

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035752**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.05

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201890726

(22) Дата подачи заявки
2016.09.14

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА (S)-2-(8-((5-ХЛОРПИРИМИДИН-2-ИЛ)(МЕТИЛ)-АМИНО)-2-ФТОР-6,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-5Н-ПИРИДО[3,2-b]ИНДОЛ-5-ИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И СОДЕРЖАЩИЕ ЕЁ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) РСТ/ЕР2015/071060

(56) WO-A1-2015140684
WO-A1-2011117798
WO-A2-2010054113

(32) 2015.09.15

(33) ЕР

(43) 2018.10.31

(86) РСТ/ЕР2016/071637

(87) WO 2017/046125 2017.03.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ИДОРСИА ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(СН)**

(72) Изобретатель:
**Аиссауи Хамед, Босс Кристоф, Бун
Патрик, Хацемани Жюльен, Зигрист
Ромен, Фон Раумер Маркус (СН)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к новой кристаллической форме (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-b]индол-5-ил)уксусной кислоты, к фармацевтическим композициям, содержащим такую кристаллическую форму, и к применению этой кристаллической формы в качестве лекарственных средств, особенно в качестве модуляторов рецептора CRTH₂ (гомологичная хемотаксическому рецептору молекула, экспрессируемая на Th2 клетках).

B1

035752

035752

B1

Изобретение относится к новой кристаллической форме (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты (в дальнейшем также называемой "соединение"), способам ее получения, фармацевтическим композициям, включающим указанные кристаллические формы, фармацевтическим композициям, полученным из таких кристаллических форм, и их применению в качестве модуляторов рецептора простагландина D₂ ("DP рецептор"), наиболее особенно в качестве модуляторов рецептора CRTH₂ ("рецептор DP₂"), в лечении ряда болезней и нарушений, индуцированных простагландином. В частности, соединение в кристаллической форме также может применяться, самостоятельно или в фармацевтических композициях, для лечения хронических и острых аллергических/иммунных болезней/нарушений, таких как астма, аллергическая астма, эозинофильная астма, тяжелая астма, ринит, аллергический ринит, отек Квинке, аллергия на яд насекомых, лекарственные аллергии, аллергический синусит, аллергический нефрит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма, пищевая аллергия, системные нарушения мастоцита, анафилактический шок, крапивница, экзема, язвенный колит, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит и назальный полипоз; болезней, связанных с эозинофилами, включающими васкулиты малых сосудов, такие как синдром Черга-Страусса, гранулематоз Вегенера, микроскопический поливаскулит (и орган специфические подмножества последнего), гиперэозинофильные синдромы, такие как эозинофильная пневмония, эозинофильный эзофагит, рефлюксный эзофагит, эозинофильный эндокардит (эндокардит Лоеффлера), эозинофильно-миалгический синдром, эозинофильный фасциит, эозинофильный пустулезный фолликулит (болезнь Офуджи), эозинофильные язвы, ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией (ALHE), эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса), хроническая эозинофильная лейкемия, DRESS синдром (лекарственная кожная реакция, с эозинофилией и системными проявлениями) и болезнь Стилла (системный приступ ювенильного идиопатического артрита); болезней, связанных с базофилами, включая базофильную лейкемию и базофильный лейкоцитоз; и кистозного фиброза.

Предпосылки создания изобретения:

В качестве ответа на воздействие аллергена в аллергических реакциях мастоциты активируются и освобождают медиаторы, такие как гистамин, тромбоксан A₂ (TxA₂), цистеиниловые лейкотриены (CysLTs) и простагландин D₂ (PGD₂). Эти медиаторы взаимодействуют с соответствующими рецепторами и вызывают физиологические эффекты, такие как увеличенная сосудистая проходимость, отек, зуд, назальная и легочная гиперемия, бронхоконстрикция и секреция слизи. Увеличенная сосудистая проходимость, например, обеспечивает избыточное проникновение эозинофильных и базофильных лейкоцитов в ткань и, таким образом, усиливает аллергическую реакцию.

Современные способы лечения аллергических болезней включают вещества, которые могут блокировать или иначе прервать подобные взаимодействия, такие как антигистамины (антагонисты рецептора гистамина H₁), антагонисты рецептора лейкотриена, агонисты бета-адренергического рецептора и кортикостероиды. Обычно лечение антигистаминами и антагонистами лейкотриена ограничено в эффективности, и долгосрочное применение кортикостероидов часто связано с нежелательными побочными эффектами.

PGD₂ представляет собой агонист, который, как известно, действует на два связанных G-протеиновых рецептора, PGD₂ рецептор DP1 и недавно установленный рецептор CRTH₂ (гомологичную хемотаксическому рецептору молекулу, экспрессируемую на Th2 клетках) (также называемый "DP2 рецептор").

Повышенные уровни PGD₂, как полагают, вызывают воспаление, также наблюдаемое при аллергических болезнях, таких как аллергический ринит, аллергическая астма, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит и т.д. Поэтому блокирование взаимодействия PGD₂ с его рецепторами считают полезной терапевтической стратегией для лечения таких болезней.

GB 2388540 раскрывает применение раматробана ((3R)-3-(4-фторбензол-сульфонамидо)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-9-пропионовая кислота), антагониста TxA₂ рецептора (также называемый "TP рецептор") с дополнительной антагонистической активностью по CRTH₂, для профилактики и лечения аллергических болезней, таких как астма, аллергический ринит или аллергический конъюнктивит. В.Т. Ishizuka et al., Cardiovascular Drug Rev. 2004, 22(2), 71-90 описано действие раматробана на поздней фазе воспаления. Кроме того, описана биодоступность раматробана при пероральном введении и его способность ингибировать эозинофильную миграцию, индуцированную простагландином D₂ *in vitro* (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 305(1), p. 347-352 (2003)).

Азаиндолные производные уксусной кислоты с антагонистической активностью CRTH₂ раскрыты в WO 2010/054113, WO 2010/054114 и в В.А. Stearns et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4647-4651.

WO 2011/117798 и WO 2012/140612 раскрывают (3-гетероариламино-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-карбазол-9-ил)уксусную кислоту и производные (7-гетероариламино-6,7,8,9-тетрагидропиридо[1,2-*a*]индол-10-ил)уксусной кислоты соответственно, производные которых имеют CRTH₂ антагонистическую активность.

Неожиданным образом было установлено, что соединение значительно улучшило свойства в *in vitro* испытании цитотоксичности в первичных культивированных гепатоцитах крысы. Таким образом,

ожидают, что соединение имеет улучшенный профиль токсичности *in vitro*.

Установлено, что определенные кристаллические формы соединения могут быть найдены при определенных условиях. Указанные кристаллические формы соединения являются новыми и могут иметь перспективные свойства ввиду потенциального применения соединения в качестве активного фармацевтического компонента. Такие преимущества могут включать лучшие реологические свойства, меньшую гигроскопичность; лучшую воспроизводимость в производстве (например, лучшие параметры фильтрации, лучшая воспроизводимость формирования и/или лучшее осаждение) и/или определенную морфологию. Такие кристаллические формы соединения могут особенно подойти в способе производства определенных фармацевтических композиций.

Описание рисунков

Фиг. 1 демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии соединения в кристаллической форме 1, измеренную при 5% ОВ и 25°C, где диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии продемонстрирована относительно радиоактивности $\text{CuK}\alpha$. Диаграмма рентгеновской дифрактометрии демонстрирует пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с самым интенсивным пиком на диаграмме следующих процентных содержаний (относительная интенсивность пика дана в круглой скобке) под указанными углами преломления 2θ (2Тета) (приводятся выбранные пики из диапазона 8-30° 2θ с относительной интенсивностью больше чем 10%): 12.6° (27%), 14.0 (28%), 15.6° (11%), 19.8° (14%), 20.0° (11%), 21.1° (100%) и 26.4° (27%).

Фиг. 2 демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии соединения в кристаллической форме 1, измеренную при 20% ОВ и 25°C, где диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии продемонстрирована относительно радиоактивности $\text{CuK}\alpha$. Диаграмма рентгеновской дифрактометрии демонстрирует пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с самым интенсивным пиком на диаграмме следующих процентных содержаний (относительная интенсивность пика дана в круглой скобке) под указанными углами преломления 2θ (приводятся выбранные пики из диапазона 8-30° 2θ с относительной интенсивностью больше чем 10%): 12.6° (34%), 14.0 (23%), 19.7° (14%), 21.1° (100%) и 26.4° (19%).

Фиг. 3 демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии соединения в кристаллической форме 1, измеренную при 50% ОВ и 25°C, где диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии продемонстрирована относительно радиоактивности $\text{CuK}\alpha$. Диаграмма рентгеновской дифрактометрии демонстрирует пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с самым интенсивным пиком на диаграмме следующих процентных содержаний (относительная интенсивность пика дана в круглой скобке) под указанными углами преломления 2θ (приводятся выбранные пики из диапазона 8-30° 2θ с относительной интенсивностью больше чем 10%): 12.6° (54%), 14.0 (27%), 19.5° (30%), 21.1° (100%), 21.4° (12%), 23.0° (11%) и 26.1° (43%).

