

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041875**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.12

(51) Int. Cl. **C07D 271/06** (2006.01)

(21) Номер заявки
202090536

(22) Дата подачи заявки
2018.10.10

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 3-ЗАМЕЩЕННОГО 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛА**

(31) **201741036169**

(56) **WO-A1-2015033299**

(32) **2017.10.11**

(33) **IN**

(43) **2020.07.22**

(86) **PCT/IB2018/057840**

(87) **WO 2019/073399 2019.04.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОРИДЖЕН ДИСКАВЕРИ
ТЕКНОЛОДЖИС ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Сасикумар Поттайил Говиндан Наир,
Наремаддепалли Ситхарамая Сетти
Сударсхан (IN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам 3-замещенного 1,2,4-оксадиазольного соединения, способам их получения и соответствующим фармацевтическим препаратам. Настоящее изобретение также относится к препаратам, подходящим для фармацевтических, ветеринарных и сельскохозяйственных применений.

041875

B1

041875
B1

Перекрестная ссылка на родственную заявку

По настоящей заявке на патент испрашивается приоритет на основании индийской предварительной заявки на патент № 201741036169, поданной 11 октября 2017 года, содержание которой в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

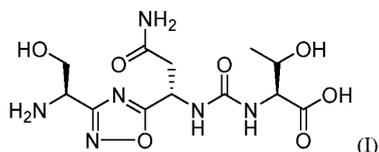
Во время и после иммунного ответа иммунная система млекопитающих регулирует активацию и инактивацию лимфоцитов посредством различных механизмов. Среди таких механизмов имеются механизмы, которые в случае необходимости специфически модулируют иммунный ответ.

3-Замещенные 1,2,4-оксадиазольные соединения действуют как иммуномодуляторы. Таким образом, 3-замещенные 1,2,4-оксадиазольные соединения можно использовать для лечения рака, иммунологических нарушений, иммунодефицитных состояний, воспалительных заболеваний, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.

Учитывая терапевтические эффекты, связанные с 3-замещенными 1,2,4-оксадиазольными соединениями, существует необходимость в улучшенных композициях указанных соединений. Кроме того, имеется потребность в улучшенных способах получения и разработки рецептур 3-замещенных 1,2,4-оксадиазольных соединений.

Краткое описание изобретения

Один из аспектов настоящего изобретения относится к кристаллическому соединению, имеющему структуру согласно формуле (I),



Другой аспект настоящего изобретения относится к способам получения кристаллических соединений формулы (I).

Согласно определенным вариантам реализации настоящее изобретение относится к фармацевтическому препарату, подходящему для применения пациентами-людьми, содержащему кристаллическое соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Согласно определенным вариантам реализации такие фармацевтические препараты можно использовать для лечения или профилактики состояния или заболевания, как описано в настоящем документе.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показаны дифрактограммы формы 1 формулы (I).

На фиг. 2 показаны наложенные дифрактограммы формы 2 формулы (I) из примера 2D и примера 2E.

На фиг. 3 показана термограмма формы 1, полученная с применением термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фиг. 4 показана термограмма формы 2, полученная с применением термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии.

На фиг. 5 для сравнения показаны дифрактограммы формы 2 формулы (I) при 25°C, 60% относительной влажности (RH); 40°C, 75% относительной влажности; и 30°C, 56% относительной влажности через 7-8 дней по сравнению с контрольным образцом формы 2 в твердой форме.

На фиг. 6 для сравнения показаны дифрактограммы формы 2 формулы (I) в воде при 20°C; в воде при 30°C; и формы 2 после испытания на растворимость.

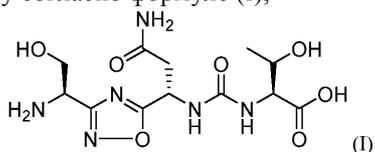
На фиг. 7A показана асимметричная ячейка монокристалла формы 2 формулы (I).

На фиг. 7B показан предполагаемый перенос протона с образованием цвиттер-иона в кристалле формы 2 формулы (I).

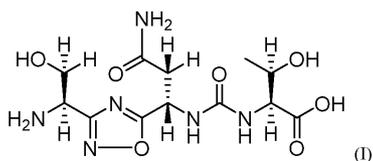
На фиг. 8 показаны дифрактограммы аморфного соединения формулы (I).

Подробное описание изобретения

Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложено кристаллическое соединение, имеющее структуру согласно формуле (I),



Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложено кристаллическое соединение, имеющее структуру согласно формуле (I), которую также можно записать таким образом, чтобы показать все атомы,



Согласно определенным вариантам реализации кристаллическое соединение формулы (I) сольватировано. Согласно некоторым таким вариантам реализации кристаллическое соединение формулы (I) представляет собой гидрат (например, моногидрат или дигидрат). Согласно некоторым конкретным вариантам реализации кристаллическое соединение формулы (I) представляет собой моногидрат. Согласно некоторым конкретным вариантам реализации кристаллическое соединение формулы (I) представляет собой дигидрат.

Любое кристаллическое соединение, описанное в настоящем документе, можно использовать при получении медицинского препарата для лечения любых заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе.

Согласно определенным вариантам реализации соединения, предложенные в настоящем изобретении, могут объединяться с получением более чем одного кристаллического образования. Согласно иллюстративному варианту реализации кристаллическое соединение, имеющее структуру согласно формуле (I), существует в виде "формы 1", "формы 2" или их смеси, как подробно описано ниже. В настоящем документе под такими различными формами понимают "полиморфы".

Согласно определенным вариантам реализации полиморф предложенного кристаллического соединения характеризуется порошковой рентгеновской дифракцией (XRD). θ представляет дифракционный угол, измеренный в градусах. Согласно определенным вариантам реализации с помощью дифрактометра, применяемого при XRD, измеряют дифракционный угол в виде двойного дифракционного угла 2θ . Таким образом, согласно определенным вариантам реализации приведенные в настоящем документе дифрактограммы относятся к интенсивности рентгеновского излучения, измеренной относительно угла 2θ .

Согласно определенным вариантам реализации кристаллическое соединение формулы (I) сольватировано.

Согласно некоторым вариантам реализации кристаллическое соединение формулы (I) сольватировано посредством воды и представляет собой гидрат. Согласно определенным вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) представляет собой моногидрат или дигидрат. Согласно другим вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) представляет собой моногидрат. Согласно другим вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) представляет собой дигидрат.

Согласно определенным вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) имеет значения 2θ $8,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$ и $28,4\pm 0,2$. Согласно другим вариантам реализации значения 2θ такого кристаллогидрата составляют $8,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$ и $28,4\pm 0,2$. Согласно еще другим вариантам реализации кристаллогидрат имеет значения 2θ $8,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$ и $28,4\pm 0,2$. Согласно дополнительным вариантам реализации значения 2θ указанного кристаллогидрата составляют $8,4\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, $27,5\pm 0,2$, $28,0\pm 0,2$, $28,4\pm 0,2$, $30,0\pm 0,2$ и $32,4\pm 0,2$. Согласно некоторым вариантам реализации кристаллогидрат имеет значения 2θ , выбранные из следующих пиков, перечисленных в табл. 1, $\pm 0,2$.

Таблица 1. Примерные пики формы 1

Положение [$^{\circ}$ тета]	Высота [имп]	Полная ширина на половине высоты слева [$^{\circ}$ тета]	Межплоскостное расстояние d [\AA]	Относительная интенсивность [%]
6,818730	477,062400	0,153504	12,96356	9,84
8,429180	1106,154000	0,230256	10,49006	22,83
9,996699	162,963200	0,179088	8,84842	3,36
10,641450	181,680600	0,204672	8,31371	3,75
11,473900	856,673700	0,179088	7,71235	17,68

13,586620	4846,171000	0,179088	6,51746	100,00
16,523190	2235,245000	0,179088	5,36517	46,12
16,841620	1711,580000	0,153504	5,26444	35,32
17,642590	99,168370	0,153504	5,02720	2,05
18,833270	580,986700	0,127920	4,71197	11,99
19,308990	1653,407000	0,179088	4,59694	34,12
19,940700	1511,741000	0,153504	4,45272	31,19
20,379910	1426,443000	0,179088	4,35774	29,43
20,640480	1063,284000	0,127920	4,30331	21,94
20,981490	582,937600	0,153504	4,23413	12,03
21,395090	1507,023000	0,153504	4,15321	31,10
21,751640	776,502400	0,153504	4,08593	16,02
22,616420	99,647250	0,204672	3,93161	2,06
23,625170	188,599900	0,153504	3,76598	3,89
24,523500	1372,566000	0,179088	3,63002	28,32
24,824960	695,664600	0,102336	3,58662	14,35
25,319510	269,242600	0,179088	3,51768	5,56
26,486100	1097,968000	0,204672	3,36533	22,66
27,046260	201,561100	0,179088	3,29689	4,16
27,509350	900,113200	0,204672	3,24243	18,57
28,032180	818,228900	0,153504	3,18313	16,88
28,357680	1216,173000	0,179088	3,14733	25,10
29,284110	65,256650	0,153504	3,04984	1,35
30,078100	824,492300	0,230256	2,97112	17,01
30,808680	118,232400	0,204672	2,90231	2,44
31,530650	388,319600	0,153504	2,83748	8,01
32,440480	869,745500	0,204672	2,75995	17,95
33,044710	264,978200	0,127920	2,71085	5,47
33,486020	328,815100	0,179088	2,67613	6,79
34,329380	233,555300	0,102336	2,61229	4,82
35,275910	345,531500	0,179088	2,54434	7,13
36,461080	277,000200	0,102336	2,46431	5,72
37,629320	368,294900	0,179088	2,39044	7,60
38,089640	238,710400	0,204672	2,36261	4,93
38,729290	317,873000	0,153504	2,32505	6,56

Согласно определенным вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) имеет дифрактограмму, по существу такую, как показана на фиг. 1, обозначенный как форма 1.

