

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037556**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.14

(21) Номер заявки
201792067

(22) Дата подачи заявки
2016.03.17

(51) Int. Cl. **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) **62/135,682**

(32) **2015.03.19**

(33) **US**

(43) **2018.01.31**

(86) **PCT/US2016/022858**

(87) **WO 2016/149486 2016.09.22**

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

(72) Изобретатель:
**Хекстра Уиллиам Дж., Вирт Дэвид
Дэйл (US), Эхив Трэйси, Бонно Тьерри
(GB)**

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(56) **WO-A1-2013110002
WO-A2-2014009921
KR-B1-101128370**

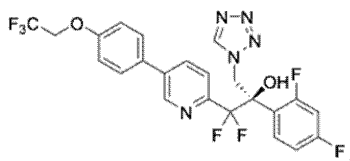
HOEKSTRA W. J. et al.: "Design and optimization of highly-selective fungal CYP51 inhibitors," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, [Epub.] 2014, Vol. 24, No. 15, pp. 3455-3458, See abstract; and table 3, compound 7d.

WO-A1-2013109998

GARVEY E. P. et al.: "VT-1161 dosed once daily or once weekly exhibits potent efficacy in treatment of dermatophytosis in a guinea pig model," Antimicrobial Agents and Chemotherapy, [Epub.] 20 January 2015, Vol. 59, No. 4, pp. 1992-1997, See abstract; and figure 1.

WO-A1-2007052943

(57) Изобретение относится к полиморфным формам соединения формулы 1



Настоящее изобретение относится к полиморфным формам соединения 1 или 1a и способам получения полиморфов соединения 1 и 1, которые полезны в качестве противогрибковых средств. В частности, настоящее изобретение обеспечивает новую методику получения полиморфов соединения 1 и его замещенных производных.

Уровень техники

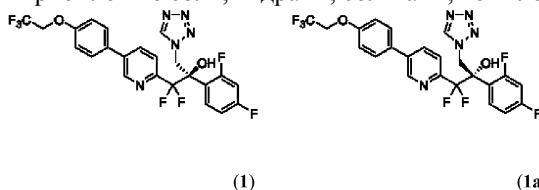
Хорошо известно, что кристаллическая полиморфная форма конкретного лекарственного средства часто является важной определяющей простоты лекарственного средства для получения, стабильности, растворимости, стабильности при хранении, легкости получения препарата и *in vivo* фармакологии. Полиморфные формы возникают, когда та же композиция вещества кристаллизуется в другую структурную решетку, что приводит к различным термодинамическим свойствам и стабильностям, характерным для конкретной полиморфной формы. В случаях, когда могут быть получены два или более полиморфных вещества, желательно иметь способ получения каждого из полиморфов в чистом виде. При определении того, какой полиморф является предпочтительным, необходимо сравнить многочисленные свойства полиморфов и выбрать предпочтительный полиморф на основе многих переменных физических свойств. Вполне возможно, например, что одна полиморфная форма может быть предпочтительной в некоторых случаях, когда определенные аспекты, такие как легкость получения, стабильность и т.д., считаются особенно важными. В других ситуациях, например, для большей растворимости и/или превосходной фармакокинетики может быть предпочтительным другой полиморф.

Так как улучшенные лекарственные препараты, демонстрирующие, например, лучшую биодоступность или лучшую стабильность, постоянно ищутся, существует постоянная потребность в новых или более чистых полиморфных формах существующих молекул лекарственных средств. Различные кристаллические полиморфы соединения 1 или 1a, описанные в настоящей заявке, помогают удовлетворить эти и другие потребности.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к полиморфным формам соединений 1 или 1a. Настоящее изобретение также относится к способам синтеза 1 или 1a. Способы могут включать приведенные в настоящей заявке соединения.

Одним объектом настоящего изобретения являются полиморфные формы соединений формулы 1 или 1a, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, комплексы или пролекарства.



В одном варианте настоящее изобретение представляет собой безводную форму соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке. В другом варианте, безводная форма соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке, является выделенной. В другом варианте, безводная форма соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке, является выделенной и содержит менее 2 мас. % воды (например, < 1 мас.%, < 0.5 мас.%, < 0.25 мас.%, < 0.1 мас.%). В другом варианте безводная форма соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке, является выделенной и содержит менее 750 ч./млн воды (например, < 500 ч./млн, < 400 ч./млн, < 300 ч./млн, < 250 ч./млн, < 200 ч./млн, < 150 ч./млн, < 100 ч./млн, < 50 ч./млн).

В другом варианте настоящее изобретение представляет собой солевую, гидратную или сольватную форму соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке, имеющую физикохимические характеристики, описанные в настоящей заявке.

Соединения согласно настоящему изобретению включают те, которые идентифицируются как достигающее аффинности, по меньшей мере частично, с металлоферментом, путем образования одной или более из следующих типов химических взаимодействий или связей с металлом: сигма-связи, ковалентные связи, ковалентно-координационные связи, ионные связи, пи-связи, дельта-связи или взаимодействия обратного связывания.

Соединения 1 и 1a описаны в уровне техники, включая патент США 8236962 (включенный в настоящую заявку посредством ссылки), как и способы их получения.

Способы содействия металл-лиганд связывающим взаимодействиям известны в данной области техник, как приведено в ссылках, включающих, например "Principles of Bioinorganic Chemistry" by Lipard and Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions" by Basolo and Pearson John Wiley & Sons Inc; 2nd edition (September 1967); "Biological Inorganic Chemistry" by Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue et al. "Nature Chemical Biology", vol. 4, no. 2, 107-109 (2008).

В следующих вариантах выполнения настоящего изобретения делается ссылка на схемы и соединения, приведенные в настоящей заявке, включая реагенты и условия реакции, определенные в настоящей

заявке. Другие варианты выполнения настоящего изобретения включают любые из соединений, реагентов, их трансформаций или способов получения, определенных в примерах, приведенных в настоящей заявке (целиком или частично), включая варианты выполнения настоящего изобретения с отдельными элементами (например, соединения или трансформации) или варианты выполнения настоящего изобретения, включающие множество элементов (например, соединения или трансформации).

В другом варианте, настоящее изобретение обеспечивает способ получения безводной формы любого соединения формулы, раскрытой в настоящей заявке, включающий помещение соединения формулы, раскрытой в настоящей заявке, в растворитель, и перекристаллизацию и выделение соединения в безводной форме соединения. В другом варианте, способ дополнительно включает: сушку полученного безводного соединения; сушку полученного безводного соединения под вакуумом; сушку полученного безводного соединения под вакуумом при около 35°C или выше (например, 40°C или выше; 45°C или выше; 50°C или выше).

В варианте указанный выше способ включает: органический растворитель (например, простые эфиры, кетоны, сложные эфиры, спирты, амиды, ацетонитрил и тому подобное), спиртовой растворитель (например, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, бутанол, и тому подобное); два или более растворителей (например, комбинацию спиртов, комбинацию спирта и углеводорода, 2-пропанол и н-гексан); или три или более растворителей (например, комбинацию трех спиртов, комбинацию двух спиртов и углеводорода). Полезные согласно настоящему изобретению растворители известны из уровня техники.

В варианте указанный выше способ включает органический растворитель (например, углеводороды, простые эфиры, кетоны, сложные эфиры, амиды, ацетонитрил и тому подобное), спиртовой растворитель (например, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, бутанол, и тому подобное) или воду; два или более растворителей (например, комбинацию органического растворителя и спирта; комбинацию спирта и углеводорода; 2-пропанол и н-гептан); или три или более растворителей. В другом варианте, способ включает комбинацию растворителей, где указанная комбинация содержит <15% (мас./мас.) общего количества воды, метанола и этанола. В другом варианте, комбинация растворителей содержит органический растворитель (например, гексаны, гептаны, трет-бутилметилловый простой эфир, циклогексан, толуол, анизол, ксилол, циклогексанон, метилтетрагидрофуран, диметилформамид, N-метилпирролидинон) и спирт (например, метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, бутанол), где указанная комбинация содержит <X% (мас./мас.) общего количества воды, метанола и этанола. В другом варианте, комбинацией растворителей является 2-пропанол и органический растворитель. В другом варианте, комбинацией растворителей является спирт и н-гептан, где указанная комбинация содержит <X% (мас./мас.) общего количества воды, метанола и этанола. В другом варианте комбинацией растворителей является 2-пропанол и н-гептан. Полезные согласно настоящему изобретению растворители известны из уровня техники.

В другом варианте, настоящее изобретение представляет собой безводную форму соединения любой из формул, приведенных в настоящей заявке, полученную способом, описанным в настоящей заявке.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения полиморфной формы соединений формулы 1 или 1a, или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, комплексов или пролекарств.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения растворитель для кристаллизации или смесь растворителей кристаллизации в любом из представленных вариантов выполнения настоящего изобретения представляет собой этилацетат, изопропилацетат, этанол, метанол или ацетонитрил или их комбинации.

В другом варианте выполнения настоящего изобретения сорастворитель для кристаллизации или смесь сорастворителей для кристаллизации в любом из представленных вариантов выполнения настоящего изобретения представляет собой пентан, метил- m-бутиловый простой эфир, гексан, гептан или толуол или их комбинации.