Фиг. 4 демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии соединения в кристаллической форме 1, измеренную при 95% ОВ и 25°C, где диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии продемонстрирована относительно радиоактивности $\text{CuK}\alpha$. Диаграмма рентгеновской дифрактометрии демонстрирует пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с самым интенсивным пиком на диаграмме следующих процентных содержаний (относительная интенсивность пика дана в круглой скобке) под указанными углами преломления 2θ (приводятся выбранные пики из диапазона 8-30° 2θ с относительной интенсивностью больше чем 10%): 12.6° (62%), 14.0 (24%), 16.2° (13%), 18.9° (11%), 19.5° (32%), 21.1° (100%), 21.5° (17%), 22.9° (18%) и 26.0° (47%).

На диаграммах рентгеновской дифрактометрии от фиг. 1 до фиг. 4 угол преломления 2θ (2Тета) задан на горизонтальной оси, а количество - на вертикальной оси.

Во избежание сомнений вышеперечисленные пики описывают результаты эксперимента рентгеновской порошковой дифрактометрии, показанные на фиг. 1-4. Следует понимать, что в отличие от вышеупомянутого списка пиков требуется только выбор характерных пиков, которые полностью и однозначно характеризуют соединение в соответствующей кристаллической форме данного изобретения.

Фиг. 5 показывает гравиметрическую диаграмму сорбции пара соединения в кристаллической форме 1, полученной в примере 1.

В гравиметрической диаграмме сорбции пара фиг. 5 относительная влажность (% ОВ) задана на горизонтальной оси, а изменение массы (% dm) - на вертикальной оси.

Фиг. 6 показывает ДСК кривую соединения в кристаллической форме 1.

На диаграмме ДСК фиг. 6 температура (°C) задана на горизонтальной оси, а мощность (мВт) - на вертикальной оси.

Подробное описание изобретения

(1) Первый вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)пропан-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-б]индол-5-ил)уксусной кислоты (соединение), характеризуемой присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии, изображенной схематически со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0 и 21.1°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (5±3)%, при (20±3)%, при (50±3)% или при (95±3)% относительной влажности и при температуре 25±5°C.

Следует понимать, что кристаллическая форма согласно варианту осуществления (1) включает соединение в кристаллической форме свободной кислоты (т.е. не в форме соли). Кроме того, указанная кристаллическая форма может включать некоординированный и/или координированный растворитель (особенно некоординированную и/или координированную воду). Координированный растворитель (особенно координированная вода) применяют здесь в качестве термина для кристаллического сольвата (особенно кристаллический гидрат). Во избежание сомнений применимости термина в этом описании "кристаллический гидрат" включает нестехиометрические гидраты. Аналогично, некоординированный растворитель применяют здесь в качестве термина для физически сорбированного или физически заключенного растворителя (определения согласно Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Chapter 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates). Также следует понимать, что кристаллическая форма может содержать различное количество координированной воды в зависимости от относительной влажности и диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии может, таким образом, меняться в зависимости от относительной влажности. Во избежание сомнений данное изобретение охватывает все кристаллические подформы кристаллической формы, которые обратимо преобразованы друг в друга в зависимости от относительной влажности, и которые характеризуются присутствием конкретных пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии при конкретной относительной влажности и при около 25°C. Следует понимать, что ссылка на измерение при данной относительной влажности и при данной температуре означает, что измерение выполнено после того, как кристаллическая форма адаптировалась к определенной относительной влажности и температуре (т.е. после времени уравнивания); как правило, время уравнивания составляет от около 0,5 до около 24 ч, особенно от 1 до 12 ч и особенно от 1 до 6 ч.

(2) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно варианту осуществления (1), характеризующейся:

а) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 19.8, 20.0, 21.1 и 26.4°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (5±3)% относительной влажности и при температуре 25±5°C; или

б) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 19.7, 21.1 и 26.4°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (20±3)% относительной влажности и при температуре 25±5°C; или

в) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 19.5, 21.1 и 26.1°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (50±3)% относительной влажности и при температуре 25±5°C; или

г) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 19.5, 21.1, 21.5 и 26.0°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (95±3)% относительной влажности и при температуре 25±5°C.

(3) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно варианту осуществления (1), характеризующейся:

а) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 15.6, 19.8, 20.0, 21.1, 23.7, 26.4, 27.5 и 28.4°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (5±3)% относительной влажности и при температуре 25±5°C; или

б) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 15.6, 19.7, 21.1, 23.3, 23.6, 26.4, 27.4 и 28.4°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (20±3)% относительной влажности и при температуре 25±5°C; или

в) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 15.2, 16.1, 19.5, 21.1, 21.4, 23.0, 26.1 и 27.0°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (50±3)% относительной влажности и при температуре 25±5°C; или

г) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 16.2, 18.9, 19.5, 21.1, 21.5, 22.9, 26.0 и 27.0°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (95±3)% относительной влажности и при температуре 25±5°C.

(4) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно варианту осуществления (1), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0 и 21.1° (и в особенности 12.6, 14.0, 19.8, 20.0, 21.1 и 26.4°), где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(5\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

(5) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно варианту осуществления (1), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0 и 21.1° (и в особенности 12.6, 14.0, 19.7, 21.1 и 26.4°), где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(20\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

(6) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно варианту осуществления (1), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0 и 21.1° (и в особенности 12.6, 14.0, 19.5, 21.1, 21.4 и 26.1°), где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(20\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

(7) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно варианту осуществления (1), характеризующейся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0 и 21.1° (и в особенности 12.6, 14.0, 19.5, 21.1, 21.5 и 26.0°), где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(95\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

(8) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно варианту осуществления (1), которая:

а) демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии образца порошка, изображенную на фиг. 1, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(5\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$; или

б) демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии образца порошка, изображенную на фиг. 2, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(20\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$; или

в) демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии образца порошка, изображенную на фиг. 3, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(50\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$; или

г) демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии образца порошка, изображенную на фиг. 4, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(95\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

(9) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно варианту осуществления (1), которая демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии образца порошка, изображенную на фиг. 1, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(5\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

(10) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно варианту осуществления (1), которая демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии образца порошка, изображенную на фиг. 2, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(20\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

(11) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно варианту осуществления (1), которая демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии образца порошка, изображенную на фиг. 3, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(50\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

(12) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно варианту осуществления (1), которая демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии образца порошка, изображенную на фиг. 4, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(95\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

Кристаллическая форма согласно настоящему изобретению, такая как особо чистая кристаллическая форма соединения (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-5-ил) уксусной кислоты, может быть получена путем:

а) получения раствора соединения в THF 25 мг/мл;

б) отбора 0.2 мл раствора в 4 мл стеклянную вialу;

в) испарения THF, применяя инструмент, который позволяет испарение с объединенным применением инфракрасного излучения, ротационного и вакуумного агрегата при 30°C и 100 мбар в течение 30 мин (например, Combidancer от Hettich AG, Switzerland);

г) добавления 0.02 мл растворителя, выбранного из этилацетата, ацетонитрила, ацетона или изопропилового спирта (а именно ацетон), к сухому остатку и обеспечения выдержки в течение 3 дней при тем-

пературе окружающей среды в закрытой вialsе;

д) выделения полученного твердого осадка.

(13) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно одному из вариантов осуществления (1)-(12), которая демонстрирует эндотермический процесс в диапазоне от 260 ± 5 до $276 \pm 5^\circ\text{C}$, установленный дифференциальной сканирующей калориметрией с применением способа согласно настоящему описанию.

(14) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения согласно одному из вариантов осуществления (1), (2), которая в значительной степени демонстрирует профиль гравиметрического поглощения влаги, изображенный на фиг. 5, где профиль гравиметрического поглощения влаги измерен при 25°C .

На основе зависимостей различных вариантов осуществления (1)-(14), как раскрыто выше, таким образом, возможны и подразумеваются и при этом в особенности раскрываются в индивидуализированной форме следующие варианты осуществления: 1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 7+1, 8+1, 9+1, 10+1, 11+1, 12+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+4+1, 13+5+1, 13+6+1, 13+7+1, 13+8+1, 13+9+1, 13+10+1, 13+11+1, 13+12+1, 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+4+1, 14+5+1, 14+6+1, 14+7+1, 14+8+1, 14+9+1, 14+10+1, 14+11+1, 14+12+1.

В списке выше числа относятся к вариантам осуществления согласно их нумерации, приведенной выше, тогда как "+" указывает на зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления отделены запятыми. Другими словами, "13+2+1", например, относится к варианту осуществления (13), зависящего от варианта осуществления (2), зависящего от варианта осуществления (1), т.е. вариант осуществления "13+2+1" соответствует варианту осуществлению (1), дополнительно характеризующему особенностями вариантов осуществления (2) и (13).

Во избежание сомнений каждый раз, когда один из вышеупомянутых вариантов осуществления относится к "пикам на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ ", указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии была получена при помощи комбинированного $\text{CuK}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$ излучения без удаления $\text{K}\alpha 2$; и следует понимать, что точность значения 2θ , как предусмотрено, находится в диапазоне $\pm 0.1-0.2^\circ$. В частности, когда определяется угол преломления 2θ для пика в вариантах осуществления изобретения и формуле изобретения, данное значение 2θ следует понимать как интервал от указанного значения минус 0.2° к указанному значению плюс 0.2° ($2\theta \pm 0.2^\circ$) и предпочтительно от указанного значения минус 0.1° к указанному значению плюс 0.1° ($2\theta \pm 0.1^\circ$).