Согласно некоторым вариантам реализации кристаллогидрат имеет значения 2θ $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$ и $33,7\pm 0,2$. Согласно другим вариантам реализации значения 2θ указанного кристаллогидрата составляют $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$ и $33,7\pm 0,2$. Согласно еще другим вариантам реализации кристаллогидрат имеет значения 2θ $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$ и $29,7\pm 0,2$ и $33,7\pm 0,2$. Согласно еще другим вариантам реализации значения 2θ указанного кристаллогидрата составляют $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $27,2\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$, $32,2\pm 0,2$ и $33,7\pm 0,2$. Согласно некоторым вариантам реализации кристаллогидрат имеет значения 2θ , выбранные из следующих пиков, перечисленных в табл. 2, $\pm 0,2$.

Таблица 2. Примерные пики формы 2

Положение [°2 тета]	Высота [имп]	Полная ширина на половине высоты слева [°2 тета]	Межпикословное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность [%]
10,926180	397,133600	0,102336	8,09770	19,80
11,592880	174,246700	0,127920	7,63345	8,69
12,933320	570,548600	0,102336	6,84516	28,45
13,459840	2005,257000	0,102336	6,57856	100,00
15,662360	1080,314000	0,102336	5,65806	53,87
16,071480	201,940400	0,102336	5,51494	10,07
16,951470	1230,626000	0,127920	5,23057	61,37
19,134270	1076,042000	0,127920	4,63852	53,66
19,553070	1440,614000	0,127920	4,54011	71,84
20,306040	1175,604000	0,204672	4,37342	58,63
21,053740	714,116700	0,102336	4,21977	35,61
21,422720	517,599900	0,102336	4,14791	25,81
22,172010	165,219600	0,102336	4,00940	8,24
22,869490	92,001400	0,153504	3,88868	4,59
24,193950	163,135600	0,127920	3,67871	8,14
24,523350	238,576700	0,102336	3,63004	11,90
24,789210	371,732200	0,102336	3,59171	18,54
25,095920	276,245600	0,102336	3,54851	13,78
25,791380	281,323200	0,102336	3,45438	14,03
26,153440	745,307100	0,102336	3,40737	37,17
26,402310	226,278200	0,076752	3,37582	11,28
27,224340	576,143400	0,153504	3,27572	28,73
28,230660	218,307800	0,102336	3,16120	10,89
28,862240	803,457000	0,127920	3,09345	40,07
29,715230	554,454300	0,179088	3,00657	27,65
30,204860	251,635200	0,076752	2,95894	12,55
31,028680	198,270100	0,102336	2,88223	9,89
32,232440	414,918300	0,127920	2,77728	20,69
33,668980	788,804300	0,153504	2,66200	39,34
34,180000	83,372570	0,307008	2,62336	4,16
36,002300	76,087860	0,153504	2,49465	3,79
37,016770	103,663100	0,204672	2,42858	5,17
38,371850	39,207050	0,307008	2,34588	1,96
38,980620	67,341840	0,204672	2,31063	3,36

Согласно определенным вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) имеет дифрактограмм, по существу такую, как показана на фиг. 2, обозначенный как форма 2.

Согласно определенным вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) представляет собой моногидрат. Согласно определенным вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) содержит примерно 0,9, примерно 1,0, примерно 1,1 или примерно 1,2 молекул воды на одну молекулу соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) перед плавлением/разложением демонстрирует согласно данным дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) один или два перекрывающихся эндотермических пика с пиковой температурой от примерно 115°C до примерно 145°C. Согласно некоторым вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) перед плавлением/разложением демонстрирует один или два перекрывающихся эндотермических пика с пиковой температурой выбранной в диапазоне от примерно 116°C до примерно 140°C. Согласно некоторым вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) перед плавлением/разложением демонстрирует согласно данным ДСК один или два перекрывающихся эндотермических пика с пиковой температурой, выбранной в диапазоне от примерно

120°C до примерно 140°C, от примерно 125°C до примерно 135°C и от примерно 126°C до примерно 133°C. См. фиг. 3, указанный кристаллогидрат обозначен как форма 1.

Согласно определенным вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) представляет собой дигидрат. Согласно определенным вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) содержит примерно 1,8, примерно 1,9, примерно 2,0, примерно 2,1 или примерно 2,2 молекул воды на одну молекулу соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) перед плавлением/разложением демонстрирует согласно данным дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) два эндотермических пика, при этом пиковая температура первого эндотермического пика находится в диапазоне от примерно 25°C до примерно 65°C, от 30°C до примерно 60°C, от примерно 40°C до примерно 55°C и от примерно 45°C до примерно 50°C; и пиковая температура второго эндотермического пика находится в диапазоне от примерно 60°C до примерно 85°C, от примерно 65°C до примерно 80°C и от примерно 70°C до примерно 75°C. См. фиг. 4, указанный кристаллогидрат обозначен как форма 2.

Согласно некоторым вариантам реализации кристаллогидрат соединения формулы (I) демонстрирует согласно данным ДСК плавление/разложение с начальной температурой, выбранной в диапазоне от примерно 178°C до примерно 190°C, от примерно 182°C до примерно 186°C и от примерно 183°C до примерно 185°C.

Согласно определенным вариантам реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическое соединение формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Согласно определенным вариантам реализации фармацевтическая композиция выбрана из таблеток, капсул и суспензий.

Согласно определенным вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит соль соединения формулы (I) и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Определения.

В настоящем описании подразумевают, что приведенные ниже термины и выражения имеют в общем случае значения, изложенные ниже, за исключением тех случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает на иное.

В настоящем документе термин "гидрат" относится к комплексу, образованному путем объединения соединения формулы (I) и воды. Такой термин включает как стехиометрические, так и нестехиометрические гидраты.

В настоящем документе термин "сольват" относится к комплексу, образованному путем объединения соединения формулы (I) и растворителя.

В настоящем документе "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, которое является достаточным для проведения лечения при введении млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Терапевтически эффективное количество будет меняться в зависимости от субъекта, подвергаемого лечению, массы и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., что может быть легко определено обычным специалистом в данной области техники.

В настоящем документе термин "по существу чистый" относится к кристаллическому полиморфу, чистота которого составляет более 90%, что означает, что он содержит менее 10% любого другого соединения или альтернативного полиморфа кристаллической формы. Чистота предложенного кристаллического полиморфа предпочтительно составляет более 95% или даже более 98%.

Выражение "по существу такая, как показана на фигуре" относится к порошковой рентгеновской дифрактограмме, характеризующийся тем, что по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99% ее пика присутствует на фигуре.

В настоящем документе термин "примерно" применительно к числу или диапазону числовых значений означает, что рассматриваемое число или диапазон числовых значений является приблизительным в пределах изменчивости экспериментальных измерений (или в пределах статистической ошибки эксперимента), и, таким образом, такое число или диапазон числовых значений может варьировать, например, от 1 до 15% относительно указанного числа или диапазона числовых значений.

Способы получения кристаллических форм соединения формулы (I)

Согласно определенным вариантам реализации настоящее изобретение относится к способу получения кристаллического соединения, имеющего структуру согласно формуле (I), включающему:

- а) получение смеси, содержащей соединение формулы (I) и растворитель; и
- б) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, содержащей соединение формулы (I).

Согласно определенным вариантам реализации смесь, содержащая соединение формулы (I) и растворитель, представляет собой реакционную смесь.

Согласно определенным вариантам реализации смесь, содержащая соединение формулы (I), представляет собой раствор. Согласно определенным вариантам реализации раствор содержит соединение формулы (I), растворенное в растворителе. Согласно некоторым вариантам реализации раствор содержит неочищенное твердое вещество, содержащее соединение формулы (I), растворенное в растворителе. Согласно некоторым вариантам реализации раствор содержит реакционную смесь.

Согласно определенным вариантам реализации смесь представляет собой взвесь или суспензию. Согласно определенным вариантам реализации взвесь или суспензия содержит неочищенное твердое вещество, содержащее соединение формулы (I).

Согласно определенным вариантам реализации растворов, взвесей и суспензий, описанных в настоящем документе, чистота неочищенного твердого вещества, содержащего соединение формулы (I), составляет менее 70%, менее 75%, менее 80%, менее 85% или менее 90% в отношении соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам реализации чистота неочищенного твердого вещества, содержащего соединение формулы (I), составляет менее 90% в отношении соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам реализации неочищенное твердое вещество содержит от примерно 70% до примерно 90% соединения формулы (I). Согласно некоторым вариантам реализации чистота неочищенного твердого вещества составляет от примерно 70% до примерно 90% в отношении соединения формулы (I).

