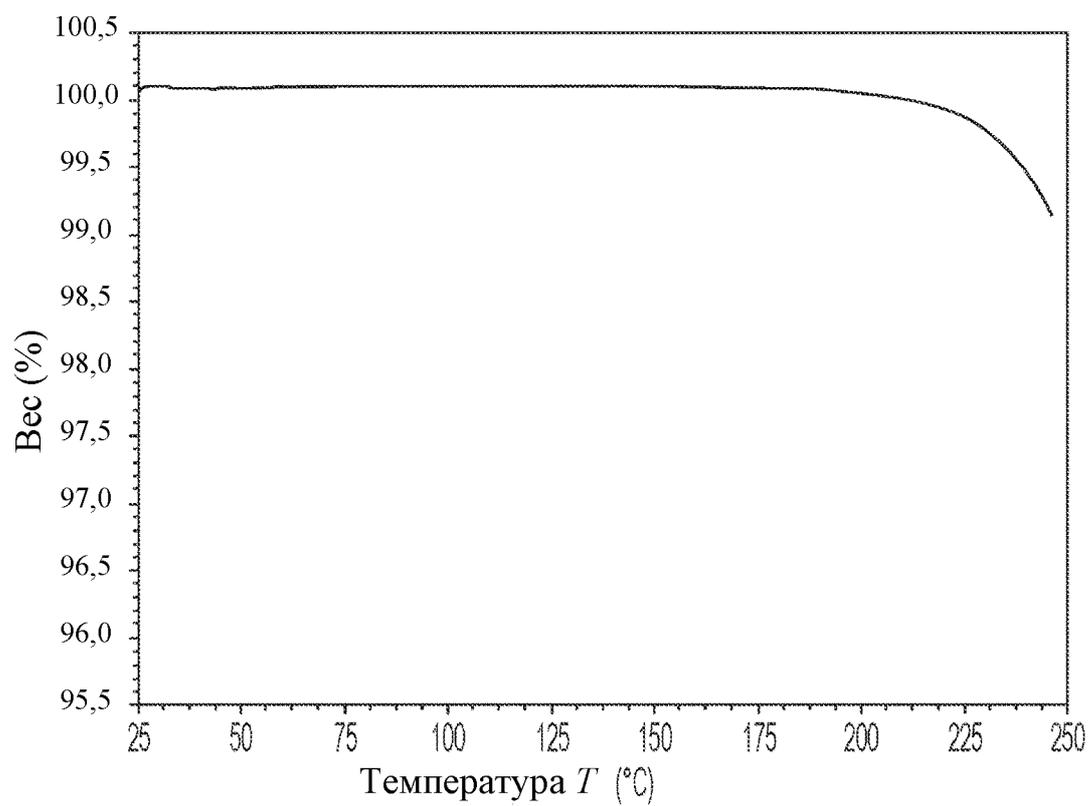
Фиг. 4