В другом варианте любой из вариантов выполнения настоящего изобретения, представленных в настоящей заявке, может включать повторение стадии (стадий) энантиобогащения до достижения желаемого уровня энантиобогащения.

В другом варианте любой из вариантов выполнения настоящего изобретения, представленных в настоящей заявке, может включать повторение стадии (стадий) энантиобогащения и/или стадий очистки до достижения желаемого уровня энантиобогащения и/или очистки.

В других вариантах выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает соединение любой из приведенных в настоящей заявке формул, где соединение ингибирует (или идентифицируется как ингибирующее) ланостерол деметилазу (CYP51).

В другом варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение любой из приведенных в настоящей заявке формул и фармацевтически приемлемый носитель.

В других вариантах выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает способ модуляции металлоферментной активности у субъекта, включающий контакт субъекта с соединени-

ем любой из приведенных в настоящей заявке формул, в количестве и при условиях, достаточных для модуляции металлоферментной активности.

В одном варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего от или подверженного металлофермент-связанного нарушения или заболевания, включающий введение субъекту эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящей заявке формул или его фармацевтической композиции.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего от или подверженного металлофермент-связанного нарушения или заболевания, где субъект идентифицируется как нуждающийся в лечении металлофермент-связанного нарушения или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящей заявке формул или его фармацевтической композиции, так что указанный субъект лечится от указанного нарушения.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает способ лечения субъекта, страдающего от или подверженного металлофермент-связанного нарушения или заболевания, где субъект идентифицируется как нуждающийся в лечении металлофермент-связанного нарушения или заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения любой из приведенных в настоящей заявке формул или его фармацевтической композиции, так что металлоферментная активность у указанного субъекта модулируется (например, пониженная регуляция, ингибирование). В другом варианте выполнения настоящего изобретения, соединения, определенные в настоящей заявке, преимущественно нацелены на раковые клетки по сравнению с нетрансформированными клетками.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает XRPD график безводной формы соединения 1;
 фиг. 2 показывает график термоанализа безводной формы соединения 1;
 фиг. 3 показывает XRPD график этанол-сольватной формы соединения 1;
 фиг. 4 показывает график термоанализа этанол-сольватной формы соединения 1;
 фиг. 5 показывает XRPD график 1.5 гидратной формы соединения 1;
 фиг. 6 показывает график термоанализа 1.5 гидратной формы соединения 1;
 фиг. 7 показывает XRPD график X-гидратной (верхний) и безводной (нижний) форм соединения 1;
 фиг. 8 показывает график термоанализа X-гидратной (верхний) и безводной (нижний) форм соединения 1.

Описание изобретения Определения

Термин "хиральная" относится к молекулам, которые обладают свойством несовпадения при наложении с партнером зеркального отражения, тогда как термин "ахиральная" относится к молекулам, которые обладают свойством совпадения с их зеркальным отражением.

Термин "диастереомеры" относится к стереоизомерам с двумя или более центрами асимметрии, молекулы которых не являются зеркальным отражением друг друга.

Термин "энантиомера" относится к двум стереоизомерам соединения, которые не являются зеркальным отражением друг друга. Эквимолярная смесь двух энантиомеров называется "рацемической смесью" или "рацематом".

Термин "изомеры" или "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют идентичный химический состав, но различаются с точки зрения расположения атомов или групп в пространстве.

Термин "пролекарство" включает соединения с составляющими, которые могут подвергаться метаболизму *in vivo*. В общем, пролекарства метаболизируются *in vivo* эстеразами или посредством других механизмов до активных лекарственных средств. Примеры пролекарств и их применения хорошо известны в данной области техники (см., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19). Пролекарства могут быть получены *in situ* в ходе конечного выделения и очищения соединений или путем отдельной реакции очищенного соединения в его свободной кислотной форме или в форме гидроксила с подходящим эстерифицирующим агентом. Гидроксильные группы могут быть превращены в сложные эфиры путем обработки карбоновой кислотой. Примеры пролекарственных составляющих включают составляющие на основе сложных эфиров замещенных и незамещенных разветвленных или неразветвленных низших алкилов (например, сложные эфиры пропионовой кислоты), низший алкил-сложные эфиры, ди-низший алкил-амино-низший алкил-сложные эфиры (например, диметиламиноэтиловый сложный эфир), ациламино-низший алкил-сложные эфиры (например, ацетилоксиметиловый сложный эфир), ацилокси-низший алкил-сложные эфиры (например, пивалоилоксиметиловый сложный эфир), ариловые сложные эфиры (фениловый сложный эфир), арил-низший алкил-сложные эфиры (например, бензиловый сложный эфир), замещенный (например, метил, галоген или метокси заместителями) арил и арил-низший алкил-сложные эфиры, амиды, низший алкил-амиды, ди-низший алкил-амиды и гидрокси амиды. Предпочтительными пролекарственными составляющими являющимися сложные эфиры пропионовой кислоты и ациловые сложные эфиры. Пролекарства, которые превращаются в активные формы через другие механизмы *in vivo*, также включены в настоящее изобретение. В вариантах выпол-

нения настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению представляют собой пролекарства любой из формул, приведенных в настоящем документе.

Термин "субъект" относится к животным, таким как млекопитающие, включая, но без ограничения к этому, приматов (например, людей), коров, овец, козлов, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и тому подобное. В определенных вариантах выполнения настоящего изобретения субъектом является человек.

Формы единственного числа относятся к "одному или более", при применении в описании настоящего изобретения, включая формулу изобретения. Таким образом, например, ссылка на "образец" включает множество образцов, если из контекста ясным образом не следует иное (например, множество образцов), и так далее.

В описании изобретения и в формуле изобретения слова "содержат," "содержит" и "содержание" применяются в смысле, обозначающем отсутствие исключения, если из контекста не следует иное.

Как применяется в описании настоящего изобретения термин "около", применяемый в отношении значения, означает и охватывает его вариации, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 20\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 10\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 5\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 1\%$, в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 0.5\%$ и в некоторых вариантах выполнения изобретения $\pm 0.1\%$ от конкретного количества, так как такие вариации подходят для осуществления заявленных способов или применения заявленных композиций.

Термин "ингибитор" в описании настоящего изобретения означает молекулу, которая проявляет ингибирующую активность в отношении металлофермента. Термин "ингибировать", при применении в описании настоящего изобретения, означает понижение активности металлофермента по сравнению с активностью металлофермента в отсутствии ингибитора. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения термин "ингибирование" означает понижение активности металлофермента на по меньшей мере около 5%, по меньшей мере около 10%, по меньшей мере около 20%, по меньшей мере около 25%, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90% или по меньшей мере около 95%. В других вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение активности металлофермента на от около 5 до около 25%, от около 25 до около 50%, от около 50 до около 75% или от около 75 до 100%. В некоторых вариантах выполнения настоящего изобретения ингибирование означает понижение активности металлофермента на около 95-100%, например понижение активности фермента на 95, 96, 97, 98, 99 или 100%. Такие понижения могут быть измерены с применением множества методик, которые известны специалистам в данной области техники. Конкретный анализ измерения индивидуальной активности описывается ниже.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению включают олефины, имеющие одну из двух геометрий: "Z" относится к геометрии, которая обозначается как "цис" (та же сторона) конфигурация, тогда как "E" относится к геометрии, которая обозначается как "транс" (противоположная сторона) конфигурация. В отношении номенклатуры хирального центра применяются термины "d" и "l" конфигурация, как определено согласно рекомендациям ИЮПАК. Термины диастереомер, рацемат, эписмер и энантиомер применяются в описании настоящего изобретения в их обычном контексте для описания стереохимии препаратов.

Кислоты и основания, полезные в способах согласно настоящему изобретению, известны в данной области техники. Кислотными катализаторами являются любые известные кислотные соединения, которые могут быть неорганическими (например, соляная, серная, азотная кислоты, трихлорид алюминия) или органическими (например, камфорсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, трифлат иттербия) по своей природе. Кислоты полезны либо в каталитическом, либо в стехиометрическом количествах для содействия химическим реакциям. Основаниями являются любые основные химические соединения, которые могут быть неорганическими (например, бикарбонат натрия, гидроксид калия) или органическими (например, триэтиламин, пиридин) по своей природе. Основания полезны либо в каталитическом, либо в стехиометрическом количествах для содействия химическим реакциям.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены способами органического синтеза, известными в данной области техники. Способы оптимизации условий реакции, если необходимо уменьшить конкурирующие побочные продукты, известны в данной области техники. При оптимизации реакции и масштабировании могут предпочтительно применяться оборудование для высокоскоростного параллельного синтеза и микрореакторы, контролируемые компьютером (например, Design And Optimization in Organic Synthesis, 2nd Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jhnisch K. et al, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43: 406; и ссылки приведенные там). Дополнительные реакционные схемы и протоколы могут быть определены специалистами в данной области техники, путем применения коммерчески доступного программного обеспечения для поиска структуры по базам данных, например, SciFinder® (CAS division of the American Chemical Society) и CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), или

путем соответствующего поиска по ключевому слову с применением средства для поиска в интернете, такого как Google®, или баз данных, допускающих поиск по ключевому слову, как например база данных текстов патентного ведомства США. Настоящее изобретение включает промежуточные соединения, применяемые при получении соединений приведенных в настоящей заявке формул, а также способы получения таких соединений и промежуточных соединений, включая, без ограничения к этому, специально описанные в приведенных в настоящей заявке примерах.

Соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать связи (например, углерод-углеродные связи), где вращение связи ограничено около этой конкретной связи, например, ограничение в результате присутствия кольца или двойной связи. Соответственно, все цис/транс и E/Z изомеры определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Соединения согласно настоящему изобретению могут также быть представлены во множественных таутомерных формах, в таком случае настоящее изобретение определенным образом охватывает все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем изобретении, даже если только одна таутомерная форма может быть представлена. Все такие изомерные формы таких соединений согласно настоящему изобретению определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Все кристаллические формы и полиморфы соединений, описанных в описании настоящего изобретения, определенным образом включены в объем настоящего изобретения. Также вариантами выполнения настоящего изобретения являются экстракты и фракции, содержащие соединения по настоящему изобретению. Термин изомеры, как подразумевается, включает диастереоизомеры, энантиомеры, региоизомеры, структурные изомеры, ротационные изомеры, таутомеры и тому подобное. Для соединений, которые содержат один или более стереогенных центров, например хиральных соединений, способы согласно настоящему изобретению могут выполняться с энантиомерно обогащенным соединением, рацематом или смесью диастереомеров.

Предпочтительные энантиомерно обогащенные соединения имеют энантиомерный избыток 50% или более, более предпочтительно соединение имеет энантиомерный избыток 60, 70, 80, 90, 95, 98 или 99% или более. В предпочтительных вариантах выполнения настоящего изобретения только один энантиомер или диастереомер хирального соединения согласно настоящему изобретению вводится в клетки или субъекту.

Фармацевтические композиции

В одном варианте выполнения настоящего изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно любой из приведенных в настоящей заявке формул и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте выполнения изобретения настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, дополнительно содержащую дополнительное терапевтическое средство. В другом варианте выполнения настоящего изобретения дополнительным терапевтическим средством является противораковое средство, противогрибковое средство, сердечно-сосудистое средство, противовоспалительное средство, химиотерапевтическое средство, антиангиогенное средство, цитотоксическое средство, антипролиферативное средство, средство для лечения нарушения обмена веществ, средство для лечения офтальмологических заболеваний, средство для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), средство для лечения урологических заболеваний или средство для лечения желудочно-кишечных заболеваний.

Одним вариантом выполнения настоящего изобретения является набор, содержащий эффективное количество соединения согласно любой из приведенных в настоящей заявке формул, в стандартной лекарственной форме, вместе с инструкциями по введению соединения субъекту, страдающему от металлофермент-связанного заболевания или нарушения, или подверженного ему, включая рак, солидную опухоль, сердечно-сосудистое заболевание, воспалительное заболевание, инфекционное заболевание. В других вариантах выполнения настоящего изобретения заболеванием, нарушением или их симптомами является нарушение обмена веществ, офтальмологическое заболевание, заболевание центральной нервной системы (ЦНС), урологическое заболевание или желудочно-кишечное заболевание.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" или "фармацевтически приемлемый носитель", согласно его значению, включает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруживаемых в соединениях, описанных в описании настоящего изобретения. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, основно-аддитивные соли могут быть получены путем контакте нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательного основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей основного добавления включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органическую аминосоль или соль магния, или подобную соль. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотнo-аддитивные соли могут быть получены путем контакта нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желательной кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей кислотного добавления включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромисто-водородная кислота, азотная кислота, угольная кислота,

моногокарбоновая кислота, фосфорная кислота, моногофосфорная кислота, дигидрофосфорная кислота, серная кислота, моногосерная кислота, иодистоводородная кислота или фосфорная кислота и тому подобное, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, как, например, уксусная кислота, пропионовая кислота, изомасляная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, бензойная кислота, янтарная кислота, пробковая кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, миндальная кислота, фталевая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толилсульфоновая кислота, лимонная кислота, винная кислота, метансульфоновая кислота и тому подобное. Сюда также включены соли аминокислот, такие как аргинат и тому подобное, и соли органических кислот, как например глюкуроновой или галактуриновой кислот, и тому подобное (см., например, Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Определенные специфические соединения согласно настоящему изобретению содержат как основную, так и кислотную функциональные группы, что позволяет соединениям превращаться либо в соли основного добавления, либо в соли кислотного добавления. Другие фармацевтически приемлемые носители, известные специалистам в данной области техники, подходят согласно настоящему изобретению.

Нейтральные формы соединений могут регенерироваться контактированием соли с основанием или кислотой и выделением исходного соединения удобным образом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но что касается целей настоящего изобретения, то в остальном соли эквивалентны исходной форме соединений согласно настоящему изобретению.

Помимо солевых форм, настоящее изобретение предоставляет соединения, которые являются пролекарственной формой. Пролекарства активных соединений, описанных в настоящем изобретении, являются неактивными соединениями, которые легко подвергаются химическим превращениям в физиологических условиях с получением активных соединений согласно настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут подвергаться превращению в активные соединения согласно настоящему изобретению химическими или биохимическими методами *ex vivo*. Например, пролекарства могут подвергаться медленному превращению в активные соединения согласно настоящему изобретению при размещении их в резервуаре трансдермальной заплаты с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как в несольватированных формах, так и в сольватированных формах, включая гидратные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, и подразумевается, что они включены в объем настоящего изобретения. Определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать во множестве кристаллических или аморфных форм. В общем, физические формы эквивалентны для областей применения, предусмотренных настоящим изобретением, и подразумевается, что они включены в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В варианте выполнения настоящего изобретения соединение вводится субъекту с применением фармацевтически приемлемого состава, например фармацевтически приемлемого состава, который обеспечивает пролонгированную доставку соединения субъекту в течение по меньшей мере 12, 24, 36, 48 ч, одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель после введения субъекту фармацевтически приемлемого состава.

Точные уровни доз и временной порядок введения активных ингредиентов в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению может варьироваться таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желательного терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без возникновения токсичных эффектов (или непереносимых токсичных эффектов) в организме пациента.

При применении по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению вводится в фармацевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в этом, в фармацевтическом носителе, путем внутривенной, внутримышечной, подкожной или интрацеребровентрикулярной инъекции, или путем перорального введения, или путем местного введения. В соответствии с настоящим изобретением соединение согласно настоящему изобретению может вводиться само по себе или в комбинации со вторым отличным терапевтическим средством. Выражение "в комбинации с" означает совместное введение, по существу одновременное введение или последовательное введение. В одном варианте выполнения настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению вводится пронзительно. Соединение согласно настоящему изобретению может, таким образом, вводиться в течение короткого курса лечения, такого как от около 1 дня до около 1 недели. В другом варианте выполнения настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению может вводиться в течение более длительного периода лечения для улучшения хронических нарушений, такого как, например, в течение от около одной недели до нескольких месяцев, в зависимости от состояния, которое подлежит лечению.

Термин "фармацевтически эффективное количество", как применяется в описании настоящего изобретения, означает количество соединения согласно изобретению, достаточно высокого для существенной положительной модификации состояния, которое подлежит лечению, но достаточно низкого, чтобы

избежать серьезных побочных эффектов (при целесообразном соотношении благоприятный эффект/риск), по результатам тщательной медицинской клинической оценки. Фармацевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению будет варьироваться в зависимости от конкретной цели, которая должна быть достигнута, возраста и физического состояния пациента, подлежащего лечению, серьезности излечиваемого заболевания, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии и конкретного применяемого соединения. Например, терапевтически эффективное количество, вводимое ребенку или новорожденному, будет пропорционально уменьшено в соответствии с тщательной медицинской клинической оценкой. Эффективным количеством соединения согласно настоящему изобретению будет, таким образом, минимальное количество, которое будет обеспечивать желательный эффект.

Несомненным преимуществом настоящего изобретения при практическом осуществлении является то, что соединение может вводиться обычным образом, например с помощью таких путей введения как внутривенный, внутримышечный, подкожный, пероральный или интрацеребровентрикулярная инъекция, или путем местного введения, например, в виде кремов или гелей. В зависимости от маршрута пути активные ингредиенты, которые содержат соединение согласно настоящему изобретению, могут требовать покрытия материалом для защиты соединения от действия ферментов, кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение. Для того чтобы ввести соединение согласно изобретению путем введения, отличного от парентерального, соединение может быть покрыто материалом для предотвращения инактивации или вводиться вместе с ним.

Соединение может вводиться парентерально или интраперитонеально. Дисперсии могут также быть получены, например, в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, или в маслах.