Согласно определенным вариантам реализации после кристаллизации соединение формулы (I) является по существу чистым. Согласно некоторым вариантам реализации чистота кристаллической формы соединения формулы (I) составляет более 90%. Согласно некоторым вариантам реализации чистоту кристаллической формы соединения формулы (I) выбирают из значения, составляющего более 90%, более 91%, более 92%, более 93%, более 94%, более 95%, более 96%, более 97%, более 98% и более 99%. Согласно некоторым вариантам реализации чистота кристаллической формы соединения формулы (I) составляет более 95%. Согласно некоторым вариантам реализации чистота кристаллической формы соединения формулы (I) составляет более 98%. Согласно некоторым вариантам реализации чистоту кристаллической формы соединения формулы (I) выбирают из значения, составляющего примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98% и примерно 99%.

Согласно определенным вариантам реализации кристаллическое соединение, полученное способами, предложенными в настоящем изобретении, представляет собой сольват, например гидрат.

Согласно определенным вариантам реализации кристаллическое соединение, полученное способами, предложенными в настоящем изобретении, представляет собой моногидрат.

Согласно определенным вариантам реализации кристаллическое соединение, полученное способами, предложенными в настоящем изобретении, представляет собой дигидрат.

Согласно некоторым вариантам реализации пары растворителя медленно диффундируют в твердый образец. Согласно некоторым вариантам реализации пары растворителя представляет собой водяной пар. Согласно некоторым вариантам реализации, например, для получения формы 2 твердый образец представляет собой форму 1 и растворитель представляет собой воду.

Согласно определенным вариантам реализации кристаллическая форма 1 соединения формулы (I) может по существу не содержать другие кристаллические формы соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам реализации кристаллическая форма 1 соединения формулы (I) может по существу не содержать кристаллическую форму 2 соединения формулы (I).

Согласно определенным вариантам реализации кристаллическая форма 2 соединения формулы (I) может по существу не содержать другие кристаллические формы соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам реализации кристаллическая форма 2 соединения формулы (I) может по существу не содержать кристаллическую форму 1 соединения формулы (I).

Согласно определенным вариантам реализации смесь, содержащая соединение формулы (I), представляет собой раствор, и стадия кристаллизации соединения из указанной смеси включает доведение раствора до перенасыщения с тем, чтобы вызвать осаждение соединения формулы (I) из раствора.

Согласно определенным вариантам реализации доведение смеси, содержащей соединение формулы (I), до перенасыщения, включает медленное добавление антирастворителя, такого как гептаны, гексаны, этанол или другая полярная или неполярная жидкость, смешивающаяся с водным раствором, охлаждение раствора (с введением затравки в раствор или без введения), уменьшение объема раствора или любую их комбинацию. Согласно определенным вариантам реализации антирастворитель представляет собой этанол, изопропанол, метанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метил-трет-бутиловый эфир, изопропилацетат и ацетон. Согласно определенным вариантам реализации антирастворитель представляет собой этанол, изопропанол, метанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил и ацетон. Согласно определенным вариантам реализации антирастворитель представляет собой этанол. Согласно определенным вариантам реализации доведение смеси, содержащей соединение формулы (I), до перенасыщения включает добавление антирастворителя, охлаждение раствора до температуры окружающей среды или ниже и уменьшение объема раствора, например, путем испарения растворителя из раствора. Согласно определенным вариантам реализации охлаждение раствора может быть пассивным (например, выдерживание раствора при температуре окружающей среды) или активным (например, охлаждение раствора на ледяной бане или в морозильной камере).

Согласно определенным вариантам реализации предложенный способ получения дополнительно включает выделение кристаллов, например, путем фильтрации кристаллов, декантирования жидкости из кристаллов или с применением любого другого подходящего способа разделения. Согласно другим вариантам реализации предложенный способ получения дополнительно включает промывание кристаллов.

Согласно определенным вариантам реализации предложенный способ получения дополнительно включает индуцирование кристаллизации. Указанный способ также может включать сушку кристаллов, например, при пониженном давлении. Согласно определенным вариантам реализации индуцирование осаждения или кристаллизации включает вторичное зародышеобразование, при котором зародышеобразование происходит в присутствии затравочных кристаллов или при взаимодействии с окружающей средой (стенками кристаллизатора, перемешивающими лопастями, ультразвуком и т.д.).

Согласно другим вариантам реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, диэтиловый эфир, N,N-диметилапетамида (DMA), диметилформамида (DMF), диметилсульфоксида (DMSO), дихлорметана, этанол, этилацетат, гептаны, гексаны, изопропилацетат, метанол, метилэтилкетон, N-метил-2-пирролидон (NMP), тетрагидрофуран, толуол, 2-пропанол (изопропанол), 1-бутанол, воду или любую их комбинацию. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой дихлорметан. Согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации, например, для получения формы 1 растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

Согласно некоторым вариантам реализации антирастворитель выбирают из тетрагидрофурана, метанола, изопропанола, диэтилового эфира, этанола, 1,4-диоксана, ацетонитрила и ацетона. Согласно некоторым вариантам реализации к водному раствору, содержащему соединение формулы (I), медленно добавляют антирастворитель. Согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации, например, для получения формы 2 водный раствор, содержащий формулу 1, объединяют с антирастворителем, выбранным из тетрагидрофурана, метанола, изопропанола, диэтилового эфира, этанола, 1,4-диоксана, ацетонитрила и ацетона.

Согласно некоторым вариантам реализации антирастворитель выбирают из тетрагидрофурана, метанола, изопропанола, 1,4-диоксана, ацетонитрила и ацетона. Согласно некоторым вариантам реализации антирастворитель медленно диффундирует в водный раствор, содержащий соединение формулы (I). Согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации, например, для получения формы 2 водный раствор, содержащий формулу 1, подвергают диффузии с антирастворителем, выбранным из тетрагидрофурана, метанола, изопропанола, 1,4-диоксана, ацетонитрила и ацетона.

Согласно некоторым вариантам реализации суспензию, содержащую соединение формулы (I), и растворитель смешивали перед выделением твердой фазы. Согласно некоторым вариантам реализации выделение твердой фазы осуществляли путем фильтрации или центрифугирования. Согласно некоторым вариантам реализации для получения формы 2 суспензию, содержащую формулу 1, смешивали с растворителем, выбранным из ацетонитрила, анизола, дихлорметана, этанола, изопропилацетата, метил-трет-бутилового эфира (MTBE), n-гептана, тетрагидрофурана, воды и их смесей.

Согласно некоторым вариантам реализации для получения формы 2 суспензию, содержащую формулу 1, смешивали с растворителем, выбранным из ацетонитрила, этанола, метил-трет-бутилового эфира (MTBE), воды и их смесей.

Согласно некоторым вариантам реализации для получения формы 2 суспензию, содержащую соединение, смешивали с растворителем, выбранным из ацетонитрила, метил-трет-бутилового эфира (MTBE), воды и их смесей.

Согласно определенным вариантам реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую воду. Согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую воду и этанол, изопропанол, метанол или тетрагидрофуран. Согласно определенным предпочтительным вариантам реализации, например, для получения формы 2 растворитель представляет собой смесь, содержащую воду и тетрагидрофуран. Согласно другим вариантам реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую воду и другие растворители, выбранные из этанола, изопропанола, метанола, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, ацетонитрила и ацетона.

Согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации смесь растворителей выбирают из воды/тетрагидрофурана (H_2O/THF), воды/метанола ($H_2O/MeOH$), воды/изопропанола (H_2O/IPA), воды/этанола ($H_2O/EtOH$), воды/1,4-диоксана ($H_2O/1,4-диоксана$), воды/ацетонитрила (H_2O/ACN) или воды/ацетона ($H_2O/ацетона$).

Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую $EtOH:H_2O$ при соотношении объемов, выбранном из 19:2, 5:1, 2:1, 1:1 и 1:9. Согласно некоторым вариантам реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую этанол и воду, к которой добавляют дополнительное количество этанола или смесь этанола и воды. Согласно некоторым вариантам реализации указанная смесь содержит соединение формулы (I) и растворитель в соотношении $EtOH:H_2O$ 2:1 (об./об.), затем для кристаллизации добавляют смесь $EtOH:H_2O$ в соотношении 19:2.

Согласно некоторым вариантам реализации кристаллизацию стимулируют посредством введения затравки или затравочной нагрузки, то есть путем добавления в смесь затравочных кристаллов. Согласно некоторым вариантам реализации затравочные кристаллы добавляют в количестве, выраженном в процентах по массе относительно массы всей смеси, выбранном из примерно 1 мас.%, примерно 3 мас.%, примерно 4 мас.%, примерно 5 мас.%, примерно 6 мас.%, примерно 7 мас.%, примерно 8 мас.%, примерно 9 мас.%, и примерно 10 мас.%. Согласно некоторым вариантам реализации затравочные кристаллы добавляют в количестве, выраженном в процентах по массе относительно массы всей

смеси, выбранном из примерно 1 мас.%, примерно 2 мас.%, примерно 3 мас.%, примерно 4 мас.%, примерно 5 мас.%, и примерно 6 мас.%. Согласно некоторым вариантам реализации затравочные кристаллы добавляются в количестве, выраженном в процентах по массе относительно массы всей смеси, выбранном из 3 мас.%, 4 мас.% и 5 мас.%.

Согласно некоторым вариантам реализации затравочные кристаллы представляют собой затравочные кристаллы формы 2 формулы (I). Согласно определенным вариантам реализации затравочные кристаллы подвергают измельчению.

Согласно определенным вариантам реализации промывание кристаллов включает промывание жидкостью, выбранной из антирастворителя, ацетонитрила, этанола, гептанов, гексанов, метанола, тетрагидрофурана, толуола, воды или их комбинации.