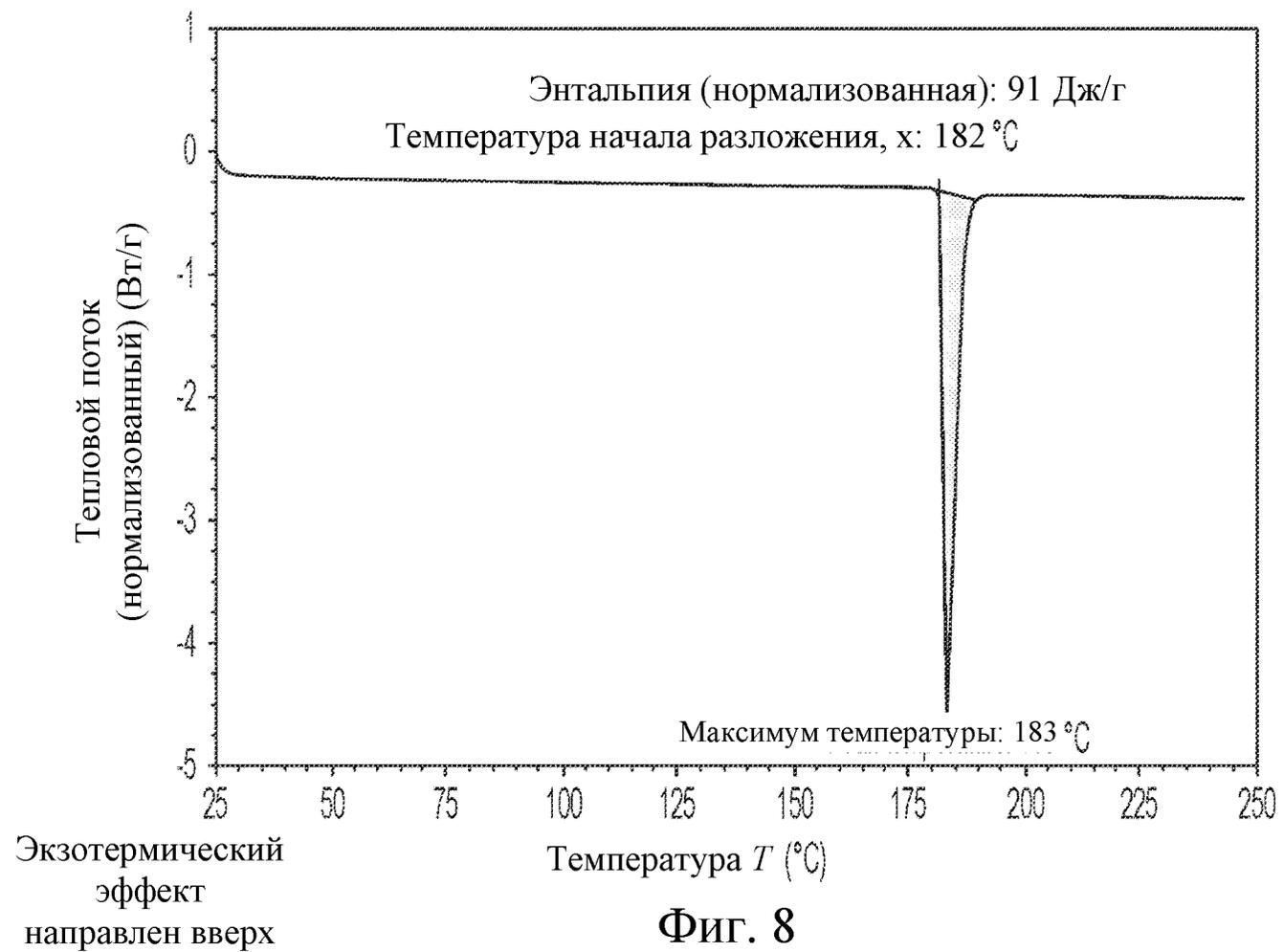
Фиг. 5

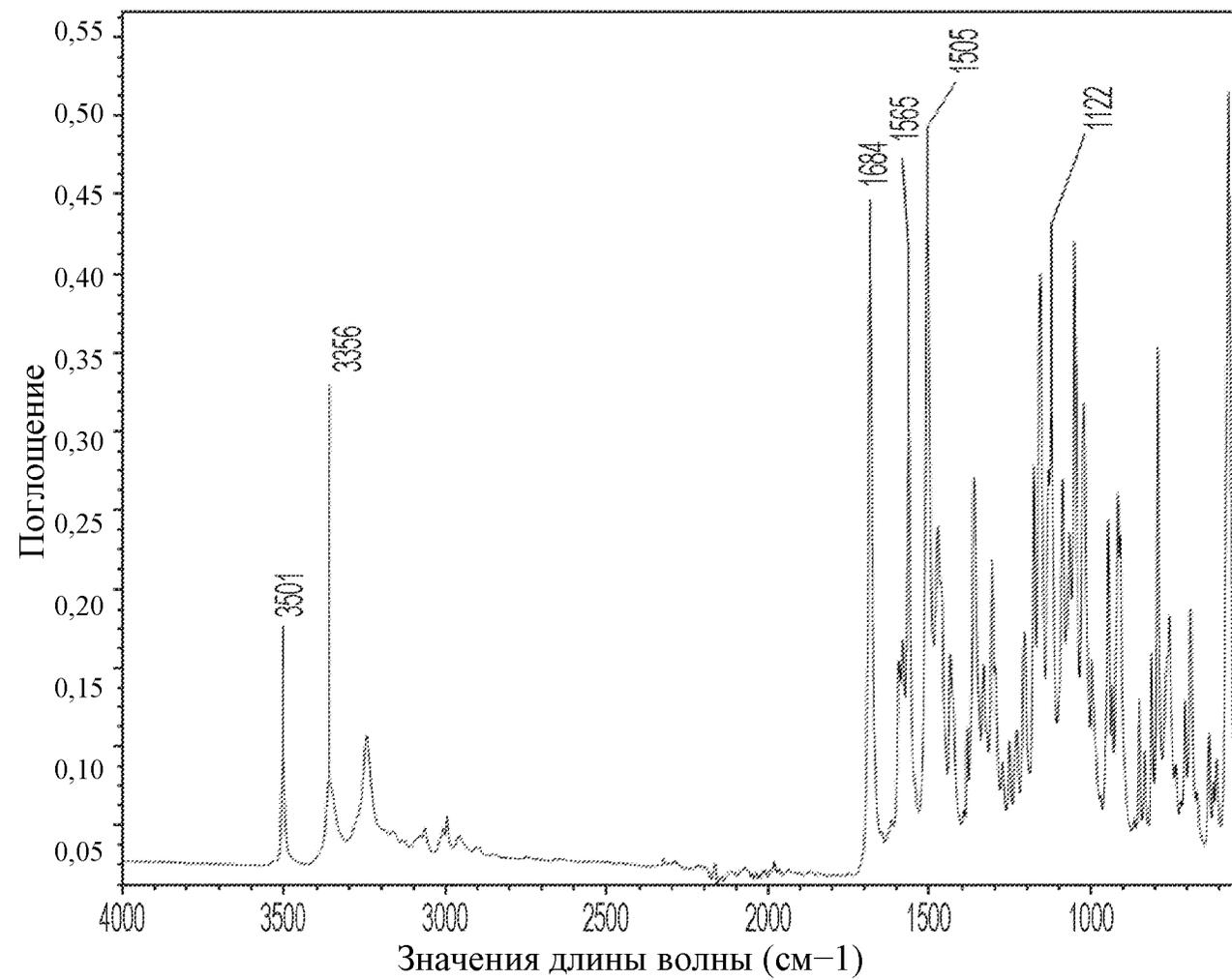