Если форму множественного числа применяют для соединений, твердых фаз, фармацевтических композиций, болезней и подобного, то она также направлена на единичное соединение, твердую фазу, фармацевтическую композицию, болезнь и подобное.

Определения, обеспеченные здесь, предназначены для применения равным образом к объекту изобретения согласно любому из вариантов осуществления (1)-(14) и, сделав соответствующие изменения, ко всему описанию и к формуле изобретения, если иное прямо предусмотренное определение не обеспечивает более широкого или более узкого определения. Хорошо известно, что определение или предпочтительное определение термина или выражения определяет и может заменить соответствующий термин или выражение независимо от (и в сочетании с) любого определения или предпочтительного определения любых или всех других терминов или выражений, как определено здесь.

Термин "энантиомерно обогащенный", как предполагается, в контексте данного изобретения означает в первую очередь, что по меньшей мере 90, предпочтительно по меньшей мере 95 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% соединения присутствует в форме одного энантиомера соединения. Понятно, что соединение присутствует в энантиомерно обогащенной абсолютной (S)-конфигурации.

Термин "в значительной степени чистый", как следует понимать, в контексте данного изобретения означает особенно, что по меньшей мере 90, предпочтительно по меньшей мере 95 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% кристаллов соединения присутствуют в кристаллической форме согласно данному изобретению.

Когда определяют присутствие пика, например, на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии, общий подход состоит в том, чтобы делать это относительно соотношения S/N (S = сигнал, N = шум). Согласно этому определению, если установленный пик присутствует на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии, то понятно, что пик на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии определен имеющимся соотношением S/N (S = сигнал, N = шум), большим чем x (x является числовым значением больше чем 1), обычно больше чем 2, особенно больше чем 3.

В контексте изложенного о том, что кристаллическая форма в значительной степени демонстрирует диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии образца, как изображено на фиг. 1-3 или 4 соответственно, термин "в значительной степени означает, что, по меньшей мере, главные пики диаграммы, изображенные на указанных фигурах, т.е. таковые, имеющие относительную интенсивность больше чем 20%, особенно больше чем 10%, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, который присутствует. Тем не менее, специалист в области рентгеновской порошковой дифрактометрии будет

отдавать себе отчет в том, что относительные интенсивности в диаграммах рентгеновской порошковой дифрактометрии могут подвергнуться сильным изменениям интенсивности из-за преимущественных ориентационных эффектов.

Если не применяют в отношении относительной влажности и температуры, термин "около" размещенный перед числовым значением "X", относится в данном описании к интервалу, простирающемуся от X минус 10% от X к X плюс 10% от X, и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от X минус 5% от X к X плюс 5% от X. В особом случае относительной влажности термин "около", размещенный перед относительной влажностью "Y", относится в данном описании к интервалу, простирающемуся от относительной влажности Y минус 3 от Y к Y плюс 3 от Y, и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от Y минус 1 от Y к Y плюс 1 от Y; например, термин "около 5% относительная влажность" относится к относительной влажности между 2 и 8% и предпочтительно к относительной влажности между 4 и 6%. В особом случае температур термин "около", размещенный перед температурой "Y", относится в данном описании к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 5°C к Y плюс 5°C, предпочтительно к интервалу, простирающемуся от Y минус 3°C к Y плюс 3°C. Комнатная температура означает температуру около 25°C.

Каждый раз, когда применяют слово "между" или "к", чтобы описать числовой диапазон, нужно понимать, что конечные точки обозначенного диапазона однозначно включены в диапазон. Например, если диапазон температуры описан между 40 и 80°C (или от 40 до 80°C), то это означает, что конечные точки 40 и 80°C включены в диапазон; или, если переменная определена как целое число между 1 и 4 (или 1-4), это означает, что переменная является целым числом 1, 2, 3 или 4.

Выражение % мас./мас. относится к массовой процентной доле относительно общей массы рассматриваемой композиции. Аналогично, выражение об./об. относится к соотношению по объему двух рассматриваемых компонентов.

Кристаллические формы, особенно особо чистые кристаллические формы, соединения согласно любому из вариантов осуществления (1)-(14) могут применяться в качестве лекарств, например в форме фармацевтических композиций для энтерального (такого как, в особенности, оральное) или парентерального введения (включая местное применение или ингаляцию).

(15) Другой вариант осуществления, таким образом, относится к кристаллической форме соединения (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-5-ил)уксусной кислоты согласно любому из вариантов осуществления (1)-(14) для применения в качестве лекарственного средства.

Кристаллическая твердая форма, особенно особо чистая кристаллическая твердая форма, соединения согласно любому из вариантов осуществления (1)-(14) может применяться в качестве единственного компонента или в качестве смеси с другими кристаллическими формами или аморфными формами соединения.

Получение фармацевтических композиций может быть осуществлено способом, который известен любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]), путем внесения кристаллической формы данного изобретения, необязательно в сочетании с другими терапевтически важными веществами, в галеновой форме введения вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, фармацевтически приемлемыми твердыми или жидкими материалами-носителями и, при желании, обычными фармацевтическими адъювантами.

(16) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям, включающим в качестве активного компонента кристаллическую форму соединения согласно любому из вариантов осуществления (1)-(14) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал-носитель.

(17) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения согласно любому из вариантов осуществления (1)-(14) для применения в получении фармацевтической композиции, где указанная фармацевтическая композиция включает в качестве активного компонента соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал-носитель.

(18) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения согласно любому из вариантов осуществления (1)-(14) для применения в предотвращении или лечении болезней, выбранных из группы, включающей хронические и острые аллергические/иммунные болезни/нарушения, включающие астму, аллергическую астму, эозинофильную астму, тяжелую астму, риниты, аллергические риниты, отек Квинке, аллергию на яд насекомых, лекарственные аллергии, аллергический синусит, аллергический нефрит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальную астму, пищевую аллергию, системные нарушения мастоцита, анафилактический шок, крапивницу, экзему, язвенный колит, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит и назальный полипоз; болезни, связанные с эозинофилами, включающие васкулиты малых сосудов, такие как синдром Черга-Страусса, грануломатоз Вегенера, микроскопический поливаскулит (и орган специфические подмножества последнего), гиперэозинофильные синдромы, такие как эозинофильная пневмония, эозинофильный эзофагит, рефлюксный эзофагит,

эозинофильный эндокардит (эндокардит Лоеффлера), эозинофильно-миалгический синдром, эозинофильный фасцит, эозинофильный пустулезный фолликулит (болезнь Офуджи), эозинофильные язвы, ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией (ALHE), эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса), хроническую эозинофильную лейкемию, DRESS синдром (лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями), и болезнь Стилла (системный приступ ювенильного идиопатического артрита); болезни, связанные с базофилами, включая базофильную лейкемию и базофильный лейкоцитоз и кистозный фиброз.

(19) Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения согласно любому из вариантов осуществления (1)-(14) для применения в предотвращении или лечении болезней, выбранных из группы, включающей астму, эозинофильную астму, аллергический ринит, атопический дерматит, назальный полипоз, пищевую аллергию (особенно пищевая аллергия, связанная с IgE), крапивницу (особенно хроническая крапивница), эозинофильный эзофагит, синдром Черга-Страусса, гиперэозинофильный синдром, эозинофильную пневмонию (особенно хроническая эозинофильная пневмония), DRESS синдром, болезнь Стилла, COPD и кистозный фиброз (особенно астма, эозинофильная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия связанная с IgE, хроническая крапивница, эозинофильный эзофагит и синдром Черга-Страусса).

(20) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения согласно любому из вариантов осуществления (1)-(14) для применения в получении фармацевтических композиций для предотвращения или лечения болезней, выбранных из группы, включающей хронические и острые аллергические/иммунные болезни/нарушения, включающие астму, аллергическую астму, эозинофильную астму, тяжелую астму, риниты, аллергические риниты, ангиоэдему, аллергию на яд насекомых, лекарственные аллергии, аллергический синусит, аллергический нефрит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальную астму, пищевую аллергию, системные нарушения мастоцита, анафилактический шок, крапивницу, экземы, язвенные колиты, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, и назальный полипоз; болезни, связанные с эозинофилами, включающие васкулиты малых сосудов, такие как синдром Черга-Страусса, грануломатоз Вегенера, микроскопический поливаскулит (и орган специфические подмножества последнего), гиперэозинофильные синдромы, как эозинофильная пневмония, эозинофильный эзофагит, рефлюксный эзофагит, эозинофильный эндокардит (эндокардит Лоеффлера), эозинофильно-миалгический синдром, эозинофильный фасцит, эозинофильный пустулезный фолликулит (болезнь Офуджи), эозинофильные язвы, ангиолимфоидную гиперплазию с эозинофилией (ALHE), эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса), хроническая эозинофильная лейкемия, DRESS синдром (лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями), и болезнь Стилла (системный приступ ювенильного идиопатического артрита); болезни, связанные с базофилами, включая базофильную лейкемию и базофильный лейкоцитоз и кистозный фиброз.

(21) Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения согласно любому из вариантов осуществления (1)-(14) для применения в получении фармацевтических композиций для предотвращения или лечения болезней, выбранных из группы, включающей астму, эозинофильную астму, аллергический ринит, атопический дерматит, назальный полипоз, пищевую аллергию (особенно пищевая аллергия, связанная с IgE), крапивницу (особенно хроническая крапивница), эозинофильный эзофагит, синдром Черга-Страусса, гиперэозинофильный синдром, эозинофильную пневмонию (особенно хроническая эозинофильная пневмония), DRESS синдром, болезнь Стилла, COPD и кистозный фиброз (и особенно астма, эозинофильная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия, связанная с IgE, хроническая крапивница, эозинофильный эзофагит и синдром Черга-Страусса).