В настоящем документе "антирастворитель" означает растворитель, в котором кристаллы предложенного соединения являются нерастворимыми, минимально растворимыми или частично растворимыми. На практике добавление антирастворителя в раствор, в котором растворены кристаллы соли, приводит к уменьшению растворимости кристаллов соли в растворе, что, тем самым, стимулирует осаждение соли. Согласно определенным вариантам реализации кристаллы промывают с помощью комбинации антирастворителя и органического растворителя. Согласно определенным вариантам реализации антирастворитель представляет собой воду, тогда как согласно другим вариантам реализации антирастворитель представляет собой алкановый растворитель, такой как гексан или пентан, или ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол или ксилол. Согласно определенным вариантам реализации антирастворитель представляет собой метанол.

Согласно определенным вариантам реализации промывание кристаллов включает промывание кристаллического соединения формулы (I) растворителем или смесью одного или более растворителей, которые описаны выше. Согласно определенным вариантам реализации перед промыванием растворитель или смесь растворителей охлаждают.

Согласно определенным вариантам реализации способы получения кристаллических форм соединения формулы (I) используют для удаления одной или более примесей из образца соединения формулы (I). Согласно определенным вариантам реализации способы кристаллизации, описанные в настоящем документе, используют для очистки соединения формулы (I), например, в качестве конечной стадии очистки при получении предложенного соединения.

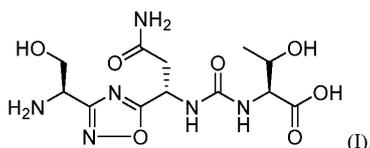
Согласно определенным вариантам реализации соединение формулы (I) очищают посредством кристаллизации. Согласно некоторым вариантам реализации при очистке соединения формулы (I) не используют высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), в том числе препаративную ВЭЖХ. Согласно некоторым вариантам реализации очистка соединения формулы (I) путем кристаллизации является масштабируемой. Преимущества очистки путем кристаллизации включают, но не ограничиваются ими, удаление растворимых примесей, простоту процесса очистки, возможность применения в крупномасштабном синтезе, приемлемые выходы и высокую чистоту продукта.

Согласно некоторым вариантам реализации кристаллическая форма 2 формулы (I) представляла собой форму с большей стабильностью. Согласно некоторым вариантам реализации кристаллическая форма 2 формулы (I) является более стабильной в воде, чем кристаллическая форма 1 формулы (I). Согласно некоторым вариантам реализации температура была ниже примерно 20°C, ниже примерно 15°C, ниже примерно 10°C, ниже примерно 5°C или ниже примерно 0°C. Согласно некоторым вариантам реализации температура составляла примерно 20°C, примерно 15°C, примерно 10°C, примерно 5°C или примерно 0°C. Согласно некоторым вариантам реализации температура составляла примерно 10°C, примерно 9°C, примерно 8°C, примерно 7°C, примерно 6°C, примерно 5°C, примерно 4°C, примерно 3°C, примерно 2°C, примерно 1°C, примерно 0°C, примерно -1°C или примерно -2°C. Согласно некоторым вариантам реализации температура составляла примерно 10°C.

Согласно некоторым вариантам реализации превращение в кристаллическую форму 2 формулы (I) было завершено через примерно 4 часа, через примерно 8 часов, через примерно 12 часов, через примерно 16 часов, через примерно 20 часов, через примерно 1 день, через примерно 2 дня, через примерно 3 дня, через примерно 4 дня, через примерно 5 дней, через примерно 6 дней, через примерно 7 дней. Согласно некоторым вариантам реализации превращение в кристаллическую форму 2 формулы (I) было завершено через примерно 2 часа, через примерно 3 часа, через примерно 4 часа, через примерно 5 часов, через примерно 6 часов, через примерно 7 часов, через примерно 8 часов, через примерно 9 часов, через примерно 10 часов, через примерно 11 часов, через примерно 12 часов, через примерно 13 часов, через примерно 14 часов, через примерно 15 часов, через примерно 16 часов, через примерно 17 часов, через примерно 18 часов, через примерно 19 часов, через примерно 20 часов, через примерно 21 час, через примерно 22 часа, через примерно 23 часа, через примерно 24 часа, через примерно 25 часов или через примерно 26 часов.

Применение кристаллических форм соединения формулы (I).

Соединение формулы (I) представляет собой 3-замещенное 1,2,4-оксадиазольное соединение, имеющее следующую структуру,



Функциональное "истощение" (иммунная дисфункция) среди подгрупп Т и В клеток является хорошо описанным признаком хронических вирусных инфекций, таких как вирусы гепатита В и С и ВИЧ. Истощение Т-клеток было первоначально описано для CD8 Т-клеток у мышей, хронически инфицированных клоном вируса лимфоцитарного хориоменингита. В мышинной модели вируса лимфоцитарного хориоменингита повторная антигенная стимуляция посредством Т-клеточного рецептора для распознавания антигенов активизирует устойчивую экспрессию рецепторов ингибирования Т-клеток, в том числе первый лиганд программируемой гибели клеток (PD-1) и ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3), в вирусоспецифических CD8 Т-клетках (J. Pillingworth et al., J. Immunol. 2013, 190 (3): 1038-1047),

Таким образом, заболевания, модулированные иммунным ответом, в том числе, но не ограничиваясь ими, рак, иммунологические нарушения, иммунодефицитные состояния, воспалительные заболевания, инфекционные заболевания и отторжение трансплантата, можно лечить путем введения иммуномодулятора, такого как соединение формулы (I), и композиций, описанных в настоящем документе. 3-замещенные 1,2,4-оксадиазольные соединения действуют как иммуномодуляторы.

Согласно определенным вариантам реализации соединения формулы (I) модулирует иммунный ответ в клетке.

Согласно другим вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ модулирования иммунного ответа в клетке, включающий приведение клетки в контакт с композицией, содержащей кристаллическую форму соединения формулы (I) согласно любому из описанных выше вариантов реализации. Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение обеспечивает способ модулирования иммунного ответа в клетке, включающий приведение клетки в контакт с композицией, содержащей кристаллическую форму соединения формулы (I) согласно любому из описанных выше вариантов реализации.

Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложено применение кристаллической формы соединения формулы (I) для приготовления медицинского препарата, например, для лечения рака, иммунологических нарушений, иммунодефицитных состояний, воспалительных заболеваний, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.

Согласно любому из перечисленных выше вариантов реализации в определенных вариантах реализации приведение клетки в контакт происходит у субъекта, нуждающегося в этом, посредством лечения заболевания или расстройства, выбранного из рака, иммунологических нарушений, иммунодефицитных состояний, воспалительных заболеваний, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.

Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения рака, при этом указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей кристаллическую форму соединения формулы (I).

Согласно определенным вариантам реализации настоящее изобретение обеспечивает способы ингибирования роста опухолевых клеток и/или метастазирования путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества композиции, содержащей кристаллическую форму соединения формулы (I).

Типичные опухолевые клетки включают клетки рака, такого как, но не ограничиваясь им, бластома (например, глиобластома), рак молочной железы (например, карцинома молочной железы, первичная протоковая карцинома, трижды негативный рак молочной железы, эстроген-рецептор-положительный рак молочной железы (ER+), прогестерон-рецептор-положительный рак молочной железы (PR+) и/или рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа-положительный рак молочной железы (HER2+)), эпителиальный рак (например, карциномы), рак толстой кишки, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), аденокарцинома легкого и плоскоклеточный рак легкого), меланома (например, меланома кожи, меланома глаза, злокачественная меланома кожи или внутриглазная злокачественная меланома и меланома, связанная с лимфатическим узлом), рак предстательной железы (например, аденокарцинома предстательной железы), рак почки (например, почечно-клеточный рак (RCC) и рак почки), рак кости (например, остеосаркома), рак поджелудочной железы (например, аденокарцинома поджелудочной железы), рак кожи, рак головы или шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи), рак матки, рак яичника (например, карцинома яичника), колоректальный рак (например, колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью и колоректальная аденокарцинома), рак прямой кишки, рак анальной области, рак брюшной полости, рак желудка (например, карцинома желудка и рак желудочно-кишечного тракта), тестикулярный рак, карцинома фаллопиевых труб, карцинома эндометрия, рак шейки матки (например, карцинома шейки матки), рак влагалища (например, карцинома влагалища), рак вульвы (например, карцинома вульвы), рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидки (например, рак щитовидной железы), рак па-

раштитовидной железы, рак надпочечной железы, саркома (например, саркома мягких тканей и саркома Капоши), рак уретры, рак полового члена, хронический или острый лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, лейкоз ворсистых клеток и хронический миелобластный лейкоз), солидные опухоли детского возраста, лимфома Ходжкина (HL) (например, богатый лимфоцитами (LRCHL) нодулярный склероз (NSHL), смешанно-клеточная форма лимфомы Ходжкина (MCHL) и лимфома Ходжкина с лимфоидным истощением (LDHL)), В-клеточные лимфомы (например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL)), неходжкинская лимфома (NHL) (например, низкоккачественная/фолликулярная неходжкинская лимфома, мелкоклеточная лимфоцитарная (SL) NHL, среднекачественная/фолликулярная NHL, среднекачественная диффузная NHL, высококачественная иммунобластная NHL, высококачественная лимфобластная NHL, высококачественная мелкоклеточная NHL с нерассеченными ядрами, NHL с массивным поражением, лимфома Беркитта, лимфома из клеток зоны мантии), СПИД-ассоциированная лимфома, Т-клеточная лимфома кожи (например, грибовидный микоз) и макроглобулинемия Вальденстрема, посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство (PTLD), лимфоцитарная лимфома, первичная лимфома CNS и Т-клеточная лимфома), мезотелиома, рак вилочковой железы, миелома (например, множественная миелома), рак мочевого пузыря (например, карцинома мочевого пузыря), рак мочеточника, карцинома почечной лоханки, рак печени (например, печеночноклеточный рак, карцинома печени, гепатома), рак поджелудочной железы, посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство (PTLD), новообразование центральной нервной системы (CNS), ангиогенез опухоли, опухоль оси позвоночника, глиома ствола головного мозга, аденома гипофиза, эпидермоидный рак, рак слюнной железы, плоскоклеточный рак, аномальная сосудистая пролиферация, связанная с факоматозами, отек (например, отек, связанный с опухолями головного мозга), синдром Мейгса, карцинома из клеток Меркеля, раки, вызванные окружающей средой (в том числе раки, вызванные асбестом), и комбинации перечисленных видов рака.