Некоторыми примерами веществ, которые могут служить в качестве фармацевтических носителей, являются сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и её производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетаты целлюлозы; порошкообразная трагакантовая камедь; солод; желатин; тальк; стеариновые кислоты; стеарат магния; сульфат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и какао-масло; полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; агар; альгиновые кислоты; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; и раствор фосфатного буфера; порошок из сухого молока; а также другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических композициях, такие как витамин С, эстроген и эхинацея, например. Также могут присутствовать смазывающие средства и смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия, а также окрашивающие агенты, ароматизирующие вещества, лубриканты, эксципиенты, таблетирующие агенты, стабилизаторы, антиоксиданты и консерванты. Солюбилизирующие агенты, включая, например, кремофор и бета-циклодекстрины, также могут применяться в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения согласно изобретению (или их пролекарства) могут быть получены посредством обычных процессов смешивания, растворения, грануляции, растирания в порошок с получением драже, эмульгирования, инкапсуляции, включения или лиофилизации. Композиции могут быть получены обычным образом, с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или вспомогательных веществ, которые способствуют превращению активных соединений в препараты, которые могут применяться фармацевтическим путем.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения согласно изобретению, могут иметь форму, подходящую практически для любого пути введения, включая, например, местное введение, окулярное введение, пероральное введение, буккальное введение, системное введение, назальное введение, инъекцию, трансдермальное введение, ректальное введение, вагинальное введение и тому подобное, или форму, подходящую для введения путем ингаляции или вдывания.

Для местного введения активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) могут быть получены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и тому подобное.

Системные составы включают составы, разработанные для введения путем инъекции, например подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или интраперитонеальной инъекции, а также составы, разработанные для трансдермального, трансмукозального, перорального или пульмонального введения.

Применяемые инъекционные препараты включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного соединения (активных соединений) в водной или масляной среде. Композиции могут также содержать вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме (например, в ампулах или в контейнерах, содержащих множество доз) и могут содержать добавленные консерванты.

Альтернативным образом, инъекционный состав может быть получен в форме порошка для восстановления подходящей средой, включая, но без ограничения к этому, стерильную апирогенную воду, буфер, раствор декстрозы и тому подобное, перед применением. С этой целью активное соединение (ак-

тивные соединения) может быть высушено (могут быть высушены) любым известным в данной области техники методом, таким как лиофилизация, и восстановлено перед применением.

Для трансмукозального введения в составе применяются пенетранты, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. Такие пенетранты известны в данной области техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, лепешек, таблеток или капсул, полученных обычными средствами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как связывающие агенты (например, предварительно желатинизированный крахмал маиса, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); дезинтегрирующие средства (например, картофельный крахмал или натрия крахмал гликолят) или смачивающие агенты (например, натрия лаурилсульфат). Таблетки могут быть покрыты способами, известными в данной области техники, например сахарами или энтеросолюбильными покрытиями.

Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, эликсиров, растворов, сиропов или суспензий или они могут присутствовать в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут быть получены с помощью обычных средств с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или акация); неводными средами (например, миндальное масло, масляные сложные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил или пропил п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Препараты также могут содержать буферные соли, консерванты, ароматизирующие вещества, окрашивающие и подслащающие агенты, при необходимости.

Препараты для перорального введения могут быть подходящим образом получены с обеспечением контролируемого высвобождения активного соединения или пролекарства, как хорошо известно.

Для буккального введения композиции могут иметь форму таблеток или лепешек, полученных обычным образом.

Для ректального и вагинального путей введения активное соединение(ия) могут быть приготовлены в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиториях или мазей, содержащих традиционные основы суппозитория, такие как какао-масло или другие глицериды.

Для назального введения или введения путем ингаляции или вдухания активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) могут, как правило, доставляться в форме аэрозольного спрея из контейнера, находящегося под давлением, или распылителя, с применением подходящего газавытеснителя, как например, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, фторуглероды, диоксид углерода или другого подходящего газа. В случае сжатого аэрозоля, единица дозы может быть определена с помощью обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи для применения в ингаляторах или вдухателях (например, капсулы и картриджи, состоящие из желатина) могут быть получены с содержанием порошкообразной смеси соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал.

Конкретный пример состава в виде водной суспензии, подходящего для назального введения с применением доступных для приобретения коммерческим путем устройств для распыления в нос, включает следующие ингредиенты: активное соединение или пролекарство (0.5-20 мг/мл); бензалкония хлорид (0.1-0.2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN® 80; 0.5-5 мг/мл); натрий-карбоксиметилцеллюлозу или микрокристаллическая целлюлозу (1-15 мг/мл); фенилэтанол (1-4 мг/мл); и декстрозу (20-50 мг/мл). Значение pH конечной суспензии может быть доведено до интервала от около 5 до 7, причем pH около 5.5 является типичным.

Для пролонгированной доставки активное(ые) соединение(ия) или пролекарство(а) могут быть получены в виде препарата-депо для введения путем имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент может входить в состав вместе с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, как эмульсия в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли. Альтернативным образом, могут применяться трансдермальные системы доставки получают в виде трансдермального диска или пластыря, который медленно высвобождает активное(ые) соединение(ия) для подкожной абсорбции. С этой целью могут применяться усилители проникновения для облегчения трансдермального проникновения активного(ых) соединения(ий). Подходящие трансдермальные пластыри описываются, например, в Патенте США № 5407713; Патенте США № 5352456; Патенте США № 5332213; Патенте США № 5336168; Патенте США № 5290561; Патенте США № 5254346; Патенте США № 5164189; Патенте США № 5163899; Патенте США № 5088977; Патенте США № 5087240; Патенте США № 5008110 и Патенте США № 4921475, каждый из которых включен в настоящий документ в полном объеме путем ссылки.

Альтернативным образом, для доставки могут применяться другие фармацевтические системы доставки. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами носителей для доставки, которые могут применяться для доставки активного(ых) соединения(ий) или пролекарства (пролекарств). Также

могут применяться определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид (DMSO).

Если желательно, фармацевтические композиции могут присутствовать в виде набора или раздаточного устройства, которые могут содержать одну или более стандартных лекарственных форм, содержащих активное соединение (активные соединения). Набор может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, как например блистерная упаковка. Набор или блистерная упаковка могут сопровождаться инструкциями по применению.

Активное соединение (активные соединения) или пролекарство(а) согласно раскрываемому объекту изобретения или их композиции, как правило, будут применяться в количестве, эффективном для достижения желательного результата, например, в количестве, эффективном для лечения или профилактики конкретного заболевания, подлежащего лечению. Соединение(ия) может (могут) вводиться терапевтически для достижения терапевтической пользы или профилактически для достижения профилактической пользы. Под терапевтической пользой понимается ликвидация или уменьшение рассматриваемого нарушения, подлежащего лечению, и/или ликвидация или уменьшение одного или более симптомов, связанных с рассматриваемым нарушением, так что улучшается самочувствие или состояние пациента, несмотря на то, что пациент может все еще страдать от рассматриваемого нарушения. Например, введение соединения пациенту, страдающему от аллергии, обеспечивает терапевтическую пользу, но только если рассматриваемая аллергическая реакция исключается или уменьшается, а также если у пациента наблюдается уменьшение серьезности или продолжительности симптомов, связанных с аллергией, после воздействия аллергена. Другой пример, терапевтическая польза в контексте астмы включает улучшение дыхания после начала приступа астмы, или уменьшение частоты или серьезности астматических приступов. Терапевтическая польза также включает прекращение или замедление развития заболевания, независимо от того происходит ли улучшение.

В отношении профилактического введения необходимо отметить, что соединение может вводиться пациенту в случае риска развития одного из ранее описанных заболеваний. Пациент в случае риска развития заболевания может быть пациентом, обладающим характеристиками, приводящими к помещению пациента в обозначенную группу риска, как определено соответствующим профессионалом в области медицины или группой. Пациентом с риском также может быть пациент, которые обычно или регулярно находится в среде, где происходит развитие рассматриваемого заболевания, которое можно лечить путем введения ингибитора металлоферментов согласно настоящему изобретению. Другими словами, пациентом с риском является пациент, который обычно или регулярно подвергается воздействию условий, вызывающих болезнь или расстройство, или может быть подвержен в высокой степени в течение ограниченного периода времени. Альтернативным образом, профилактическое введение может применяться, чтобы избежать возникновения у пациентов симптомов, позволяющих диагностировать рассматриваемое заболевание.

Количество вводимого соединения будет зависеть от множества факторов, включая, например, конкретное показание, подлежащее лечению, путь введения, желательно ли достичь профилактики либо лечения, серьезность показания, подлежащего лечению, и возраст и вес пациента, биодоступность конкретного активного соединения и тому подобное. Определение эффективной дозы находится в компетенции специалиста в данной области техники.

Эффективные дозы могут быть оценены первоначально на основе анализов *in vitro*. Например, начальная доза для применения на животных может быть получена для достижения концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке, которая равно или больше IC_{50} конкретного соединения, как измерено в анализе *in vitro*, как например *in vitro* грибковая MIC или MFC и других *in vitro* анализах, описанных в разделе Примеры. Расчет доз для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке учитывает биодоступность конкретного соединения, что входит в компетенцию специалиста в данной области техники. Для руководства смотрите Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, latest edition, Pagamonon Press, и ссылки, приведенные там, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Первоначальные дозы также могут быть оценены на основании *in vivo* данных, как, например, животные модели. Животные модели, полезные для тестирования эффективности соединений для лечения или профилактики различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны в данной области техники.