(22) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям согласно варианту осуществления (16) для применения в предотвращении или лечении болезней, выбранных из группы, включающей хронические и острые аллергические/иммунные болезни/нарушения, включающие астму, аллергическую астму, эозинофильную астму, тяжелую астму, риниты, аллергический ринит, ангиоэдему, аллергию на яд насекомых, лекарственную аллергию, аллергический синусит, аллергический нефрит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальную астму, пищевую аллергию, системные нарушения мастоцита, анафилактический шок, крапивницу, экзему, язвенный колит, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, и назальный полипоз; болезни, связанный с эозинофилами, включающие васкулиты малых сосудов, такие как синдром Черга-Страусса, грануломатоз Вегенера, микроскопический поливаскулит (и орган специфические подмножества последнего), гиперэозинофильные синдромы, как эозинофильная пневмония, эозинофильный эзофагит, рефлюксный эзофагит, эозинофильный эндокардит (эндокардит Лоеффлера), эозинофильно-миалгический синдром, эозинофильный фасцит, эозинофильный пустулезный фолликулит (болезнь Офуджи), эозинофильные язвы, ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией (ALHE), эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса), хроническая эозинофильная лейкемия, DRESS синдром (лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями), и болезнь Стилла (системный приступ ювенильного идиопатического арт-

рита); болезни, связанные с базофилами, включая базофильную лейкемию и базофильный лейкоцитоз и кистозный фиброз.

(23) Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям согласно варианту осуществления (16) для применения в предотвращении или лечении болезней, выбранных из группы, включающей астму, эозинофильную астму, аллергический ринит, атопический дерматит, назальный полипоз, пищевую аллергию (особенно пищевая аллергия, связанная с IgE), крапивницу (особенно хроническая крапивница), эозинофильный эзофагит, синдром Черга-Страусса, гиперэозинофильный синдром, эозинофильную пневмонию (особенно хроническая эозинофильная пневмония), DRESS синдром, болезнь Стилла, COPD и кистозный фиброз (и особенно астма, аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия, связанная с IgE, хроническая крапивница, эозинофильный эзофагит и синдром Черга-Страусса).

Также кристаллическая форма соединения согласно настоящему изобретению может быть использована в способе предотвращения или лечения болезней или нарушений, упомянутых здесь, включающем введение фармацевтически активного количества кристаллической формы соединения согласно любому из вариантов осуществления (1)-(14) или фармацевтической композиции согласно варианту осуществления (16).

Кристаллическая форма соединения согласно настоящему изобретению может быть получена и охарактеризована в энантимерно обогащенной форме. Такие способы получения описаны выше, а также в технике экспериментальной части ниже.

Техника эксперимента

Сокращения (применяемые выше или в дальнейшем):

Ac - ацетил (такие как в OAc = ацетат, AcOH = уксусная кислота),
 aq. - вода,
 Boc - трет-бутоксикарбонил,
 BSA - сыворотка бычьего альбумина,
 Bu - бутил, такой как в n-Bu = n-бутил,
 конц. - концентрированный,
 DCM - дихлорметан,
 DEA - диэтиламин,
 DIEA - диизопропиламин,
 DMF - N,N-диметилформамид,
 DMSO - диметилсульфоксид,
 min - распад(ов) в минуту,
 EDTA - этилендиаминтетрауксусная кислота,
 ELS(D) - светорассеивание испарений (детектирование),
 экв - эквивалент(ы),
 Et - этил,
 EtOAc - этилацетат,
 EtOH - этанол,
 ФХ - флэш-хроматография на силикагеле,
 фиг. - фигура,
 ч - час(ы),
 HEPES - 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота,
¹H-ЯМР - протонный ядерно-магнитный резонанс,
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 ЖХ-МС - масс-спектрометрическая жидкостная хроматография,
 М - молярность,
 М - точные массы (применяется для ЖХ-МС),
 Me - метил,
 MeCN - ацетонитрил,
 MeOH - метанол,
 МВ - микроволны,
 мВт - милливатт,
 мкл - микролитр(ы)
 мин - минута(ы),
 МС - масс-спектрометрия,
 н. - нормальность,
 PBS - фосфатосолевой буфер,
 Ph - фенил,
 PPh₃ - трифенилфосфин,
 преп. - препаративная,
 ОВ - относительная влажность,

КТ - комнатная температура,
 насыщ. - насыщенность,
 TFA - трифторуксусная кислота,
 THF - тетрагидрофуран,
 $t_{уд}$ - время удерживания,
 TRIS - трис-(гидроксиэтил)аминометановый буфер,
 УФ - ультрафиолет.

Все применяемые растворители и реактивы получены из коммерческих источников, если не указано иначе.

Температуры указаны в градусах Цельсия ($^{\circ}\text{C}$). Если не указано иначе, реакции происходят при комнатной температуре (КТ).

В смесях соотношения частей растворителя или элюента или смесей реактивов в жидкой форме даны как объемные соотношения (об./об.), если не указано иначе.

Соединения очищены колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (СТ) или препаративной ВЭЖХ. Соединения, описанные в изобретении, характеризуются ЖХ-МС ($t_{уд}$ временем удерживания, указанным в минутах; молекулярной массой, полученной из спектра масс, указанной в г/моль, с применением упомянутых ниже условий).

Условия аналитической ЖХ-МС, которые применяются в примерах ниже.

ЖХ-МС анализ выполнен на системе Agilent 1100, оборудованной бинарным насосом Dionex P580, детектором с фотодиодной матрицей Dionex PDA-100 и масс-спектрометром Finnigan AQA.

Времена удерживания ЖХ получены, применяя следующее условие элюирования:

Аналитическая ВЭЖХ: колонка Zorbax® SB-AQ (4.6×50 мм, 3.5 мкм, Agilent); линейный градиент вода/0.04% TFA (A) и MeCN (B) от 5 до 95% B через 1.5 мин; скорость потока 4.5 мл/мин, детектирование при 210 нм.

Очистка препаративной ВЭЖХ/МС (основные условия) выполнена на системе бинарного градиентного насоса высокого давления Gilson 333/334 с автосемплером и коллектором фракций Gilson 215, детектором Dionex UVD340U DAD, детектором Polymerlabs MH-ELS 1000 ELS и детектором Thermo MSQ Plus MS, применяя колонку Waters XBridge C18 (10 мкм, 30×75 мм), с линейным градиентом вода/0.5% 25% NH_4OH (B) и MeCN (A), начинающимся от 80/20 до 5/95 (B)/(A) больше, чем 5 мин; скорость потока жидкости 75 мл/мин.

Аналитическая ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе выполнена на колонке Daicel ChiralPak AD-H (4.6×250 мм, 5 мкм) или на колонке Chiralpak AY-H (4.6×250 мм, 5 мкм). Обычными условиями хиральной ВЭЖХ являются изократическая смесь 50% гептана + 0.05% DEA и 50% EtOH + 0.05% DEA, скорость потока 0.8 мл/мин, детектирование при 210 нм (хиральная ВЭЖХ-1) или изократическая смесь 40% гептана и 60% EtOH + 0.1% TFA, скорость потока 1.0 мл/мин, детектирование при 210 нм (хиральная ВЭЖХ-2).

Препаративная ВЭЖХ на хиральной стационарной фазе выполнена на колонке Daicel ChiralPak AD-H (20×250 мм, 5 мкм). Обычными условиями хиральной ВЭЖХ являются изократическая смесь 50% EtOH + 0.05% DEA и 50% гептана, скорость потока 34 мл/мин, детектирование при 210 нм.

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (РПД).

Образцы диаграмм рентгеновской порошковой дифрактометрии получены на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном камерой установки и управления температурной и относительной влажностью образца Anton-Paar CHCplus+. Дифрактометр оборудован детектором Lynxeye, работающим с $\text{CuK}\alpha$ -излучением с параллельной оптикой луча и работой в режиме отражения. Обычно рентгеновскую трубку запускали при 40 кВ/40 мА. Применяли шаг 0.02° (2θ) и шаг времени 95 с на каждый сканирующий диапазон $3-35^{\circ}$ в 2θ . Порошок слегка прессовали в стандартный фиксатор образца Anton-Paar ТТК. Данные дифракции просматривали, применяя $\text{CuK}\alpha_1 \lambda=1.54060 \text{ \AA}$. Точность значений 2θ , как обеспечено здесь, находится в диапазоне $\pm 0.1-0.2^{\circ}$, поскольку он, как правило, имеет место для стандартно полученных образцов диаграмм рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Анализ гравиметрической сорбции пара (GVS).

Измерения выполнены на приборе для множества проб SPS-100nSPS-100n (Projekt Messtechnik, Ulm, Germany), применяемых в шаговом режиме при 25°C . Образец уравнивали при 40% ОВ перед запуском ранее определенной программы влажности (применяли 40-0-95-0-95-40% ОВ, с шагом 5% АОВ и с максимальным временем уравнивания 24 ч за шаг). Применяли от около 20 до 30 мг каждого образца. Гигроскопическая классификация выполнена согласно European Pharmacopeia Technical Guide (1999, страница 86), например, незначительно гигроскопический: увеличение массы составляет меньше чем 2% и равно или больше чем на 0.2% мас./мас.; гигроскопический: увеличение массы меньше чем 15% и равно или больше чем 2% мас./мас. При первом адсорбционном сканировании учитывают изменения массы между 20% относительной влажности и 80% относительной влажности.