Согласно другим вариантам реализации, например, опухолевые клетки могут включать клетки рака, выбранного из рака предстательной железы, меланомы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легкого, рака почки, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака мочевого пузыря, рака пищевода, мезотелиомы, рака щитовидной железы, рака вилочковой железы, саркомы, глиобластомы, хронического или острого лейкоза, лимфомы, миеломы, карциномы из клеток Меркеля, эпителиального рака, колоректального рака, рака влагалища, рака шейки матки, рака яичника и рака головы и шеи.

Согласно другим вариантам реализации, например, опухолевые клетки могут включать клетки рака, выбранного из меланомы, трижды негативного рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака мочевого пузыря, мезотелиомы, лимфомы Ходжкина, рака шейки матки, рака яичника и плоскоклеточного рака головы и шеи.

Согласно некоторым вариантам реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из мелкоклеточного рака легкого, множественной миеломы, рака мочевого пузыря, первичной протоковой карциномы, карциномы яичника, лимфомы Ходжкина, рака желудка, острого миелоидного лейкоза и рака поджелудочной железы.

Согласно другим вариантам реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из карциномы эндометрия, рака яичника, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы и хронических или острых лейкозов, в том числе острого миелоидного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, лимфоцитарной лимфомы и множественной миеломы.

Согласно некоторым вариантам реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из аденокарциномы предстательной железы, аденокарциномы легкого, плоскоклеточного рака легкого, аденокарциномы поджелудочной железы, рака молочной железы и колоректальной аденокарциномы. Согласно определенным вариантам реализации опухолевые клетки образуются при раке молочной железы. Согласно некоторым вариантам реализации опухолевые клетки образуются при раке молочной железы, выбранном из трижды негативного рака молочной железы, эстроген-рецептор-положительного рака молочной железы (ER+), прогестерон-рецептор-положительного рака молочной железы (PR+) и/или рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа-положительного рака молочной железы (HER2+). Согласно другим вариантам реализации опухолевые клетки образуются при панели методов определения рака молочной железы PAM50+ (Parker, JS, et al., J. Clin. Oncol., 2009, 27 (8): 1160-1167), при этом рак молочной железы выбирают из внутрипротокового рака молочной железы А, внутрипротокового рака молочной железы В, HER2-положительного рака молочной железы, базально-подобного рака молочной железы и нормально-подобного рака молочной железы.

Согласно некоторым вариантам реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранные из трижды негативного рака молочной железы, колоректального рака с высокой микросателлитной нестабильностью, рака желудка, мезотелиомы, рака поджелудочной железы и рака шейки матки.

Согласно некоторым вариантам реализации опухолевые клетки и/или субъект ранее не подвергались воздействию иммуноонкологической терапии. При иммуноонкологии использует иммунную систе-

му субъекта с тем, чтобы помочь ей бороться с раком. Например, иммуноонкологическая терапия включает, но не ограничивается ими, атезолизумаб (моноклональное антитело человека, нацеленное на PD-L1), авелумаб (моноклональное антитело человека, нацеленное на PD-L1), брентуксимаб ведотин (конъюгат моноклонального антитела, нацеленный на CD30), дурваламаб (моноклональное антитело человека, нацеленное на PD-L1), ипилимумаб (моноклональное антитело человека, нацеленное на CTLA-4), ниволумаб (моноклональное антитело человека, нацеленное на PD-L1), пембролизумаб (также называемый ламбролизумабом, моноклональное антитело человека, нацеленное на PD-L1), тремелимуаb (моноклональное антитело человека, нацеленное на CTLA-4), CT-011 (антитело, нацеленное на PD-1), MDX-1106 (антитело, нацеленное на PD-1), MK-3475 (антитело, нацеленное на PD-1), YW243.55.S70 (антитело, нацеленное на PD-L1), MPDL3280A (антитело, нацеленное на PD-L1), MDX-1105 (антитело, нацеленное на PD-L1) и MEDI4736 (антитело, нацеленное на PD-L1). Согласно некоторым вариантам реализации иммуноонкологическую терапию выбирают из анти-CTLA-4 антитела, анти-PD-1 антитела, анти-PD-L1 антитела, анти-PD-L2 антитела, анти-TIGIT антитела (например, антител, описанных в WO 2015/009856).

Согласно другим вариантам реализации опухолевые клетки и/или субъект реагируют на иммунную терапию на основе подавления контрольных точек (checkpoint therapy). Согласно некоторым вариантам реализации рак продемонстрировал ответ на анти-PD1-терапию. Например, рак может включать немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), меланому, почечно-клеточный рак (RCC), рак мочевого пузыря, лимфому Ходжкина и плоскоклеточный рак головы и шеи.

В других вариантах реализации настоящего раскрытия предложен способ лечения инфекции.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения инфекции, включающий введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей кристаллическую форму соединения формулы (I), субъекту, нуждающемуся в этом.

Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложено применение кристаллической формы соединения формулы (I) для приготовления медицинского препарата для лечения инфекционного заболевания, а также способы введения терапевтически эффективного количества композиции, содержащей кристаллическую форму соединения формулы (I), для лечения инфекционного заболевания.

Согласно некоторым вариантам реализации инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию, а также предложены способы введения терапевтически эффективного количества композиции, содержащей кристаллическую форму соединения формулы (I), для лечения бактериальной инфекции, вирусной инфекции, грибковой инфекции или паразитарной инфекции.

Согласно некоторым вариантам реализации, например, бактериальная инфекция может быть вызвана по меньшей мере одной бактерией, выбранной из сибирской язвы, Bacilli, Bordetella, Borrelia, ботулизма, Brucella, Burkholderia, Campylobacter, Chlamydia, холеры, Clostridium, Conococcus, Corynebacterium, дифтерии, Enterobacter, Enterococcus, Erwinia, Escherichia, Francisella, Haemophilus, Heliobacter, Klebsiella, Legionella, Leptospira, лептоспироза, Listeria, болезни Лайма, менингококка, Mycobacterium, Mycoplasma, Neisseria, Pasteurella, Pelobacter, чумы, Pneumococcus, Proteus, Pseudomonas, Rickettsia, Salmonella, Serratia, Shigella, Staphylococcus, Streptococcus, столбняка, Treponema, Vibrio, Yersinia и Xanthomonas.

Согласно другим вариантам реализации, например, вирусная инфекция может быть вызвана по меньшей мере одним вирусом, выбранным из Adenoviridae, Papillomaviridae, Polyomaviridae, Herpesviridae, Poxviridae, Hepadnaviridae, Parvoviridae, Astroviridae, Caliciviridae, Picornaviridae, Coronaviridae, Flaviviridae, Retroviridae, Togaviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae, Filoviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae и Reoviridae. Согласно определенным вариантам реализации вирус может представлять собой вирус арбовирусного энцефалита, аденовирус, вирус герпеса типа 1, вирус герпеса типа 2, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, герпесвирус типа 8, папилломавирус, ВК вирус, коронавирус, эховирус, вирус Джона Каннингема, вирус оспы, вирус гепатита В, бокавирус, парвовирус В19, астровирус, норовирус, вирус Коксаки, вирус гепатита А, полиовирус, риновирус, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус гепатита С, вирус желтой лихорадки, вирус денге, вирус Западного Нила, вирус краснухи, вирус гепатита Е, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), лимфотропный Т-клеточный вирус (HTLV), вирус гриппа, вирус Гуанарито, вирус Хунина, вирус Ласса, вирус Мачупо, вирус Sabia, вирус конго-крымской геморрагической лихорадки, вирус Эбола, вирус, вызывающий марбургскую болезнь, вирус кори, вирус контагиозного моллюска, вирус эпидемического паротита, вирус парагриппа, респираторный синцитиальный вирус, метапневмовирус человека, вирус Хендра, вирус Нипах, вирус бешенства, вирус гепатита D, ротавирус, орбивирус, колтивирус, вирус коровьей оспы, и вирус Банна.

Согласно другим вариантам реализации, например, грибковую инфекцию можно выбрать из молочницы, Aspergillus (fumigatus, niger и т.п.), Blastomyces dermatitidis, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и т.п.), Coccidioides immitis, Cryptococcus (neoformans и т.п.), Histoplasma capsulatum, Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Paracoccidioides brasiliensis, споротрихоза, Sporothrix schenckii, зигомикоза, хромобластомикоза, лобомикоза, мицетомы, онихомикоза, пьедра, отрубевидного лишая, дерматомикоза

бороды и усов, стригущего лишая, дерматомикоза гладкой кожи, пахового дерматомикоза, глубокой трихофитии, черного лишая, дерматофитоза, отомикоза, феогифомикоза и риноспориидоза.