Количества доз будут, как правило, находиться в интервале от около 0.0001 или 0.001 или 0.01 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день, но могут быть выше или ниже, в зависимости от, среди других факторов, активности соединения, его биодоступности, пути введения и различных факторов, обсуждаемых выше. Количество доз и интервал введения может регулироваться индивидуально для обеспечения уровней в плазме соединения(ий), которые достаточны для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. В случаях локального введения или селективного поглощения, как например локальное местное введение, эффективная локальная концентрация активного соединения (активных соединений) не может быть связана с концентрацией в плазме. Специалисты в данной области техники смогут оптимизировать эффективные локальные дозы без дополнительных экспериментов.

Соединение (соединения) может (могут) вводиться один раз в день, немного или несколько раз в день, или даже множество раз в день, в зависимости от, среди прочего, показания, подлежащего лечению, и предписания лечащего врача.

Предпочтительно соединение(ия) будет(будут) обеспечивать терапевтическую или профилактическую пользу, не вызывая существенной токсичности. Токсичность соединения(ий) может быть определена с применением стандартных фармацевтических методик. Отношение доз между токсическим и терапевтическим (или профилактическим) эффектами представляет собой терапевтический индекс. Предпочтительным (предпочтительными) является (являются) соединение (соединения), которое (которые) проявляет (проявляют) высокий терапевтический индекс.

Перечисление списка химических групп в любом определении переменной в описании настоящего изобретения включает определения этой переменной как любой одиночной группы или комбинации перечисленных групп. Приведение варианта выполнения изобретения для переменной, указанной в настоящем изобретении, включает этот вариант в виде любого одиночного варианта выполнения или в комбинации с любыми другими вариантами выполнения или их частями. Приведение варианта выполнения изобретения в настоящей заявке включает этот вариант в виде любого одиночного варианта выполнения или в комбинации с любыми другими вариантами выполнения или их частями.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, как описано в настоящей заявке (например, любой из приведенных в настоящей заявке формул) для получения лекарственного средства для применения для лечения металлофермент-связанного нарушения или заболевания. Настоящее изобретение также относится к применению соединения, как описано в настоящей заявке (например, любой из приведенных в настоящей заявке формул) для применения для лечения металлофермент-связанного нарушения или заболевания. Настоящее изобретение также относится к применению соединения, как описано в настоящей заявке (например, любой из приведенных в настоящей заявке формул) для получения сельскохозяйственной композиции для применения для лечения или профилактики металлофермент-связанного нарушения или заболевания в случае сельскохозяйственных или аграрных посевов.

Сельскохозяйственные применения

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться в способах модуляции активности металлофермента в микроорганизме на растении, содержащих контакт соединения по настоящему изобретению с растением (например, семенами, саженцем, травой, водорослями, зерном).

Соединения и композиции согласно настоящему изобретению могут применяться для лечения растения, поля или другой сельскохозяйственной области (как например, гербициды, пестициды, регуляторы роста и т.д.) путем введения соединения или композиции (например, контакта, нанесения, распыления, пульверизации, напыления и т.д.) субъекту растение, поле или другая сельскохозяйственная область. Введение может осуществляться либо до, либо после выхода на поверхность. Введение может осуществляться либо в режиме лечения, либо в режиме профилактики.

Примеры

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано с помощью конкретных примеров, которые не являются ограничивающими.

Общие экспериментальные методики

Порошковая дифракционная рентгенограмма была получена на дифрактометре Bruker AXS C2 GADDS с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА), автоматизированного стола XYZ, лазерного видеомикроскопа для позиционирования с автоматической выборкой и двухмерного зонда HiStar. Рентгеновская оптика состоит из одного многослойного зеркала Göbel, соединенного с коллиматором с точечной апертурой 0,3 мм. Ежедневная проверка эффективности выполняется с использованием сертифицированного стандарта NIST 1976 Corundum (плоская пластина). Расхождение пучка, т.е. эффективный размер луча рентгеновского излучения на образце, составляло около 4 мм. Режим непрерывного сканирования θ - θ использовался с расстоянием между образцом и детектором 20 см, что дает эффективный 2 θ -диапазон от 3,2 до 29,7°. Обычно образец подвергается воздействию рентгеновского луча в течение 120 с. Программное обеспечение, используемое для сбора данных, было GADDS для XP/2000 4.1.43, и данные были проанализированы и представлены с использованием Diffraction Plus EVA v13.0.0.2 или v15.0.0.0. Образцы, получаемые в условиях окружающей среды, готовили в виде плоских пластинчатых образцов с использованием порошка, полученного без измельчения. Приблизительно 1-2 мг образца слегка прижимали к стеклянному слайду для получения плоской поверхности. Образцы, получаемые в условиях, отличных от окружающей среды, были установлены на кремниевой пластине с теплопроводящим соединением. Затем образец нагревали до соответствующей температуры при 30°C/мин и затем выдерживали изотермически в течение 1 мин до начала сбора данных.

Порошковую дифракционную рентгенограмму также получали на дифрактометре Bruker D8 с использованием излучения Cu K α (40 кВ, 40 мА), 0-20 гониометра и расхождения V4 и приемных щелей, монохроматора Ge и детектора Lynxeye. Прибор проверяется на производительность с использованием сертифицированного стандарта Corundum (NIST 1976). Программное обеспечение, используемое для

сбора данных, было Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1, и данные были проанализированы и представлены с использованием Diffrac Plus EVA v13.0.0.2 или v15.0.0.0. Образцы тестировали в условиях окружающей среды в виде плоских пластинчатых образцов с использованием порошка, как получено. Образец осторожно упаковывали в полость на полированную кремниевую пластину с нулевым фоном (510). Во время анализа образец поворачивался в своей плоскости. Детали сбора данных: Угловой диапазон: от 2 до 42°2 θ ; Размер шага: 0,05°2 θ ; Время сбора: 0,5 с/шаг.

Данные порошковой рентгеновской дифракции монокристалла (SCXRD) получали на Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu при нуле, Atlas CCD дифрактометре, оборудованном охлаждающим устройством Oxford Cryosystems Cobra. Данные собирали, применяя CuK α излучение. Структуры, как правило, получали с применением программ SHELXS или SHELXD, и уточняли с помощью программы SHELXL как часть Bruker AXS SHELXTL (V6.10). Если иного не указано, атомы водорода, прикрепленные к углероду, были помещены геометрически и разрешены для уточнения с параметром перемещения изотропного перемещения. Атомы водорода, присоединенные к гетероатому, были расположены в разностной синтезе Фурье и свободно уточнялись с параметром изотропного перемещения.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC с модулированной температурой) проводили с использованием базовой скорости нагрева 2°С/мин и параметров модуляции температуры $\pm 0,636^\circ\text{C}$ или $\pm 1,272^\circ\text{C}$ (амплитуда) каждые 60 с (период). Программное обеспечение для управления прибором было Advantage для Q Series v2.8.0.394 и Thermal Advantage v5.2.6, и данные были проанализированы с использованием Universal Analysis v4.7A или v4.4A.

Данные DSC также были собраны на Mettler DSC 823E, оснащенном 34-позиционным автоматическим сэмплером. Инструмент был откалиброван для энергии и температуры с использованием сертифицированного индия. Обычно 0,5-3 мг каждого образца в алюминиевой емкости с точечными отверстиями нагревали при 10°С/мин от 25 до 350°С. По образцу поддерживали продувку азотом со скоростью 50 мл/мин. Программное обеспечение для управления прибором и анализа данных было STARe v9.20.

Спектры ЯМР получали на приборе Bruker 400 МГц, оснащенном автосэмплером и управляемом консолью DRX400. Автоматизированные эксперименты были осуществлены с использованием ICON-NMR v4.0.7, работающим с Topspin v1.3, с использованием стандартных нагрузочных экспериментов Bruker. Для нестандартной спектроскопии данные были получены с использованием только Topspin. Образцы готовили в дейтерированном хлороформе (CDCl₃), если не указано иное. Анализ в автономном режиме проводился с использованием Topspin v1.3 или ACD SpecManager v12.5.

Данные Фурье-преобразования - инфракрасного (FTIR) были собраны на Perkin-Elmer Spectrum One с нарушенным полным внутренним отражением (ATR). Данные собирались и анализировались с использованием программного обеспечения Spectrum v10.0.1.

Данные термогравиметрического анализа (TGA) были собраны на Mettler TGA/SDTA 851e, оснащенном 34-позиционным автоматическим сэмплером. Прибор калибровался по температуре с использованием сертифицированного индия. Обычно 2-8 мг каждого образца загружали на предварительно взвешенный алюминиевый тигель и нагревали при 10°С/мин от температуры окружающей среды до 350°С. По образцу поддерживали продувку азотом со скоростью 50 мл/мин. Программное обеспечение для управления прибором и анализа данных было STARe v9.20.