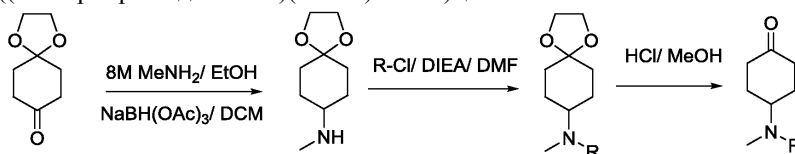
Дифференциальная сканирующая колориметрия (ДСК).

ДСК данные были собраны на модуле Mettler Toledo STARe System (DSC822e, измерительная ячейка с керамическим сенсором и программным обеспечением STAR версии 13.00), оборудованном 34 позиционным автосемплером. Прибор был калиброван для энергии и температуры, применяя сертифицированный индий. Как правило, 2 мг каждого образца, в автоматически проколотых 40 мкл алюминиевых кюветах Mettler, нагревали с 10°C/мин, если не указано иначе, от -20 до 320°C. Поддерживали продувку азотом над образцом 20 мл/мин.

I. Химия.

Синтез (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-5-ил)уксусной кислоты.

1. Синтез 4-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексанона



(R представляет собой 5-хлор-пиримидин-2-ил)

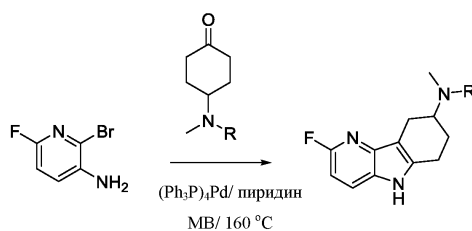
К раствору коммерчески доступного 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (1 экв.) в DCM (20 мл/10 ммоль) последовательно добавляли при 0°C метиламин (8 М в EtOH, 1 экв.) и NaBH(OAc)₃ (1.5 экв.). Реакционную смесь нагрели до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь переливали в насыщенный раствор NaHCO₃, органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и испаряли в вакууме, чтобы получить N-метил-1,4-диоксаспиро-[4.5]-декан-8-амин, который применяли для следующего этапа без дальнейшей очистки.

К раствору N-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-амина (1 экв.) в DMF (10.5 мл/ 6 ммоль) добавляли DIEA (2 экв.) и 2,5-дихлорпиримидин (1.05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до КТ добавляли изопрпилацетат. Смесь промывали водой и 10% водным раствором лимонной кислоты. Органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ФХ (от 0 до 15% EtOAc в гептане), чтобы получить необходимое промежуточное соединение в виде твердого вещества.

Раствор этого промежуточного соединения (1 экв.) в смеси 2н. HCl (2.7 мл/5 ммоль) и MeOH (2.7 мл/5 ммоль) перемешивали при КТ в течение ночи. Водный слой экстрагировали DCM. Органический слой сушили (MgSO₄), концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ФХ (от 0 до 17% EtOAc в гептане), чтобы получить указанное соединение в виде твердого вещества.

ЖХ-МС: $t_{уд}$ = 0.78 мин; $[M+H]^+$ = 240.2

2.1. Синтез N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-2-фтор-N-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-8-амина (способ А)



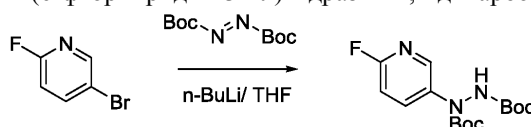
(R представляет собой 5-хлор-пиримидин-2-ил)

Раствор 3-амино-2-бром-6-фторпиридина (1 экв.), 4-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексанона (1.2 экв.), (Ph₃P)₄Pd (0.05 экв.) и пиридин (8.17 экв.) смешали в виале. Виалу подвергали действию МВ излучения при 160°C в течение 1 ч. Снова добавили (Ph₃P)₄Pd (0.025 экв.) и реакционную смесь снова подвергали действию МВ излучения при 160°C 30 мин. После охлаждения до КТ реакционную смесь смешивали с водой и экстрагировали дважды DCM. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (основные условия), чтобы получить целевой продукт.

ЖХ-МС: $t_{уд}$ = 0.87 мин; $[M+H]^+$ = 332.09.

2.2. Синтез N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-2-фтор-N-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-8-амина (способ В).

а) Синтез ди-трет-бутил 1-(6-фторпиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата

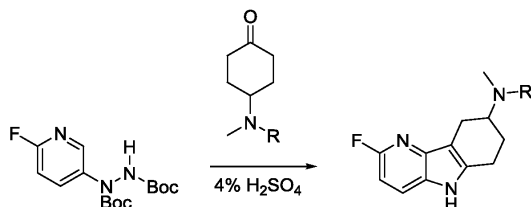


Раствор n-бутиллития (1.6 М в гексане, 1.1 экв.) добавляли по капле при -40°C к раствору 5-бром-2-

фторпиридина (1 экв.) в диэтиловом эфире (14.5 экв.) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при -40°C и в дальнейшем каплями добавляли раствор ди-трет-бутил-азодикарбоксилата (1.1 экв.) в THF (18.5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40°C 30 мин и постепенно нагревали до КТ в течение 30 мин. Добавляли воду вместе с DCM. Отделяли органическую фазу и сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ФХ (EtOAc/н-гептан: 2/8), чтобы получить целевой продукт.

ЖХ-МС: t_{уд} = 0.88 мин; [M+H]⁺ = 328.12.

б) Синтез N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-2-фтор-N-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-8-амина

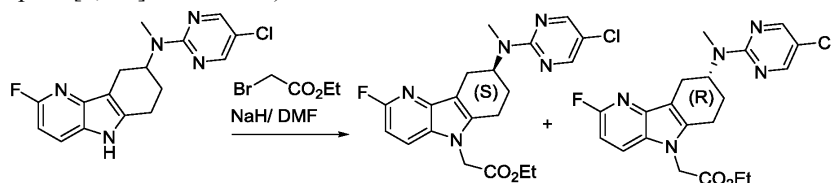


(R представляет собой 5-хлор-пиримидин-2-ил)

Раствор ди-трет-бутил 1-(6-фторпиридин-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (1 экв.), 4-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)циклогексанона (1 экв.) в 4% водном растворе H₂SO₄ (10 мл/0.04 моль) перемешивали при 100°C в течение 150 мин. После охлаждения до КТ реакционную смесь смешивали с нас. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (основные условия), чтобы получить целевой продукт.

ЖХ-МС: t_{уд} = 0.87 мин; [M+H]⁺ = 332.03.

3. Синтез (S)-этил 2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-5-ил)ацетата и (R)-этил 2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-5-ил)ацетата



NaH (95%, 56.1 мг, 2.22 ммоль, 1.2 экв.) осторожно добавляли к холодному раствору (0°C) N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-2-фтор-N-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-8-амина (614 мг, 1.85 ммоль, 1 экв.) в DMF (6.36 мл). Реакционную смесь перемешивали 20 мин. Медленно добавляли этилбромацетат (0.23 мл, 2.04 ммоль, 1.1 экв.) и реакционную смесь постепенно нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь растворяли в EtOAc и промывали насыщенным NaHCO₃. Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ФХ (от н-гептан до н-гептан/EtOAc: 7/3) до получения целевого продукта в виде рацемической смеси.

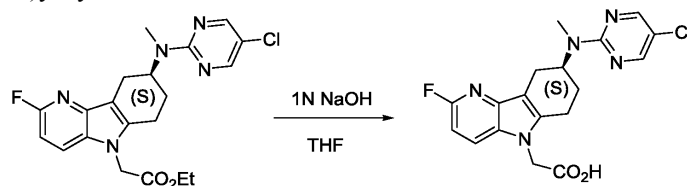
ЖХ-МС: t_{уд}: 0.96 мин./ [M+H]⁺: 418.01.

Два энантиомера полученного продукта разделяли препаративной ВЭЖХ через хиральную стационарную фазу:

(S)-этил 2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-5-ил)ацетат (271 мг, 35%): ВЭЖХ (хиральная ВЭЖХ-1): t_{уд}: 6.22 мин;

(R)-этил 2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-5-ил)ацетат (273 мг, 35%): ВЭЖХ (хиральная ВЭЖХ-1): t_{уд}: 7.66 мин.

4. Синтез (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-5-ил)уксусной кислоты



К раствору (S)-этил 2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-b]индол-5-ил)ацетата (271 мг, 0.649 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) добавляли NaOH (1н., 10 мл, 10 ммоль, 15.4 экв.) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до удаления только THF. Ее подкисливали HCl конц. до pH~5-6 и перемешивали при КТ. Суспензию экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соедине-

ние в виде бежевого твердого вещества (255 мг, 100%).

ЖХ-МС: $t_{уд}$: 0.82 мин./ $[M+H]^+$: 390.12.

ВЭЖХ (хиральная ВЭЖХ-2): $t_{уд}$: 4.96 мин.

II. Получение кристаллической формы соединения.

Пример 1. Получение и определение характеристик соединения в кристаллической форме 1.