Фиг. 6

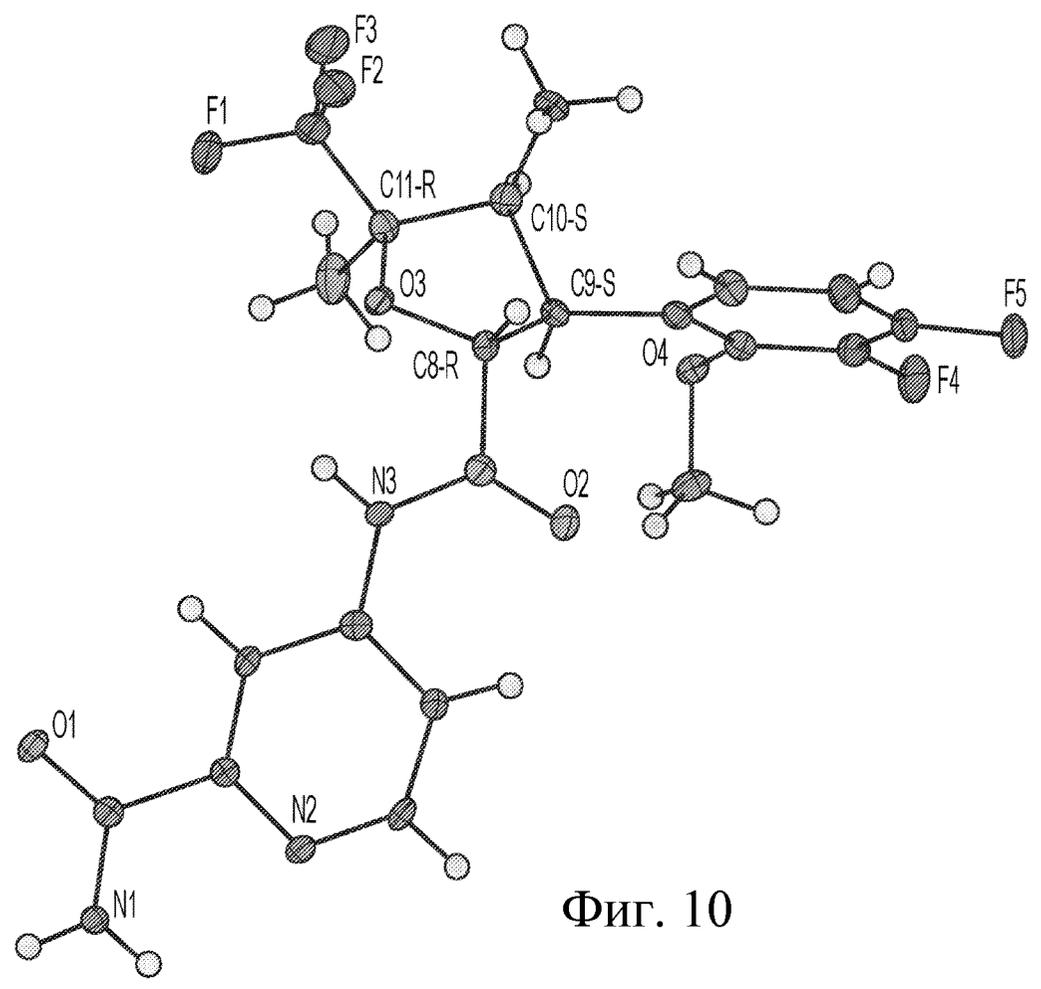