Согласно некоторым вариантам реализации, например, паразитарная инфекция может быть вызвана по меньшей мере одним паразитом, выбранным из *Acanthamoeba*, *Babesia microti*, *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium muris*, *Trypanosomatida gambiense*, *Trypanosomatida rhodesiense*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania tropica*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Pneumocystis carinii*, *Trichomonas vaginalis*, *Histomonas meleagridis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Naegleria fowleri*, *Necator americanus*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *Strongyloides stercoralis*, *Wuchereria bancrofti*, *Dracunculus medinensis*, возбудителей кровяных трематодозов, возбудителей печеночных трематодозов, возбудителей кишечных трематодозов, возбудителей легочных трематодозов, *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma japonicum*, *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica*, *Heterophyes heterophyes*, и *Paragonimus westermani*.

Термин "субъект" включает млекопитающих (в частности, людей) и других животных, таких как домашние животные (например, домашние питомцы, в том числе кошки и собаки) и домашние животные (например, дикие животные).

В настоящем документе термин терапевтическое средство, "предотвращающее" расстройство или состояние, относится к соединению, которое согласно статистической выборке уменьшает появление или частоту расстройства или состояния в выборке, подвергаемой лечению, по сравнению контрольной выборкой, не подвергаемой лечению, или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или более симптомов расстройства или состояния по сравнению с выборкой, не подвергаемой лечению. Таким образом, предотвращение рака включает, например, уменьшение количества выявляемых раковых образований в популяции пациентов, получающих профилактическое лечение, по сравнению с контрольной популяцией, не подвергаемой лечению, и/или задержку появления выявляемых раковых образований в популяции, подвергаемой лечению, относительно контрольной популяции, не подвергаемой лечению, например, на статистически и/или клинически значимое количество. Профилактика инфекции включает, например, уменьшение количества диагнозов инфекции в популяции, подвергаемой лечению, по сравнению с контрольной популяцией, не подвергаемой лечению, и/или задержку появления симптомов инфекции в популяции, подвергаемой лечению, по сравнению с контрольной популяцией, не подвергаемой лечению. Предотвращение боли включает, например, уменьшение величины или, альтернативно, задержку болевых ощущений, испытываемых субъектами в популяции, подвергаемой лечению, по сравнению с контрольной популяцией, не подвергаемой лечению.

Термин "лечение" включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин "профилактическое или терапевтическое" лечение принят в данной области техники и включает введение хозяину одной или более рассматриваемых композиций. Если такую композицию вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), то указанное лечение является профилактическим (т.е. оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), тогда как если такую композицию вводят после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено для уменьшения, улучшения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Фармацевтические композиции.

Согласно определенным вариантам реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения формулы (I), описанного в данном документе, необязательно смешанную с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

В настоящем изобретении также предложены способы получения описанных кристаллических форм соединения формулы (I) для фармацевтического введения.

Композиции и способы, предложенные в настоящем изобретении, можно использовать для лечения субъекта, нуждающегося в этом. Согласно определенным вариантам реализации субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек, или млекопитающее, не являющееся человеком. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, кристаллическую форму соединения формулы (I), описанного в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или забуференный физиологический раствор, или другие растворители или основы, такие как гликоли, глицерол, масла, такие как оливковое масло, или инъекционные органические сложные эфиры. Согласно предпочтительному варианту реализации, когда такие фармацевтические композиции используют для введения человеку, особенно в случае инвазивных способов введения (т.е. таких способов, как инъекция или имплантация, при которых не происходит перенос или диффузия через эпителиальный барьер), водный раствор не содержит пирогенов или по существу не содержит пирогенов. Вспомогательные вещества можно выбрать, например, для проведения замедленного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая

композиция может быть в единичной дозированной форме, такой как таблетка, капсула (в том числе вскрываемая капсула (капсула, предназначенная для вскрытия с высыпанием содержимого) и желатиновая капсула), гранула, лиофил для разведения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или т.п. Предложенная композиция также может присутствовать в системе трансдермальной доставки, например, кожном пластыре. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые средства, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения абсорбции соединения, такого как кристаллическая форма соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению. Такие физиологически приемлемые средства включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, в том числе физиологически приемлемого средства, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат фармацевтической композиции может представлять собой самоэмульгирующуюся систему лекарственной доставки или самомикрозмульгирующуюся систему лекарственной доставки. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосомную или другую полимерную матрицу, которая может содержать встроенную в нее, например, кристаллическую форму соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению. Липосомы, например, содержащие фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просто приготовить и ввести.

В настоящем документе выражение "фармацевтически приемлемый" используют для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или дозированных лекарственных форм, которые в рамках обоснованного врачебного решения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, сопоставимого с разумным соотношением польза/риск.

В настоящем документе выражение "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или основу, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующее вещество. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) воду, не содержащую пирогенов; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту с помощью любого из целого ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, жидкие лекарственные формы для перорального введения, а именно водные или неводные растворы или суспензии, таблетки, капсулы (в том числе вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болусы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); абсорбцию через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анальное, ректальное или вагинальное введение (например, в виде пессария, крема или пены); парентеральное введение (в том числе внутримышечное, внутривенное, подкожное или интратекальное, в виде, например, стерильного раствора или суспензии); назальное введение; внутрибрюшинное введение; подкожное введение; трансдермальное введение (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и наружное применение (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу, или в виде глазных капель). Предложенное соединение также можно приготовить для ингаляции. Согласно определенным вариантам реализации предложенное соединение можно просто растворить или суспендировать в стерильной воде. Более подробную информацию о возможных способах введения и подходящих для них композициях можно найти, например, в патентах США № 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в процитированных в них патентах.

Предложенные составы в целях удобства могут быть представлены в лекарственной форме с однократной дозировкой и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения однократной дозированной лекарственной формы, будет меняться в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения однократной дозированной лекарствен-

ной формы, будет в общем случае составлять такое количество соединения, которое оказывает терапевтический эффект. Как правило, из ста процентов такое количество активного ингредиента будет составлять от примерно 1 до примерно девяноста девяти процентов, предпочтительно от примерно 5 до примерно 70 процентов, наиболее предпочтительно от примерно 10 до примерно 30 процентов.

Способы приготовления указанных составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как кристаллическая форма соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению, с носителем и необязательно одним или более дополнительными ингредиентами. В общем случае такие составы получают путем равномерного и тщательного объединения соединения согласно настоящему изобретению с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или и с теми и другими, а затем, при необходимости, путем придания формы полученному продукту.

Подходящие для перорального введения составы согласно настоящему изобретению могут быть в форме капсул (в том числе вскрываемых капсул и желатиновых капсул), облаток, пилюль, таблеток, пастилок для рассасывания (с применением ароматизированной основы, обычно сахарозы и камеди или трагаканта), лиофила, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с применением инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и камедь), и/или в виде средств для полоскания рта и т.п., при этом каждый такой состав содержит заранее определенное количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болуса, электуария или пасты.

Для получения твердых дозированных лекарственных форм для перорального введения (капсул (в том числе вскрываемых капсул и желатиновых капсул), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т.п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат и/или любой из следующих веществ: (1) наполнители или расширители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) средства для улучшения распадаемости таблеток, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие средства, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие вещества, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (в том числе вскрываемых капсул и желатиновых капсул), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные средства. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в желатиновых капсулах с мягкой и твердой начинкой, используя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Таблетку можно получить путем прессования или формования, возможно с одним или более дополнительными ингредиентами. Спрессованные таблетки можно получить с применением связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия гликолят крахмала или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего вещества. Формованные таблетки можно получить путем формования в подходящей установке смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые дозированные лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (в том числе вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, можно необязательно снабдить риской или обеспечить покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известный в области техники приготовления фармацевтических композиций. Перечисленные формы также можно приготовить таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в различных пропорциях для достижения требуемого профиля высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микросферы. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрования через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или какой-либо другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением. Такие композиции могут также необязательно содержать замутнители и могут представлять собой композицию, в которой они высвобождают активный ингредиент(ы) только, или предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, с задержкой. Примеры капсулирующих композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или более из описанных выше вспомогательных веществ.

Жидкие дозированные лекарственные формы, применимые для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилы для разведения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Наряду с активным ингредиентом жидкие дозированные лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения могут также содержать адьюванты, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, вкусовые добавки, красители, ароматизирующие добавки и консерванты.

Наряду с активными соединениями суспензии могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть выполнены в виде суппозитория, который можно приготовить путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск или салицилат для суппозитория, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке или влагалищном пространстве и высвобождать активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут быть выполнены в виде жидкости для полоскания рта или перорального спрея, или пероральной мази.

Альтернативно или дополнительно, композиции могут быть приготовлены для доставки через катетер, стент, проволоку или другое внутрисосудистое устройство. Доставка с помощью таких устройств может быть особенно удобна для доставки в мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Композиции, подходящие для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или составы для распыления, содержащие такие носители, которые, как известно в данной области техники, являются подходящими.