0.1 г соединения растворяли в 4 мл THF и 0.2 мл раствора помещали в 4 мл виалу из коричневого стекла. THF испаряли из виалы, применяя установку Combidancer при 30°C и 100 мбар в течение 30 мин (Hettich AG, Switzerland). Твердый остаток остался в стеклянной виале в аморфном состоянии. Добавляли 0.02 мл ацетона к твердому остатку, виалу герметически закрывали и смеси обеспечивали выдержку в течение 3 дней при комнатной температуре в закрытой виале. Твердый остаток является соединением в кристаллической форме 1. Как альтернатива ацетону в способе может быть применен этилацетат, ацетонитрил или изопропанол.

Таблица 1

Характеристические данные для соединения в кристаллической форме 1

Техника	Перечень данных	Примечания
РПД	Кристаллическая	См. Фиг. 1-4
1H-ЯМР	Плотная	
ДСК	выраженный эндотермический процесс меньше 100°C, из-за испарения растворителя. Далее эндотермический процесс в диапазоне от около 260°C до около 276°C и экзотермический сигнал, начинающийся в диапазоне от около 250°C до около 260°C и развивающийся за пределами около 280°C. Это интерпретируется как сопутствующий процесс плавления/разложения. Точная позиция сопутствующих процессов противоположного знака очень зависит от кинетики соответствующих процессов, и специалист в данной области техники отдавать себе отчет в том, что определение точной точки плавления как пиковой температуры не рекомендуется в таких случаях.	См. Фиг. 6
Гигроскопичность	Слегка гигроскопичный (изменение массы, больше, чем 0.2% и меньше, чем 2%)	См. Фиг. 5

III. Определение биологической активности.

Подготовка мембран рецепторов hCRTH₂ и анализ смещения меченого лиганда.

В первую очередь выделяли рекомбинантные клетки HEK293-hCRTH₂ из чашек Петри в 5 мл буфера А/чашка (Буфер А: 5 mM Tris, 1 mM MgCl₂·6H₂O pH 7.4) применяя стеклянную палочку с резиновым наконечником. Клетки были перенесены в пробирки для центрифуги и центрифугировались в течение 5 мин при 400 g. Конгломерат клеток повторно растворяли в том же буфере и пробирки замораживали при -80°C. Клетки размораживали и получали фрагменты мембран гомогенизацией, применяя гомогенизатор политрон (30 с). Фрагменты мембран в дальнейшем центрифугировали при 3000 g в течение 20 мин и повторно растворяли в буфере С (Буфер С: 75 mM Tris, 25 mM MgCl₂, 250 mM сахарозы pH 7.4). Аликвотные количества фрагментов мембран сохраняли при -20°C.

Анализ связывания выполняли в конечном анализируемом объеме 250 мкл. В первую очередь в каждую ячейку помещали 25 мкл тестируемого соединения, предварительно растворенного в связывающем буфере (связывающий буфер: 50 mM Tris-Base, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA, BSA на 0.1% (не содержащего протеазу), 0.01% NaN₃, 10 mM MnCl₂ pH 7.0). После добавления 75 мкл связывающего буфера в каждую ячейку добавляли 50 мкл меченого лиганда ³H-PGD₂ (в количестве 2.5 nM (220.000 dpm/ячейка) из ANAWA ART0662). Связывание образца начинали добавлением 100 мкл фрагментов мембран CRTH₂, до достижения конечной концентрации 20 мкг/ячейка. Для неспецифического связывания в реакционную смесь добавляли PGD₂ до конечной концентрации 10 mM. Смесь образца инкубировали в течение 90 мин при комнатной температуре и потом фильтровали через 96-луночный планшет с GF/C фильтром, который предварительно замачивали в течение 3 ч в 0.5% полиэтиленимине (PEI). Фильтровальные ячейки промывали три раза ледяным связывающим буфером. Затем добавляли 40 мкл Microscint-40 (Packard) в каждую ячейку и измеряли количество сохраненной радиоактивности на Topcount (Packard).

Антагонистическая активность соединения: IC₅₀=5.6 nM.

Анализ смещения меченого лиганда - Альбумин сыворотки человека (HSA).

Анализ смещения меченого лиганда в присутствии альбумина сыворотки человека (HSA) выполняли, как описано выше со следующими модификациями. Связывающий буфер-HSA: связывающий буфер + 0.5% Sigma альбумин сыворотки человека A1887 (вместо 0.1% BSA). В каждую ячейку помещали объем 25 мкл тестируемого соединения, ранее растворенного в связывающем буфере-HSA. После добавления 75 мкл связывающего буфера-HSA в каждую ячейку добавляли 50 мкл ³H-PGD₂ (в количестве

2.5 нМ (220.000 фрт/ячейка) из ANAWA ART0662). Остальной протокол был идентичен описанному ранее.

Антагонистическая активность соединения: $IC_{50}=5.0$ нМ.

Анализ изменения формы эзинофила с плазмой человека.

После получения информированного согласия отбирали образцы крови пункцией вены согласно протоколу, одобренному этикой комитета Базеля, Швейцария. Полиморфнонуклеарные лейкоциты (содержащие эозинофилы, базофилы и нейтрофилы) изолировали, применяя способ Polymorphprep™ (Axis-Shield). Вкратце, антикоагулированную цельную кровь наслаивали на градиент Polymorphprep (плотность 1.113 г/мл) и центрифугировали при 500 g в течение 30 мин. Полиморфнонуклеарную фракцию клеток собирали и применяли для эритроцитов с пониженным солевым лизисом.

Полиморфнонуклеарные клетки повторно растворяли в буфере для анализа (1× PBS с Ca^{2+}/Mg^{2+} с добавлением 0.1% BSA, 10 мМ HEPES и 10 мМ глюкозы, pH 7.4) около 5×10^6 клеток/мл и окрашивали анти-CD49d-APC ((APC = Аллофикоцианин) в течение 1 ч при КТ. Тестируемые соединения в различных концентрациях предварительно инкубировали на 10 мин в человеческую плазму (антикоагулированная с ингибитором тромбина). Затем плазму человека добавляли к полиморфнонуклеарным клеткам до 50% конечного анализируемого объема с полиморфнонуклеарными клетками около 4×10^6 клеток/мл. После инкубации в течение 10 мин при 37°C полиморфнонуклеарные клетки активировали в течение 5 мин при 37°C добавлением PGD₂ при конечной концентрации 100 нМ. Активацию останавливали добавлением 0.5 мл параформальдегида (1%).

Сразу после фиксации с параформальдегидом образцы анализировали проточным цитометром FACSCanto (BD Biosciences) и определяли целевые клетки по их характеристикам прямого рассеяния (FSC) и бокового рассеяния (SSC). Эозинофилы определяли по анти-CD49d-APC сигналу и их характерному профилю бокового рассеяния (SSC). Изменения формы отклика, указывающие активацию эзинофила, определяли количественно как процент клеток с повышенным прямым рассеянием.

Антагонистическая активность соединения: $IC_{50}=3.1$ нМ.

In vitro цитотоксичность в первично выращенных гепатоцитах крысы.

1. Способы.

1.1. Выделение и выращивание гептоцитов крысы.

Взрослых крыс Wistar мужского пола усыпляли пентобарбиталом натрия и изолировали гепатоциты согласно стандартной процедуре, т.е. in situ перфузией печени раствором коллагеназы. Жизнеспособность очищенных гепатоцитов, проверенная способом вытеснения трипанового синего, была больше чем 85%. Изолированные гепатоциты повторно растворяли в стандарте, Williams Medium E, без фенолового красного, обогащенного (WME supp.) с трансферрином (100 мкг/мл), трийодтиронином (10 мкг/мл), гентамицином (50 мкг/мл), гидрокортизонгемисукцинатом (13.36 мкг/мл), глюкогоном (5 мкг/мл), HEPES (10 мМ), инозином (10 мкг/мл), инсулином (10 мкг/мл), стрептомицином (100 мкг/мл) и пенициллином (100 U/мл) и 10% эмбриональной бычьей сывороткой (FBS). Клетки наносили на покрытый коллагеном 24-луночный планшет при начальной плотности 2×10^5 клеток/ячейка. После 4 ч для фиксации на чашках Петри среду удаляли и заменяли новой WME supp. без FBS, содержащего тестируемые соединения, и выдерживали в течение 24 ч при 37°C в атмосфере 95% O₂ и 5% CO₂. Для каждого эксперимента, т.е. с каждой партией гепатоцитов, четырехкратно проводили обработку тестируемым соединением. В каждой чашке Петри также проводили четырехкратный контроль (обработка только несущей средой).

1.2. In vitro воздействие тестируемых соединений.

Исходные растворы тестируемых соединений получали в DMSO за несколько часов до начала обработки. Соответствующие разбавленные растворы этих исходных растворов добавляли к питательной среде только перед обработкой в порядке присвоенных конечных концентраций 0, 3, 10, 30, 100 и 300 мкМ. Конечная концентрация несущей среды DMSO составляла 1% (об./об.).

1.3. Жизнеспособность культур клеток.

1.3.1. Контроль морфологии монослоя.

Морфология монослоев гепатоцита была проконтролирована световой микроскопией после 24-часовой экспозиции тестируемого соединения. Связанные с проводимой обработкой эффекты описаны согласно приведенной ниже классификации:

0 Никаких морфологических изменений относительно обработки не наблюдали по сравнению с контрольными культурами.