Фиг. 7

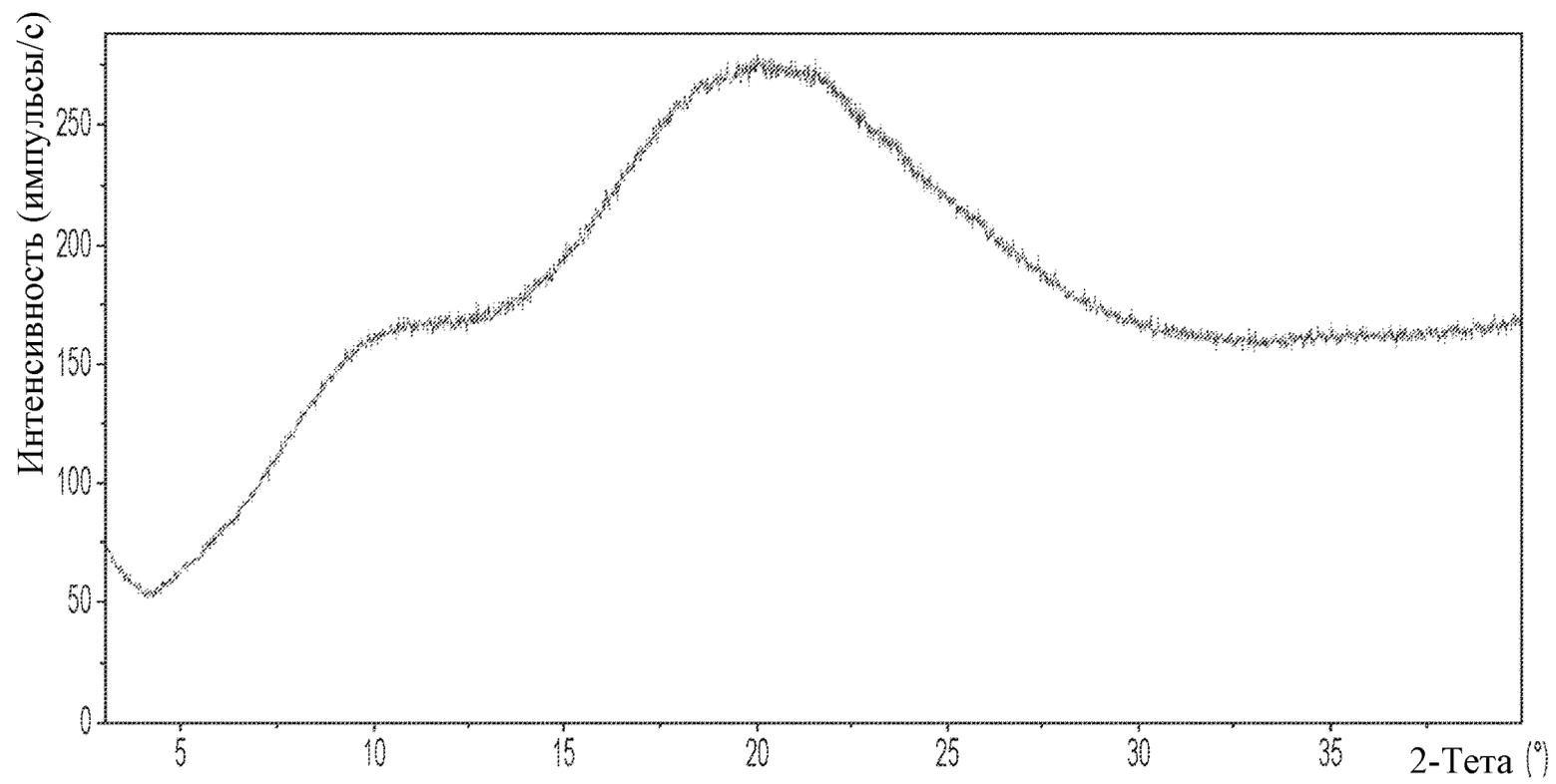