Содержание воды в каждом образце измеряли титрованием по Карлу Фишеру (KF) на пробоотборнике Metrohm 874 Oven при 150°С с кулонметром 851 Titrano с использованием реагента Hydranal Coulomat AG и продувкой азотом. Взвешенные твердые образцы вводили в герметичный пробирку. Приблизительно 10 мг образца использовали для титрования, и были сделаны двойные определения.

Изотермы гравиметрического исследования адсорбции пара (GVS) были получены с использованием анализатора поглощения влаги SMS DVS, управляемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control v1.0.1.2 (или v 1.0.1.3). Температура образца поддерживалась при 25°С с помощью приборов. Влажность контролировали смешиванием потоков сухого и влажного азота с общим расходом 200 мл / мин. Относительную влажность измеряли с помощью калиброванного зонда Rotronic (динамический диапазон 1,0-100%RH), расположенного вблизи образца. Изменение массы (массовая релаксация) образца в зависимости от % RH постоянно контролировалось микробалансом (точность $\pm 0,005$ мг). Обычно 5-20 мг образца помещали в сетчатую корзину из нержавеющей стали с в условиях окружающей среды. Образец загружался и выгружался при 40% RH и 25°С (типичные комнатные условия). Изотерма поглощения влаги выполнялась, как описано ниже (2 сканирования, дающие 1 полный цикл). Стандартная изотерма проводилась при 25°С с интервалами 10% RH в диапазоне 0-90%RH. Анализ данных проводился в Microsoft Excel с использованием DVS Analysis Suite v6.2 (или 6.1 или 6.0).

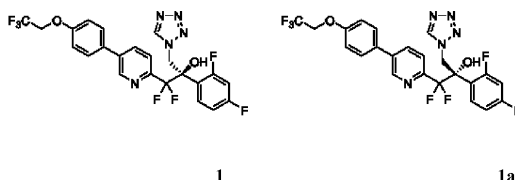
Параметры способа для SMS DVS характеристических экспериментов

Образец восстанавливали после завершения изотермы и повторно анализировали с помощью XRPD.

Определения переменных в структурах в схемах, приведенных здесь, соизмеримы с определениями переменных соответствующих положений в формулах, очерченных здесь.

Параметры	Значения
Адсорбция - скан 1	40 - 90
Десорбция /Адсорбция - скан 2	90 - 0, 0 - 40
Интервалы (%RH)	10
Число сканов	4
Скорость потока (мл/мин)	200
Температура (°C)	25
Стабильность (°C/мин)	0.2
Время сорбции (часы)	6 часовой перерыв

Синтез 1 или 1a:



Пример 1. Получение X-гидрата соединения 1

Соединение 1 и его получение известны из уровня техники, включая патент США 8236962 (включенный в настоящую заявку посредством ссылки). Соединение 1 может затем быть распределено между этанолом и водой с получением X-гидрата соединения 1.

Пример 2. Перекристаллизация безводной формы соединения 1

X-гидрат соединения 1 (29.1 г, 28.0 г содержащегося соединения 1) суспендировали в 2-пропанол (150 мл) и нагрели до 56°C. Раствор отфильтровали через 0.45 мкм нейлоновую мембрану с промывками 2-пропанолом. Объединенный фильтрат концентрировали до 96.5 г светло-янтарного раствора. Раствор перенесли в колбу, объемом 1 л, оборудованную верхнеприводной мешалкой, термопарой и капельной воронкой, применяя 2-пропанол (30 мл в общем) до завершения переноса. Объединенный раствор содержал около 116 мл 2-пропанола.

Раствор нагрели до 50°C и н-гептан (234 мл) добавили за 22 мин. В полученную мутную смесь добавили затравку безводной формы соединения 1. Примерно через 1 ч образовалась хорошая суспензия. В течение 48 мин добавляли дополнительный н-гептан (230 мл). Гранулированное вещество отделяли, но большая часть суспензии представляла собой мелкодисперсное бледно-бежевое твердое вещество. Примерно через полчаса при 50°C суспензию охлаждали при 10°C/ч до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Продукт собирали при 22°C на вакуумном фильтре и промывали 1: 4 (об./об.) 2-PrOH/н-гептан (2 × 50 мл). После сушки на фильтре в течение 1-2 ч масса продукта составляла 25,5 г. Вещество гомогенизировали в блендере из нержавеющей стали для измельчения и смешивания более гранулированного твердого компонента. Полученный бледно-бежевый порошок (25,37 г) сушили в вакуумной печи при 50°C. Сухая масса составляла 25,34 г. Остаточный 2-пропанол и н-гептан оценили при <0,05 мас.% каждого с помощью 1H-ЯМР-анализа. Выход составлял 90,5% после коррекции X-гидрата на содержание растворителя и воды. Остаточный Pd был 21 частей на миллион. Содержание воды составляло 209 частей на миллион по титрованию KF. Температура плавления составляла 100,7°C по анализу DSC.

Таблица 1. Данные для выделенных и высушенных форм соединения 1 - X-гидрат и безводная форма

Форма	Выход (%)	М.Р. (°C)	Pd (ppm)	Чистота (A%)	Хиральная (A%)	H ₂ O (масс.%)	Остаточный растворитель (масс.%)
X-гидрат	91.0	65	48	99.4	NA	2.16%	Этанол – 1.7 мас.%
Безводный	90.5	101	21	99.8	>99.9	209 ppm	2-PrOH, гептан <0.1 мас.%

М.Р. по DSC; Pd по ICP;

Чистота по методу API ВЭЖХ;

Хиральная чистота по ВЭЖХ;

содержание воды по KF титрованию;

остаточный растворитель оценили по ¹H ЯМР.

Таблица 2. Характеристические данные для соединений 1 (X-гидрат) и 1 (безводное)

Методика		X-гидрат соединения 1	Безводное соединение 1
XPDP		Кристаллический (модель 1)	Кристаллический (безводный)
XPDP стабильность	40 °C & 75%RH	Нет изменения кристаллической формы	Нет изменения кристаллической формы
через 2 недели при	25°C & 97%RH	Нет изменения кристаллической формы	Нет изменения кристаллической формы
^{1H} ЯМР		Соответствует структуре 1 (0.2 моль EtOH)	Соответствует структуре 1 (0.02 моль гептана)
Термальный	DSC	62°C ($\Delta H = -99\text{J/g}$)	Начало плавления ~99°C ($\Delta H = -37\text{J/g}$)
	TGA	4.2% (40°C -130°C)	Начало разрушения при ~190 °C
		Начало разрушения при ~190 °C	
HPLC		99.88% по площади	99.89% по площади
PLM		Иглоподобные кристаллы размер частиц >100мкм	Иглоподобные кристаллы и агломераты Диапазон размера частиц 5мкм-100мкм
GVS		0.59%мас./мас. поглощение воды при 90%RH. Нет гистерезиса образца	0.14%мас./мас. поглощение воды при 90%RH. Нет гистерезиса образца
XPDP после GVS		Нет изменения формы после GVS эксперимента	Нет изменения формы после GVS эксперимента
KF		2.4%мас./мас. H ₂ O	Не получены
Растворимость		<0.001мг/мл рН насыщенного раствора = 8.6	<0.001 мг/мл рН насыщенного раствора = 8.7
FT-IR		Спектральная модель 1 Характерные полосы / см ⁻¹ : 3499, 3378, 3213, 3172 1612, 1598, 1588, 1522, 1502 931, 903, 875, 855, 828, 816	Спектральная модель 2 Характерные полосы / см ⁻¹ : 3162 1610, 1518, 1501 927, 858, 841, 829, 812

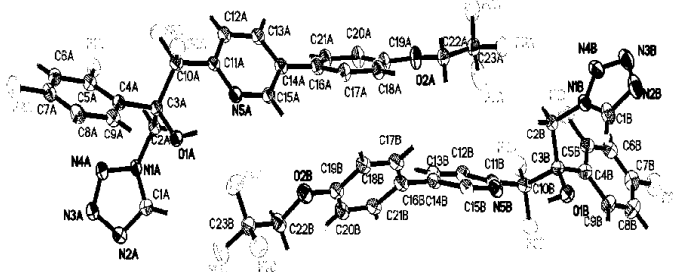
Таблица 3. Монокристаллическая структура безводной формы соединения 1

Молекулярная	C ₂₃ H ₁₆ F ₇ N ₅ O ₂				
Молекулярная	527.41				
Кристаллическая	Моносимметричная				
Группа симметрии кристаллической	<i>P</i> 2(1)	<i>a</i>	10.9345(6)Å,	α	90°,
		<i>b</i>	8.3118(5)Å,	β	97.286(5)°,
		<i>c</i>	24.5678(14)Å,	γ	90°
решетки					
V	2214.8(2)Å ³				
Z	4				
<i>D</i> _c	1.582g·cm ³				
μ	1.271мм ⁻¹				
Источник, λ	Cu-K α , 1.54178Å				
<i>F</i> (000)	1072				
<i>T</i>	100(2)K				
Кристалл	Бесцветная пластина, 0.3 x 0.2 x 0.08 мм				
Данные усечения	0.80 Å				
Θ_{max}	74.49°				
Полнота	99.5%				
Отражения	23372				
Идентификационн	8807				
<i>R</i> _{int}	0.0327				

Структурное решение безводной формы соединения 1 было получено прямыми методами, полно-масштабная модификация наименьших квадратов на F^2 со взвешиванием $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.0474P)^2 + (0.3258P)$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, параметры анизотропного перемещения, эмпирическая коррекция погло-

щения с использованием сферических гармоник, реализованная в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Конечный $wR^2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0.0877$ для всех данных, обычный $R1 = 0.0343$ при значениях F 8390 отражений с $F_o > 4\sigma(F_o)$, $S = 1.051$ для всех данных и 675 параметров. Конечные Δ/σ (макс) 0.001, Δ/σ (средний), 0.000. Конечная разностная карта между +0.311 и -0.344 $e \text{ \AA}^{-3}$.