1-3 Обработка, дающая в результате любые морфологические изменения, например, внутриклеточное гранулирование, вакуолизация или гибель клеток. В зависимости от серьезности эти изменения рассматривают как небольшие (1), умеренные (2) или сильные (3).

К Обработка, заканчивающаяся 100% гибелью клеток и/или полным отделением монослоя, приводящего к чистой безклеточной чашке.

1.3.2. Потеря лактатдегидрогеназы.

После 24 ч обработки культур гепатоцитов аликвотные количества культивированной среды тщательно собирали и применяли для анализа активности лактатдегидрогеназы (LDH) спектрофотометрией,

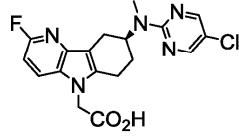
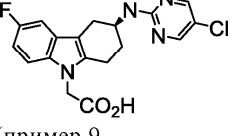
применяя комплект обнаружения цитотоксичности LDH от Clontech (cat No. 630117, Mountain View, CA, USA). Для каждого эксперимента применяли дополнительные посеы для определения полной внутриклеточной активности LDH в начале обработки. С этой целью четыре ячейки клеточной культуры за эксперимент перед началом обработки вымывали холодным насыщенным раствором соли, разрушали ультразвуком в свежей среде и гомогенизат анализировали на полную активность LDH. Активность ферментов в питательной среде оценивали и выражали в виде процентной доли от общей активности, имевшейся в культивированных гепатоцитах в начале обработки.

2. Анализ данных.

Самая низкая цитотоксическая концентрация (LCC) и неэффективная концентрация (NoEC) даны для каждого соединения, на основе морфологии клетки и потери LDH после 24 ч обработки. LCC определяют как самую низкую концентрацию тестируемого соединения, приводящую к чистому эффекту на культивированных гепатоцитах крысы (морфологическая оценка ≥ 2 или ≥ 2 -кратного увеличения потери LDH). Значение LCC > 300 мкМ указывает на отсутствие эффекта на обеих конечных точках при самой высокой тестируемой концентрации 300 мкМ. NoEC определяют как самую высокую тестируемую концентрацию соединения, которая была без эффекта на культивированных гепатоцитах крысы (морфология и потеря LDH).

3. Результаты: значения LCC и NoEC (табл. 2).

Таблица 2

Соединение	LCC [мкМ]	NoEC [мкМ]	Соединение	LCC [мкМ]	NoEC [мкМ]
 СОЕДИНЕНИЕ	> 300	> 300	 (пример 9 из WO 2011/117798)	300	30

In vivo гепатотоксичность.

Гепатотоксичность соединения формулы (I) может быть проанализирована пероральной обработкой крыс и не относящихся к отряду грызунов видов до 4 недель применением трех различных доз соединения. Восстановление возможной токсичности может быть исследовано при последующей обработке в свободный период (период восстановления). Уровни дозы выбраны на основе диапазона доз, выявленного исследованием соответствующих образцов. Высокая доза потенциально определяет токсичность для органов близко к максимально переносимой дозе. Среднюю и низкую дозу выбирают на основе предполагаемых терапевтических воздействий на организм человека. Влияние соединения оценивают при каждом уровне дозы.

Конец обработки и конец восстановления биомаркеров печени (например, ферментов печени, белка, триглицеридов или холестерина) оценивают по крови. В дополнение, срезы печени, окрашенные Гематоксилином-Эозином исследуют при помощи микроскопа, чтобы непосредственно оценить возможный ущерб для органов. Специализированное окрашивание срезов печени может быть необходимо, чтобы дополнительно охарактеризовать возможные результаты исследований относительно печени.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты, характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0 и 21.1°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (5 \pm 3)%, при (20 \pm 3)%, при (50 \pm 3)% или при (95 \pm 3)% относительной влажности и при температуре 25 \pm 5°C.

2. Кристаллическая форма (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты по п. 1, характеризующаяся:

а) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 19.8, 20.0, 21.1 и 26.4°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (5 \pm 3)% относительной влажности и при температуре 25 \pm 5°C; или

б) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 19.7, 21.1 и 26.4°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (20 \pm 3)% относительной влажности и при температуре 25 \pm 5°C; или

в) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 19.5, 21.1, 21.4 и 26.1°, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при (50 \pm 3)% относительной влажности и при температуре 25 \pm 5°C; или

г) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 19.5, 21.1, 21.5 и 26.0°, где диаграмму рентгеновской порошковой

дифрактометрии измеряют при $(95\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

3. Кристаллическая форма (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты по п.1, характеризующаяся:

а) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 15.6, 19.8, 20.0, 21.1, 23.7, 26.4, 27.5 и 28.4° , где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(5\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$; или

б) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 15.6, 19.7, 21.1, 23.3, 23.6, 26.4, 27.4 и 28.4° , где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(20\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$; или

в) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 15.2, 16.1, 19.5, 21.1, 21.4, 23.0, 26.1 и 27.0° , где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(50\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$; или

г) присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0, 16.2, 18.9, 19.5, 21.1, 21.5, 22.9, 26.0 и 27.0° , где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(95\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

4. Кристаллическая форма (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты по п.1, которая:

а) демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии, изображенную на фиг. 1, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(5\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$; или

б) демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии, изображенную на фиг. 2, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(20\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$; или

в) демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии, изображенную на фиг. 3, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(50\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$; или

г) демонстрирует диаграмму рентгеновской дифрактометрии, изображенную на фиг. 4, где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(95\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

5. Кристаллическая форма (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты по п.1, характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0 и 21.1° , где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(20\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

6. Кристаллическая форма (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты по п.1, характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии со следующими углами преломления 2θ : 12.6, 14.0 и 21.1° , где диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии измеряют при $(50\pm 3)\%$ относительной влажности и при температуре $25\pm 5^\circ\text{C}$.

7. Кристаллическая форма (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты по любому из пп.1-6, которая демонстрирует эндотермический процесс в диапазоне от 260 ± 5 до $276\pm 5^\circ\text{C}$, как определено дифференциальной сканирующей калориметрией.

8. Кристаллическая форма (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты по любому из пп.1-7, которая демонстрирует профиль гравиметрического поглощения влаги, изображенный на фиг. 5, где профиль гравиметрического поглощения влаги измеряют при 25°C .

9. Применение кристаллической формы (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты по любому из пп.1-8 в качестве лекарственного средства для предотвращения и/или лечения болезней, индуцированных рецептором CRTH_2 (гомологичная хемотаксическому рецептору молекула, экспрессируемая на Th_2 клетках).

10. Фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного компонента кристаллическую форму (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты по любому из пп.1-8 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель для предотвращения и/или лечения болезней, индуцированных рецептором CRTH_2 .

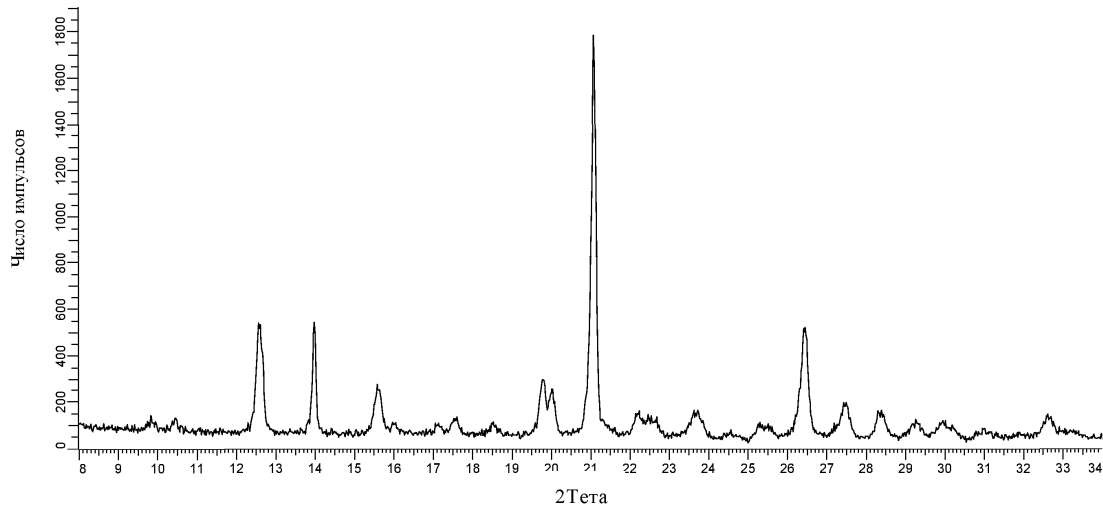
11. Применение кристаллической формы (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-

6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты по любому из пп.1-8 для предотвращения или лечения болезней, выбранных из группы, включающей астму, риниты, отек Квинке, аллергию на яд насекомых, лекарственные аллергии, аллергический синусит, аллергический нефрит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, пищевую аллергию, анафилактический шок, крапивницу, экзему, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), назальный полипоз, васкулиты малых сосудов, эозинофильный эзофагит и эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса).