Дозированные лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение можно смешать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферными растворами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать наряду с активным соединением вспомогательные вещества, такие как животный и растительный жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Наряду с активным соединением порошки и спреи могут содержать вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси перечисленных веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, состоящее в обеспечении контролируемой доставки в организм соединения согласно настоящему изобретению. Такие дозированные лекарственные формы можно приготовить путем растворения или диспергирования активного соединения в подходящей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также можно использовать усилители поглощения. Скорость такого потока можно контролировать либо путем применения мембраны, контролирующей скорость высвобождения, либо путем диспергированием соединения в полимерной матрице или геле.

Предполагается, что офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также входят в объем настоящего изобретения. Типичные офтальмологические препараты описаны в публикациях патентов США № 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 6583124, содержание которых в полном объеме включено в настоящее описание посредством ссылки. При желании, жидкие офтальмологические составы имеют свойства, аналогичные свойствам слезных жидкостей, водянистой влаги или стекловидной влаги, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным способом введения является местное введение (например, местное применение, такое как глазные капли или введение через имплантат).

Предполагается, что суппозиторий также входит в объем настоящего изобретения.

В настоящем документе выражения "парентеральное введение" и "введенный парентерально" означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции и

включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, субарахноидальную, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, спинномозговую и внутригрудинную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые можно восстановить с получением стерильных инъекционных растворов или дисперсий непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферные растворы, бактериостаты, растворенные вещества, делающие состав изотоническим в отношении крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие средства.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем применения материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

Указанные композиции также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгирующие средства и диспергирующие средства. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательно включить в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированную абсорбцию инъекционной фармацевтической формы можно обеспечить путем включения агентов, замедляющих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства желательно замедлить абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществить путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, имеющего плохую растворимость в воде. В этом случае скорость абсорбции лекарственного средства зависит от его скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленную абсорбцию лекарственной формы, введенной парентерально, обеспечивают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы готовят путем получения микрокапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биологически разлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биологически разлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканью организма.

Для применения в способах согласно настоящему изобретению активные соединения можно принимать сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5 до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения также можно обеспечить с помощью многократно подзаряжаемых или биологически разлагаемых устройств. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства с медленным высвобождением для контролируемой доставки лекарственных средств, в том числе белковых биофармацевтических препаратов. Различные биологически совместимые полимеры (в том числе гидрогели), включающие как биологически разлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для изготовления имплантата для длительного высвобождения соединения в конкретном участке-мишени.

Фактические уровни дозирования активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять для получения определенного количества активного ингредиента, которое является эффективным в отношении достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая токсичного действия на пациента.

Выборный уровень дозирования будет зависеть от целого ряда факторов, в том числе от активности конкретного применяемого соединения или комбинации соединений или их сложного эфира, соли или амида, способа введения, времени введения, скорости экскреции конкретного применяемого соединения(ий), продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или веществ, используемых в комбинации с конкретным соединением(ями), возраста, пола, веса, заболевания, общего состояния здоровья и предшествующей истории болезни пациента, подвергаемого лечению, и подобных факторов, хорошо известных в медицине.

Врач или ветеринар, обладающий средней квалификацией в данной области техники, может легко

определить и назначить терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз фармацевтической композиции или соединения на более низких уровнях, чем уровень, необходимый для достижения требуемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до достижения требуемого эффекта. Под "терапевтически эффективным количеством" подразумевают концентрацию соединения, достаточную для достижения требуемого терапевтического эффекта. В общем случае предполагается, что эффективное количество соединения будет варьировать в зависимости от веса, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, влияющие на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются ими, тяжесть состояния пациента, расстройство, подвергаемое лечению, стабильность соединения и, при необходимости, другой тип терапевтического средства, вводимого с кристаллической формой соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению. Большую общую дозу можно доставить путем многократных введений препарата. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, включено в настоящий документ посредством ссылки).

В общем случае подходящая суточная доза активного соединения, применяемого в композициях и способах согласно настоящему изобретению, будет представлять собой такое количество соединения, которое представляет собой самую низкую дозу, эффективную с точки зрения получения терапевтического эффекта. В целом, такая эффективная доза будет зависеть от факторов, перечисленных выше.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых по отдельности через соответствующие интервалы в течение дня, необязательно в лекарственных формах с однократной дозировкой. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. Согласно предпочтительным вариантам реализации активное соединение будет вводить один раз в день.

Пациент, получающий такое лечение, представляет собой любое нуждающееся в этом животное, в том числе приматы, в частности люди, и другие млекопитающие, такие как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и в общем случае домашняя птица и домашние питомцы.

В предложенных композициях также могут присутствовать смачивающие средства, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, средства для высвобождения, средства для нанесения покрытия, подсластители, вкусовые и ароматизирующие добавки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбил пальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) металл-хелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбитол, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Настоящее изобретение, уже в целом описанное, будет легче понять при рассмотрении следующих примеров, которые включены только в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов реализации настоящего изобретения и не предназначены для его ограничения.

Примеры

Аналитические методы.

Порошковая рентгеновская дифракция.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы были получены на дифрактометре Empyrean или дифрактометре X'Pert3 с применением излучения Cu K α (45 кВ, 40 мА). Подробная информация о сборе данных приведена в табл. 3.

Таблица 3. Параметры порошковой рентгеновской дифракции

Прибор	PANalytical		
Модель	Empyrean (режим отражения)	X' Pert3 (режим отражения)	Empyrean (режим пропускания)
Длина волны рентгеновского излучения	Cu, $K\alpha$, $K\alpha1$ (Å): 1,540598, $K\alpha2$ (Å): 1,544426 отношение интенсивностей $K\alpha2/K\alpha1$: 0,50		
Настройка рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА		
Щель расходимости	Автоматическая	Фиксированная 1/8°	Фиксированная 1/2°
Режим сканирования	Непрерывный		
Диапазон сканирования (°2 тета)	3°-40°		
Время шага сканирования [с]	17,8	46,7	33,02
Величина шага (°2 тета)	0,0167	0,0263	0,0167
Время испытания (с)	5 мин 30 с	5 мин 04 с	10 мин 11 с

ВЭЖХ.

Анализ чистоты проводили в системе Agilent серии HP1100, оборудованной диодно-матричным детектором, с применением программного обеспечения ChemStation vB.04.03, используя способ, подробно описанный ниже в табл. 4.

Таблица 4. Параметры ВЭЖХ

Параметр	Значение	
Тип способа	Обращенная фаза с градиентным элюированием	
Приготовление образца	Разбавитель, ацетонитрил /H ₂ O = 1:1	
Колонка	ZIC-HILIC, 250×4,6 мм, 5 мкм	
Температура колонки	30 °С	
Объем введенной пробы	10 мкл	
Длина волны детектора, ширина полосы	УФ при 210 нм	
Скорость потока	1,0 мл/мин	
Подвижная фаза А	10 мМ КН ₂ РО ₄ в Н ₂ О	
Подвижная фаза В	ацетонитрил	
Программа градиента	Время (мин)	% подвижной фазы А
	0,0	80
	2,0	80
	20,0	60
	20,1	80
	30,0	80

Термогравиметрический анализ и дифференциальная сканирующая калориметрия.

Данные термогравиметрического анализа (ТГА) были собраны с применением ТА Q500/Q5000 ТГА от компании TA Instalments. Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили с применением ТА Q200/Q2000 DSC от компании TA Instruments. Параметры метода приведены ниже в табл. 5.

Таблица 5. Параметры ТГА и ДСК

Параметры	ТГА	ДСК
Способ	Линейное изменение (Ramp-режим)	Линейное изменение (Ramp-режим)
Чашка	Платина, открытая	Алюминиевый тигель, завальцованный
Температура	Относительная влажность- заданная температура	25 °С-заданная температура
Скорость нарастания	10 °С/мин	10 °С/мин
Продувочный газ	N ₂	N ₂

Определение соединения формулы (I) методом PXRD (порошковой рентгеновской дифракции), как описано в WO 2015/033299.

PXRD определение соединения формулы (I) было проведено с применением процедуры, описанной в примере 4 WO 2015/033299, которая показала, что указанное соединение является аморфным. Дифрактограмма PXRD показана на фиг. 8. Содержание WO 2015/033299 в полном объеме включено посредством ссылки.

Пример 1. Синтез формы 1.

А. Кристаллизация из тетрагидрофурана.

Форма 1 формулы (I) существует в условиях окружающей среды при кратковременном хранении (т.е. менее 8 дней). Смесь форм 1 и 2 формулы (I) (16 мг) взвешивали в стеклянном флаконе и добавляли тетрагидрофуран (THF, 0,5 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 4 дней. Влажную твердую фазу анализировали методом XRPD (порошковой рентгеновской дифракции) в режиме пропускания и подтверждали, что указанная фаза представляет собой кристаллическую форму 1 формулы (I), как показано посредством XRPD анализа (фиг. 1).

В. Кристаллизация из смеси этанола/воды.

Примерно 68,0 г аморфного соединения формулы (I) растворяли в минимальном количестве воды и к полученному раствору добавляли этанол с получением белого осадка. Твердое вещество выделяли посредством фильтрации. Твердое вещество промывали этанолом с последующим промыванием диэтиловым эфиром. Твердое вещество высушивали при высоком вакууме и посредством XRPD анализа подтверждали, что указанное вещество представляет собой форму 1 формулы (I).

Пример 2. Синтез формы 2.

А. Диффузия пара в твердое вещество.