Ниже приведен вид двух молекул соединения 1 в асимметричной единице безводной формы, показывающий используемую схему нумерации. Анизотропные эллипсоиды смещения атомов для неводородных атомов показаны с уровнем вероятности 50%. Атомы водорода отображаются с сколь угодно малым радиусом. Абсолютная конфигурация молекул была определена как R.



Пример 3. Перекристаллизация этанол-сольвата соединения 1

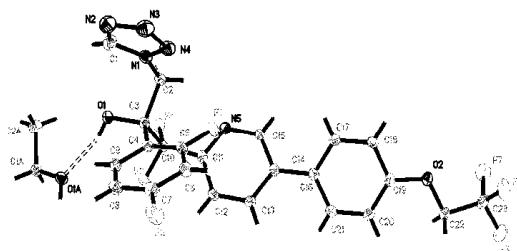
Соединение 1 X-гидрат (50 мг) суспендировали в ~40 объемах 15% $H_2O/EtOH$. Суспензию поместили в инкубационную камеру для созревания. Протокол созревания включал обработку суспензии двухтемпературным циклом 50°C/ температура окружающей среды при 8 ч на цикл в течение 3 дней при постоянном встряхивании. После созревания суспензию охладил в холодильнике при 4°C в течение до 2 дней для поддержания образования кристаллов. Затем растворитель удалили при комнатной температуре и образец высушили в вакууме при 30-35°C в течение до 1 дня. Подходящие кристаллы, образовавшиеся при охлаждении, собрали и охарактеризовали.

Таблица 4. Монокристаллическая структура этанол-сольвата соединения 1

Молекулярная	$C_{25}H_{22}F_7N_5O_3$				
Молекулярная	573.48				
Кристаллическая	призматический				
Группа симметрии кристаллической решетки	$P2(1)2(1)2(1)$	a	7.4595(3) Å	α	90°
		b	14.4651(6) Å	β	90°
		c	22.6496(8) Å	γ	90°
V	2443.95(17) Å ³				
Z	4				
D_c	1.559 g·cm ⁻³				
μ	1.232 mm ⁻¹				
Источник, λ	Cu-K α 1.54178 Å				
$F(000)$	1176				
T	100(2) K				
Кристалл	Бесцветный столбчатый, 0.25 x 0.05 x 0.05 мм				
Данные усечения	0.80 Å				
$\theta_{\text{макс}}$	74.44°				
Полнота	99.3%				
Отражения	12874				
Идентификационн	4872				
R_{int}	0.0264				

Структурное решение этанол-сольвата соединения 1 было получено прямыми методами, полномасштабная модификация наименьших квадратов на F^2 со взвешиванием $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.0450P)^2 + (0.5000P)$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, параметры анизотропного перемещения, эмпирическая коррекция поглощения с использованием сферических гармоник, реализованная в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Конечный $wR^2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0.0777$ для всех данных, обычный $R1 = 0.0272$ при значениях F 4591 отражений с $F_o > 4\sigma(F_o)$, $S = 1.106$ для всех данных и 370 параметров. Конечные Δ/σ (макс) 0.000, Δ/σ (средний), 0.000. Конечная разностная карта между +0.217 и -0.199 $e \text{ \AA}^{-3}$.

Ниже приведен вид асимметричной единицы этанолсольвата из кристаллической структуры, показывающий используемую схему нумерации. Анизотропные эллипсоиды смещения атомов для неводородных атомов показаны с уровнем вероятности 50%. Атомы водорода отображаются с сколь угодно малым радиусом. Асимметричная единица показывает стехиометрию 1: 1 для растворителя кристаллизации к соединению 1.



Пример 4. Перекристаллизация 1,5 гидрата соединения 1

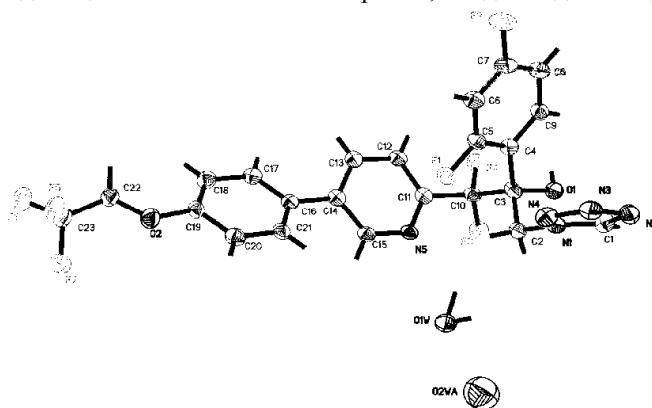
Соединение 1 X-гидрат (50 мг) суспендировали в ~40 объемах 15% H₂O/IPA. Суспензию поместили в инкубационную камеру для созревания. Протокол созревания включал обработку суспензии двухтемпературным циклом 50°C/температура окружающей среды по 8 ч на цикл в течение 3 дней при постоянном встряхивании. После созревания суспензию охладил в холодильнике при 4°C в течение до 2 дней для поддержания образования кристаллов. Затем растворитель удалили при комнатной температуре, и образец высушили в вакууме при 30-35°C в течение до 1 дня. Подходящие кристаллы, образовавшиеся при охлаждении, собрали и охарактеризовали.

Таблица 5. Монокристаллическая структура 1.5 гидрата соединения 1

Молекулярная	C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₅ O _{3.50}			
Молекулярная масса	553.42			
Кристаллическая	Моносимметричная			
Группа симметрии кристаллической решетки	C2	a	22.409(3) Å	α 90°
		b	7.5646(8) Å	β 103.372(15)°
		c	13.979(2) Å	γ 90°
V	2305.4(5) Å ³			
Z	4			
D _c	1.595 g cm ⁻³			
μ	1.3 mm ⁻¹			
Источник, λ	Cu-Kα, 1.54178 Å			
F(000)	1128			
T	100(2) K			
Кристалл	Бесцветный столбчатый, 0.7 x 0.5 x 0.3 мм			
Данные усечения до	0.80 Å			
Θ _{макс}	58.93°			
Полнота	98.6%			
Отражения	3736			
Идентификационные	2214			
R _{int}	0.0454			

Структурное решение 1,5 гидрата соединения 1 было получено прямыми методами, полномасштабная модификация наименьших квадратов на F² со взвешиванием $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0.1269P)^2 + (0.0000P)$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, параметры анизотропного перемещения, эмпирическая коррекция поглощения с использованием сферических гармоник, реализованная в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Конечный $wR^2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0.1574$ для всех данных, обычный R1 = 0.0668 при значениях F 2106 отражений с $F_o > 4\sigma(F_o)$, S = 1.106 для всех данных и 361 параметров. Конечные Δ/σ (макс) 0.000, Δ/σ(средний), 0.000. Конечная разностная карта между +0.439 и -0.598 e Å⁻³.

Ниже приведен вид асимметричной единицы 1,5 гидрата из кристаллической структуры, показывающий используемую схему нумерации. Анизотропные эллипсоиды смещения атомов для неводородных атомов показаны с уровнем вероятности 50%. Атомы водорода отображаются с сколь угодно малым радиусом. Асимметричная единица показывает стехиометрию 1,5: 1 для воды к соединению 1.



Пример 5. Сравнение фармакокинетики у человека X-гидрата соединения 1 и безводной формы соединения 1

В табл. 6 сравниваются параметры фармакокинетики (PK) множественных доз, вводимых человеку,

между дозированием X-гидратом соединения 1 и соединением 1 в безводной форме. X-гидрат соединения 1 дозировали 600 мг два раза в день (bid) в течение трех дней с последующим дозированием 300 мг один раз в день (qd) в течение 10 дней. Соединение 1 безводная форма дозировалось по 300 мг каждый день в течение 14 дней. Несмотря на более высокое начальное количество и частоту дозирования (то есть 600 мг bid) X-гидрата соединения 1, соединение 1 в безводной форме неожиданно демонстрирует более высокую максимальную концентрацию ($C_{\text{макс}}$) и более высокую площадь под кривой (AUC), чем X-гидрат соединения 1.