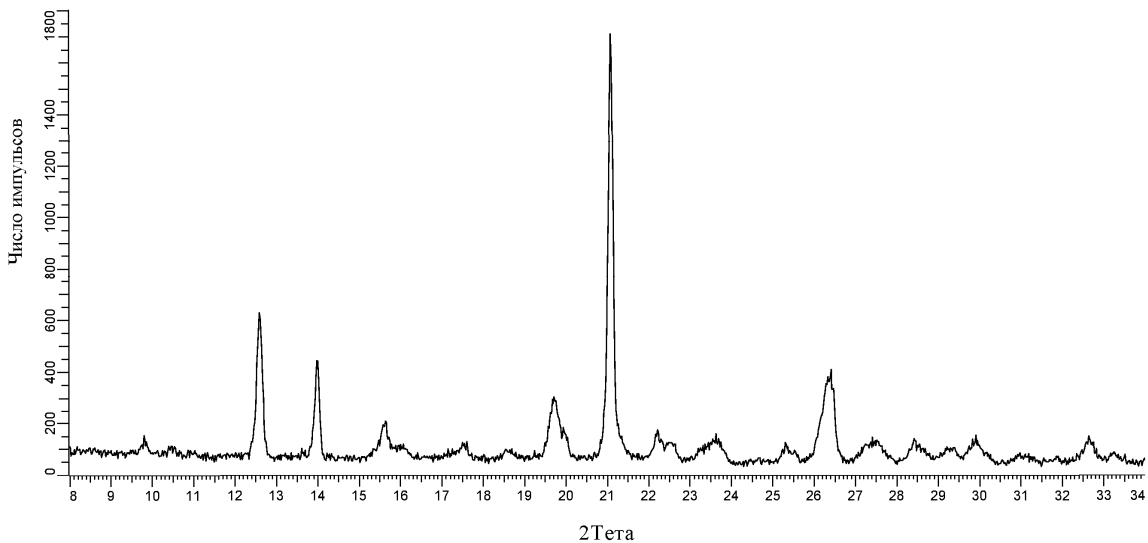
12. Применение кристаллической формы (S)-2-(8-((5-хлорпиримидин-2-ил)(метил)амино)-2-фтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-*b*]индол-5-ил)уксусной кислоты по любому из пп.1-8 для получения фармацевтической композиции для предотвращения или лечения болезней, выбранных из группы, включающей астму, риниты, отек Квинке, аллергию на яд насекомых, лекарственные аллергии, аллергический синусит, аллергический нефрит, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, пищевую аллергию, анафилактический шок, крапивницу, экзему, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), назальный полипоз, васкулиты малых сосудов, эозинофильный эзофагит и эозинофильный целлюлит (синдром Уэллса).

13. Применение по любому из пп.11 или 12, где болезнь выбрана из группы, включающей аллергическую астму, эозинофильную астму, тяжелую астму, бронхиальную астму и аллергические риниты.

14. Применение по любому из пп.11 или 12, где болезнь представляет собой назальный полипоз.

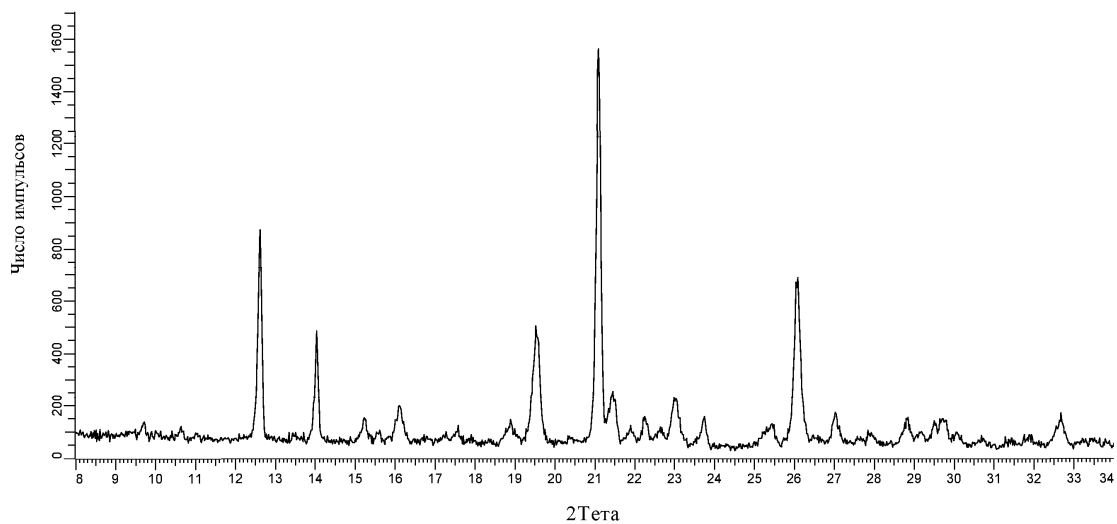


Фиг. 1

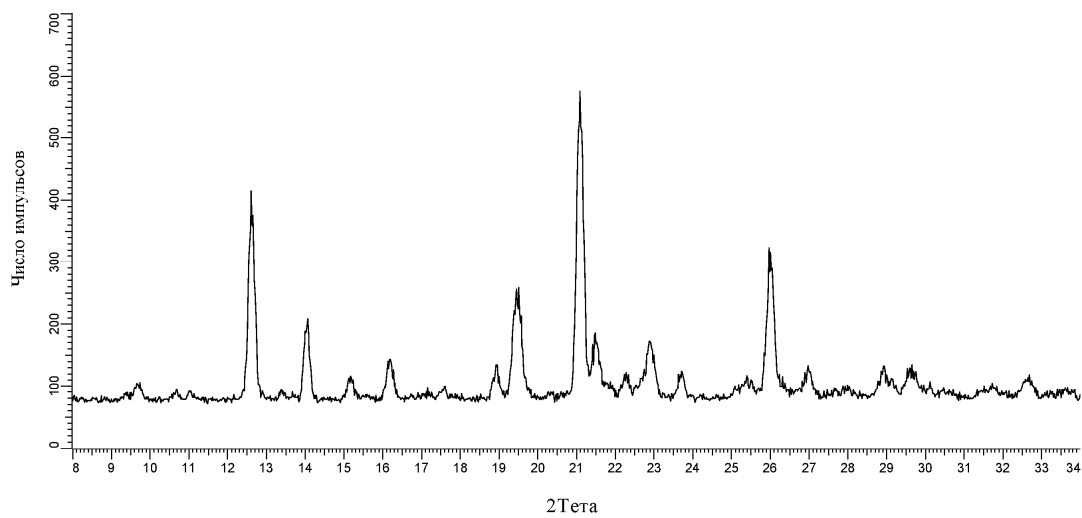


Фиг. 2

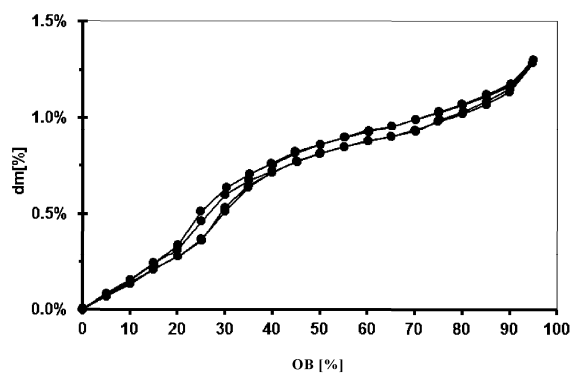
035752



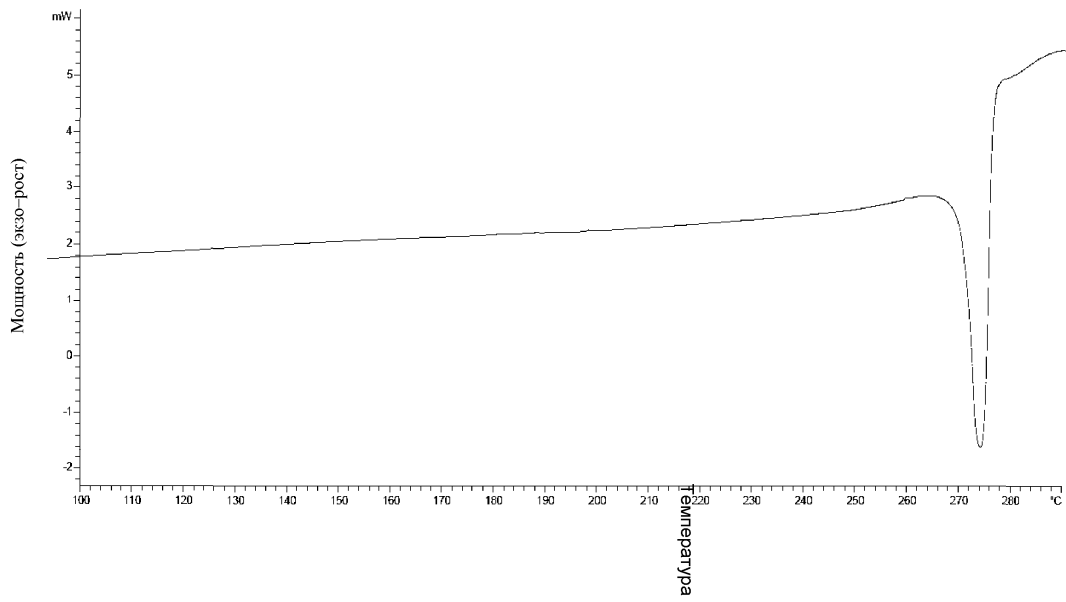
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6