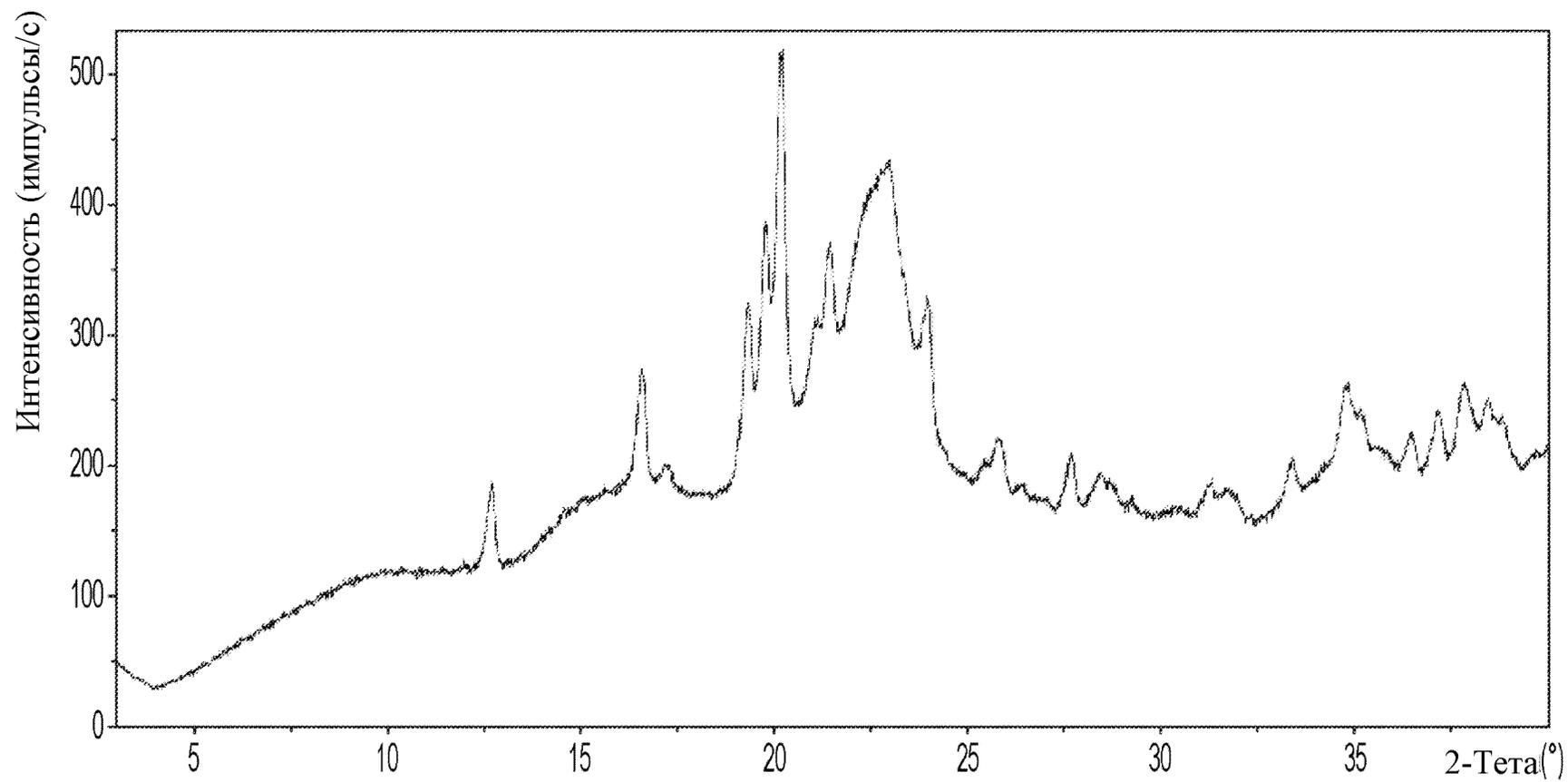
ФИГ. 9