Таблица 6. Сравнение фармакокинетики введения множества доз между полиморфами X-гидратом соединения 1 и безводным соединением 1

Тестируемый образец	Режим дозирования	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	$T_{\text{макс}}$ (ч)	AUC _{0-8ч} (нгч/мл)
Соединение 1 X-гидрат	600 мг нагрузочной дозы в течение 3 дней, затем 300 мг каждый день в течение 10 дней	2520	5	17600
Соединение 1 безводное	300 мг каждый день в течение 14 дней	4693	5	35653

Дальнейшая характеристика различных полиморфных форм соединения 1 подробно раскрывается на приложенных чертежах.

Включение посредством ссылки

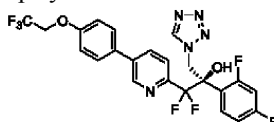
Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературу, выданные патенты, опубликованные патентные заявки и совместно рассматриваемые патентные заявки), приведенные во всей этой заявке, настоящим полностью включены сюда в полном объеме посредством ссылки.

Эквиваленты

Специалисты в данной области техники могут определить и способны установить, используя не более чем обычные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных здесь. Такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Безводный полиморф соединения формулы 1



характеризующийся по меньшей мере одним из:

- (i) порошковой дифракционной рентгенограммой, имеющей пики, выраженные в градусах $2\theta \pm 0.2^\circ$ при 8.4, 11.2, 17.8, 19.1 и 22.3; или
- (ii) DSC термограммой, показывающей эндотерм при 101-108°C.

2. Полиморф по п. 1, характеризующийся порошковой дифракционной рентгенограммой, имеющей два или более пиков, выраженных в градусах $2\theta \pm 0.2^\circ$ и выбранных из пиков, обозначенных на рентгенограмме на фиг. 1.

3. Полиморф по п. 1, характеризующийся точкой плавления 101-108°C.

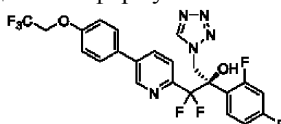
4. Полиморф по п. 1, где соединение не содержит растворитель.

5. Полиморф по п. 1, где соединение содержит от 0.1 до 0.5 мас.% растворителя.

6. Полиморф по п. 1, содержащий менее 0.5% воды в нем.

7. Полиморф по п. 1, где полиморф имеет структурные параметры, раскрытые в табл. 3 в описании изобретения.

8. Этанол-сolvатный полиморф соединения формулы 1



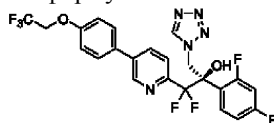
характеризующийся по меньшей мере одним из:

- (i) порошковой дифракционной рентгенограммой, имеющей пики, выраженные в градусах $2\theta \pm 0.2^\circ$ при 9.1, 12.2, 14.1, 19.2, 24.1; или
- (ii) DSC термограммой, показывающей эндотерм при 65-75°C.

9. Полиморф по п. 8, характеризующийся порошковой дифракционной рентгенограммой, имеющей два или более пиков, выраженных в градусах $2\theta \pm 0.2^\circ$ и выбранных из пиков, обозначенных на рентгенограмме на фиг. 3.

10. Полиморф по п.8, характеризующийся точкой плавления 65-75°C.
 11. Полиморф по п.8, содержащий 2-3 мас.% воды в нем.
 12. Полиморф по п.8, где полиморф имеет структурные параметры, раскрытые в табл. 4 в описании изобретения.

13. 1.5 Гидратный полиморф соединения формулы 1



характеризующийся по меньшей мере одним из:

- (i) порошковой дифракционной рентгенограммой, имеющей пики, выраженные в градусах $2\theta \pm 0.2^\circ$ при 7.9, 8.9, 16.2, 22.6, 24.2, 26.6, 28.0; или
 (ii) DSC термограммой, показывающей эндотерм при 85°C.

14. Полиморф по п.9, характеризующийся порошковой дифракционной рентгенограммой, имеющей два или более пиков, выраженных в градусах $2\theta \pm 0.2^\circ$ и выбранных из пиков, обозначенных на рентгенограмме на фиг. 5.

15. Полиморф по п.13, где полиморф имеет структурные параметры, раскрытые в табл. 5 в описании изобретения.

16. Способ получения безводного полиморфа соединения формулы 1 по п.1, включающий суспендирование соединения формулы 1 в растворителе и выделение твердого вещества, где растворителем является C3-C10 спирт.

17. Способ по п.16, в котором соединение, суспендированное в растворителе, находится в одной из аморфной, сольватной или гидратной форм.

18. Способ по п.16, в котором C3-C10 спиртом является н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, втор-бутанол или трет-бутанол.

19. Способ по п.16, включающий C3-C10 спирт и другой растворитель.

20. Способ по п.19, в котором одним растворителем является C3-C10 спирт, а другим растворителем является углеводород.

21. Способ по п.20, в котором C3-C10 спиртом является н-пропанол, изопропанол, н-бутанол, изобутанол, втор-бутанол или трет-бутанол.

22. Способ по п.20, в котором углеводородным растворителем является н-пентан, н-гептан или н-гексан, циклогексан или метилциклогексан.

23. Способ по п.19, в котором одним растворителем является изопропанол, а другим растворителем является н-гептан.

24. Способ по п.16, в котором выделенное твердое вещество сушат при температуре 30°C или выше.

25. Способ получения этанол-сольватного полиморфа соединения формулы 1 по п.8, включающий суспендирование соединения формулы 1 в растворителе и выделение твердого вещества, где растворителем является C3-C10 спирт.

26. Способ по п.25, в котором соединение, суспендированное в растворителе, находится в одной из аморфной, сольватной или гидратной форм.

27. Способ по п.25, в котором C3-C10 спиртом является этанол.

28. Способ по п.25, включающий два или более растворителей.

29. Способ по п.28, в котором одним растворителем является этанол, а другим растворителем является вода.

30. Способ по п.25, в котором выделенное твердое вещество сушат при температуре 30-60°C.

31. Способ получения 1.5 гидратного полиморфа соединения формулы 1 по п.13, включающий суспендирование соединения формулы 1 в растворителе и выделение твердого вещества, где растворителем является C3-C10 спирт.

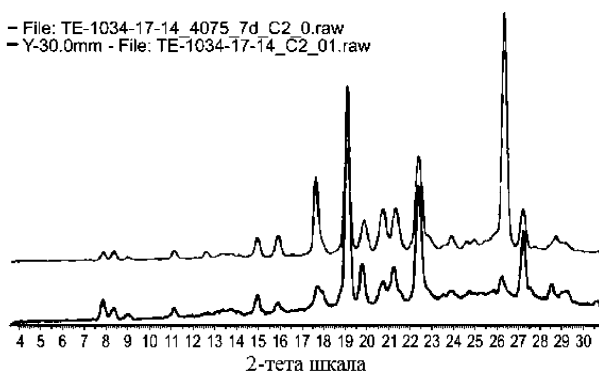
32. Способ по п.31, в котором соединение, суспендированное в растворителе, находится в одной из аморфной, сольватной или гидратной форм.

33. Способ по п.31, включающий два или более растворителей.

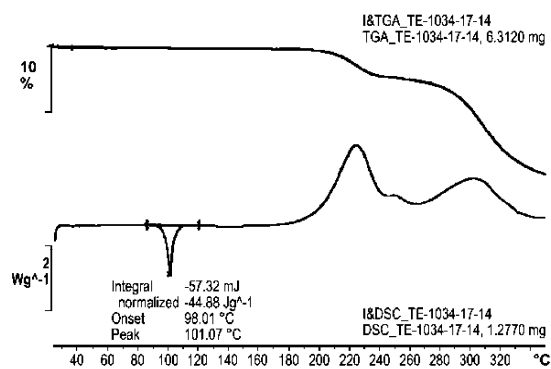
34. Способ по п.33, в котором одним растворителем является C3-C10 спирт, а другим растворителем является вода.

35. Способ по п.31, в котором выделенное твердое вещество сушат при температуре 30-60°C.

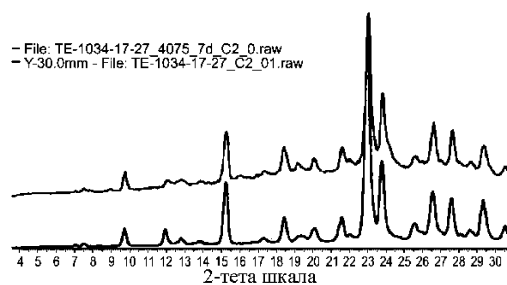
- File: TE-1034-17-14_4075_7d_C2_0.raw
 - Y-30.0mm - File: TE-1034-17-14_C2_01.raw



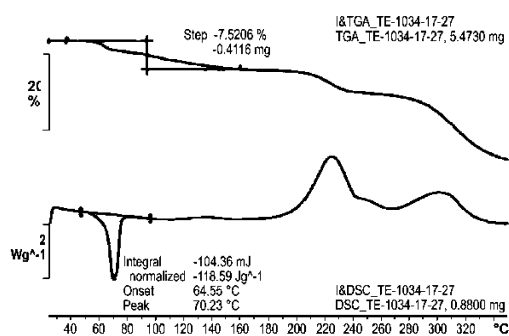
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