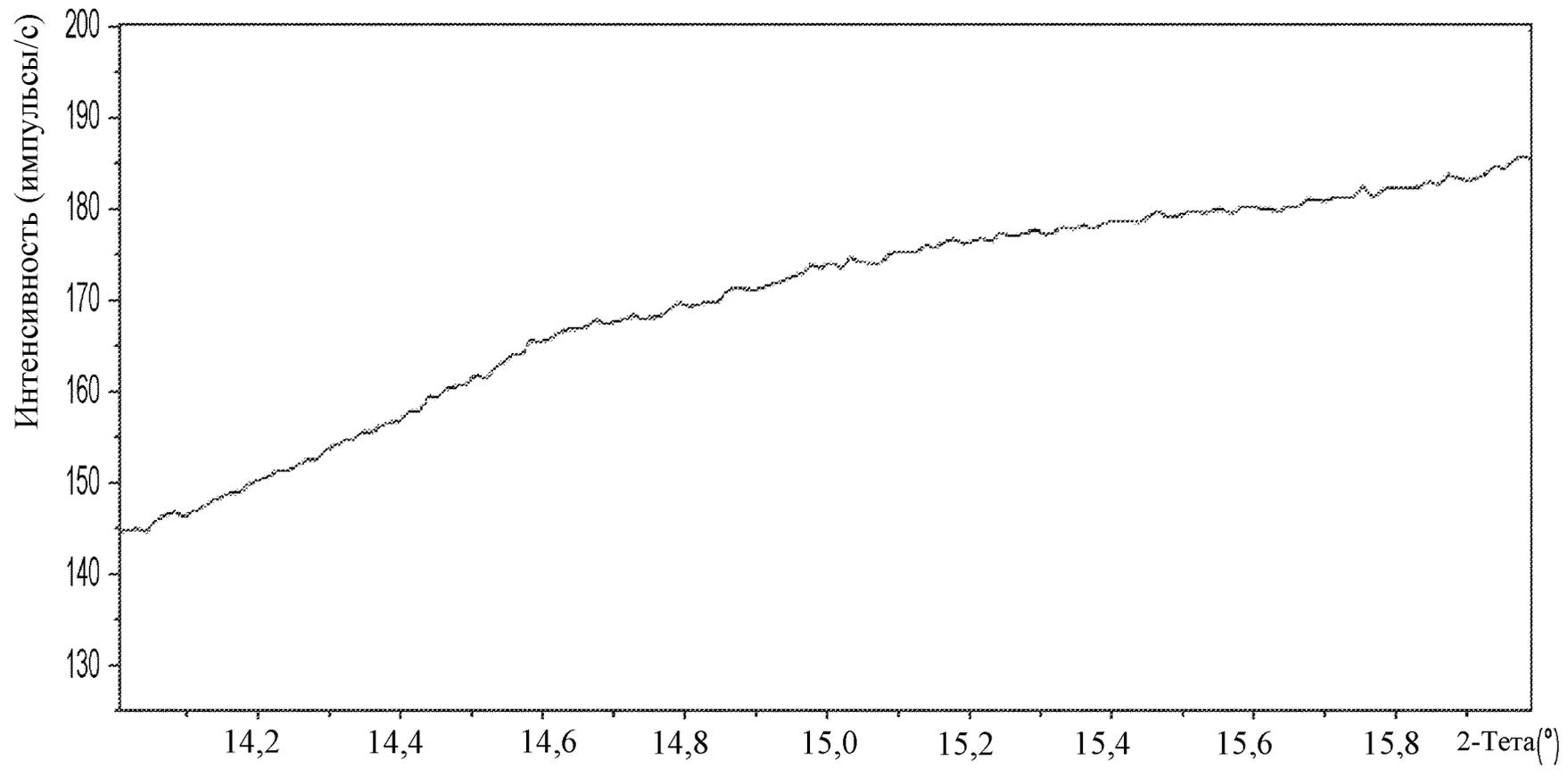
Фиг. 10



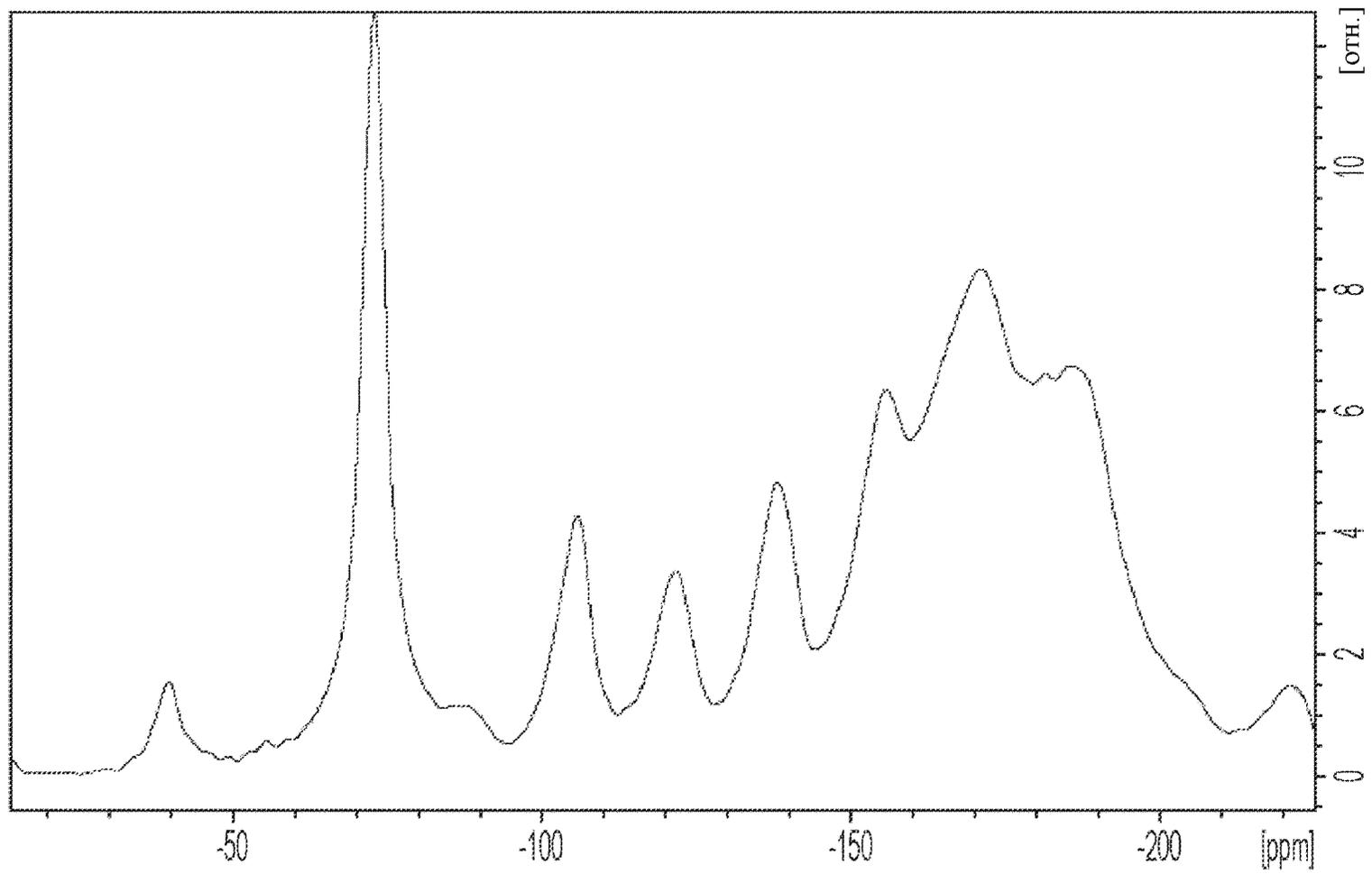
Фиг. 11



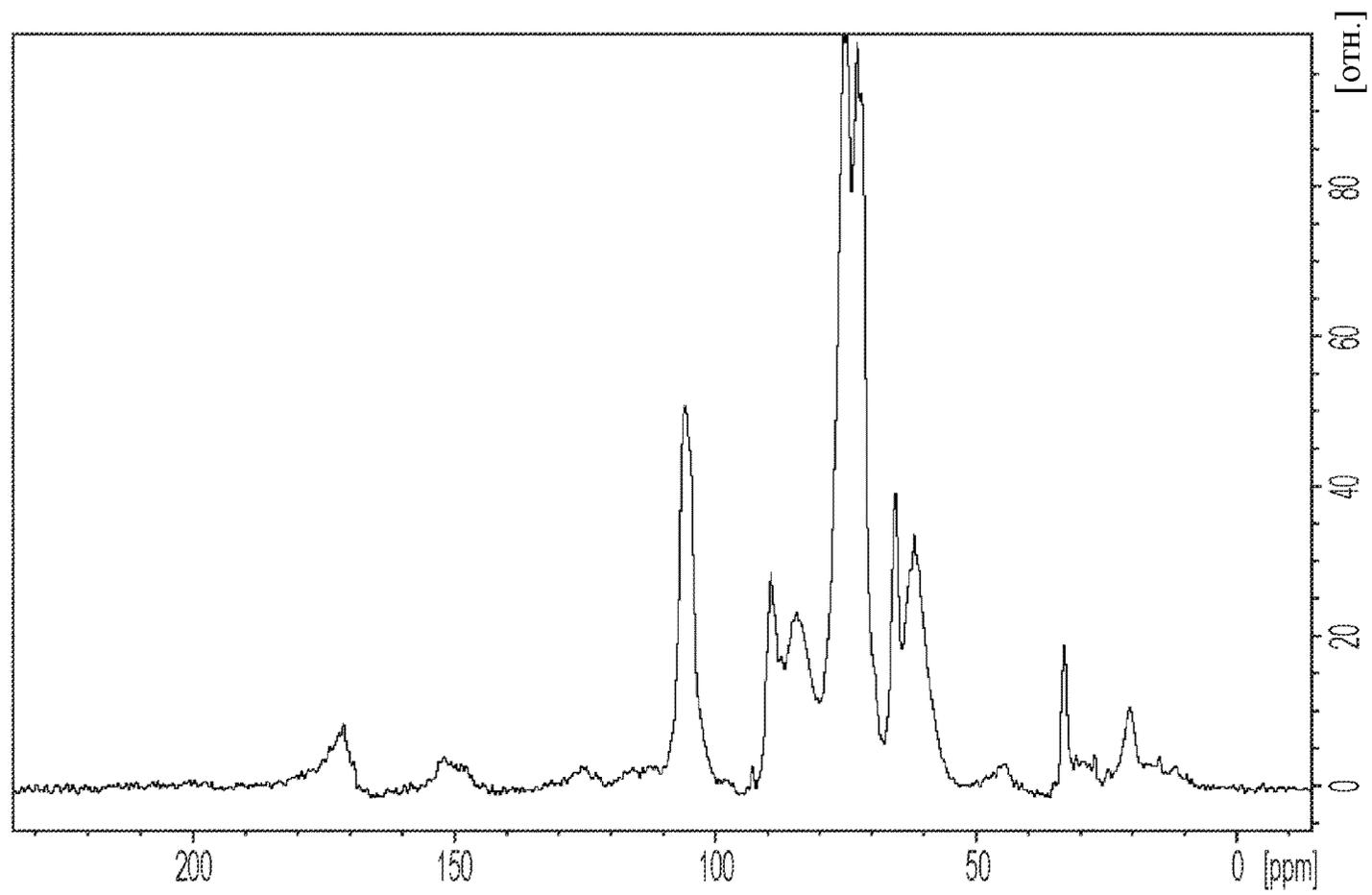
Фиг. 12А



Фиг. 12В



Фиг. 13А



Фиг. 13В