Форму 1 формулы (I) (приблизительно 15,3 мг) взвешивали в 3 мл флаконе, который затем помещали в 20 мл флакон, содержащий 4,0 мл воды. 20 мл флакон герметично закрывали крышкой и хранили при комнатной температуре в течение недели, позволяя парам растворителя взаимодействовать с образцом. С помощью XRPD анализа было показано, что полученное твердое вещество представляет собой кристаллическую форму 2 формулы (I).

В. Добавление антирастворителя.

Примерно 15,0 мг образца формы 1 формулы (I) растворяли в 0,3 мл H₂O в 20 мл стеклянном флаконе и перемешивали при комнатной температуре. К полученному ранее водному раствору добавляли соответствующий антирастворитель (например, THF, MeOH, IPA, EtOH, 1,4-диоксан, ACN или ацетон) до появления осадка или до достижения общего объема 15,0 мл. Твердую фазу выделяли путем центрифугирования и с помощью XRPD анализа подтверждали, что указанная фаза представляет собой форму 2 формулы (I).

Таблица 6. Иллюстративные системы растворителей для синтеза формы 2 формулы (I) путем добавления антирастворителя

№	Способы	Система растворителей
1	Добавление антирастворителя	H ₂ O/THF
2		H ₂ O/MeOH
3		H ₂ O/IPA
4		H ₂ O/EtOH
5		H ₂ O/1,4-диоксан
6		H ₂ O/ACN
7		H ₂ O/ацетон

С. Диффузия пара в раствор.

Примерно 15,0 мг формы 1 формулы (I) растворяли в 0,3 мл H₂O в 3 мл стеклянном флаконе при

комнатной температуре. Затем прозрачные растворы в открытых флаконах без крышки помещали в 20 мл флакон, содержащий 4,0 мл антирастворителя (например, THF, MeOH, IPA, EtOH, 1,4-диоксана, ACN или ацетона). 20 мл флакон герметично закрывали крышкой и хранили при комнатной температуре, обеспечивая взаимодействие между паром и раствором. С помощью XRPD анализа было подтверждено, что твердая фаза представляет собой форму 2 формулы (I).

Таблица 7. Иллюстративные системы растворителей для синтеза формы 2 формулы (I) путем диффузии пара

№	Способы	Система растворителей
1	Диффузия пара в раствор	H ₂ O/THF
2		H ₂ O/MeOH
3		H ₂ O/IPA
4		H ₂ O/ACN
5		H ₂ O/1,4-диоксан
6		H ₂ O/ацетон

D. Суспензия.

Приблизительно 20,0 мг формы 1 формулы (I) взвешивали в стеклянном флаконе и добавляли 0,5 мл соответствующего растворителя (как показано в табл. 8). После суспендирования при заданной температуре (приведенной ниже в табл. 6) в течение примерно 3 дней твердую фазу выделяли путем центрифугирования и с помощью XRPD анализа подтверждали, что указанная фаза представляет собой форму 2 формулы (I) (фиг. 2).

Таблица 8. Иллюстративные системы растворителей для синтеза формы 2 формулы (I) путем суспендирования

№	Способы	Система растворителей, об.:об.
1	Суспензия при комнатной температуре	EtOH
2		Анизол
3		MTBE
4		n-Гептан
5		DCM
6		EtOH/H ₂ O, 97:3, a _w =0.2
7		EtOH/H ₂ O, 92,7:7.3, a _w =0.4
8		EtOH/H ₂ O, 86:14, a _w =0.6
9		EtOH/H ₂ O, 71:29, a _w =0.8
10		ACN/MTBE, 1:1
11	Суспензия при 50 °C	EtOH
12		IPAc
13		THF/IPAc, 1:1

об.:об.=объем/объем;

a_w=активность воды при 25°C.

E. Добавление антирастворителя с применением смеси воды/ацетонитрила.

Предложенное соединение растворяли в одном объеме воды и добавляли к нему 10 объемов ацетонитрила и перемешивали в течение 12 часов. Осаждалось белое твердое вещество. Осадок отфильтровывали и промывали 1% H₂O в ацетонитриле (2 об.) и промывали ацетонитрилом (2 об.). В заключение осадок промывали MTBE (10 об.) и высушивали в высоком вакууме в течение от 10 до 15 часов. С помощью XRPD анализа было подтверждено, что твердая фаза представляет собой форму 2 формулы (I) (фиг. 2).

F. Диффузия пара в жидкость.

Примерно 15,0 мг формы 1 формулы (I) взвешивали в 3 мл стеклянном флаконе с добавлением 0,3 мл H₂O (растворитель). После встряхивания суспензию отфильтровывали через фильтрующую мембрану из политетрафторэтилена (PTFE), и переносили раствор в новый 3 мл стеклянный флакон. Затем открытый флакон без крышки помещали в 20 мл стеклянный флакон, содержащий 4 мл 1,4-диоксана (антирастворитель) и хранили полученную систему при комнатной температуре для диффузии пара в жидкость. После 70 дней при комнатной температуре были получены стержнеобразные кристаллы, подходящие для рентгеновской дифракции монокристаллов.

Пример 3. Термогравиметрический анализ и дифференциальная сканирующая калориметрия соединения формулы (I).

Термогравиметрический анализ (ТГА) формы 1 формулы (I) показал потерю массы 5,2% при температуре до 80°C, что соответствует моногидратной форме. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) показала два перекрывающихся эндотермических пика при 125,6 и 133,1°C (пиковая температура) перед плавлением/разложением с началом при 184,1°C (фиг. 3).

ТГА формы 2 формулы (I) показал двухстадийную потерю массы 9,6% при температуре до 80°C, что соответствует дигидратной форме. ДСК показала два эндотермических пика при 47,2 и 72,9°C (пиковая температура) перед плавлением/разложением с началом при 184,3°C (фиг. 4).

Пример 4. Исследование стабильности и принудительного разложения кристаллического соединения формулы (I).

Стабильность в твердом состоянии.

Образцы кристаллической формы 2 формулы (I) хранили в виде твердой фазы при 25°C/60% относительной влажности, 30°C/~56% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности в течение от 7 до 8 дней. Образцы были приготовлены в двух экземплярах со смещением в 2 недели. Каждый экземпляр хранили в отдельном контейнере.

Кристаллическая форма 2 формулы (I) оставалась неизменной с точки зрения твердой формы и морфологии частиц после хранения в течение от 7 до 8 дней при 25°C/60% относительной влажности, 30°C/~56% относительной влажности и 40°C/75% относительной влажности. См. фиг. 5.

Пример 5. Измерение растворимости кристаллического соединения формулы (I).

Равновесную растворимость формы 2 формулы (I) измеряли в воде при 20 и 30°C. Все образцы выдерживали при температуре в течение 6 часов, и измеряли растворимость супернатанта с помощью ВЭЖХ, при этом твердую фазу исследовали посредством XRPD (см. табл. 9.).

Таблица 9. Равновесная растворимость кристаллической формы 2 формулы (I)

Исходная форма	Растворитель	Температура (°C)	Конечная форма	Растворимость (мг/мл)
Форма 2	Вода	20	Форма 2	147,7
Форма 2		30	Форма 2	165,5

Во время испытания на растворимость формы 2 не наблюдалось никаких изменений формы (фиг. 6).

Пример 6. Определение монокристаллической структуры.

Монокристалл для рентгеновской дифракции был получен методом диффузии паров в жидкость из H₂O/1,4-диоксана, как описано в примере 2F. Данные рентгеновской дифракции получали с применением прибора PANalytical. Структурные данные и уточненные параметры приведены в табл. 10.

Таблица 10. Структурные данные и уточненные параметры для кристаллической формы 2 формулы (I)

Эмпирическая формула	C ₁₂ H ₂₄ N ₆ O ₉
Температура	396,37 K (123,22 °C)
Длина волны	Cu/Kα (λ=1,54178 Å)
Кристаллическая система, пространственная группа	Ромбическая, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Параметры элементарной ячейки	a = 4,8968(2) Å α = 90° b = 15,8532(8) Å β = 90° c = 22,3708(11) Å γ = 90°
Объем	1736,64(14) Å ³
Z, расчетное значение плотности	4, 1,516 г/см ³
Диапазон 2 тета для сбора данных	От 6,834 до 136,702°
Зарегистрированные отраженные сигналы/независимые отраженные сигналы	20428/3176 [R(int) = 0,1237]
Полнота	99,97 %
Данные/ограничения/параметры	3176/0/321
Критерий соответствия на F ²	1,034
Конечные R показатели [I>2 сигма (I)]	R ₁ = 0,0429, wR ₂ = 0,1052
Максимальный дифракционный пик и вакансия (дырка)	0,29/-0,33 е.Å ⁻³
Параметр Флэка	0,10(17)

Структурный анализ монокристалла подтвердил, что кристаллическая форма 2 формулы (I) представляет собой дигидрат с асимметричной ячейкой, состоящей из одной молекулы формулы (I) и двух молекул воды (фиг. 7A). Одна молекула воды образует две внутримолекулярные водородные связи с двумя атомами кислорода (O5 и O7) в одной молекуле формулы (I) и образует две межмолекулярные водородные связи с каждым атомом N1 в двух разных молекулах формулы (I). Такая молекула воды образует мостик между отрицательно и положительно заряженными группами цвиттер-иона. Две дополнительные молекулы воды образуют межмолекулярный мостик между двумя атомами N2. Длины связи C=O/C=O из карбоксильной группы были одинаковыми. Имелось три остаточных пика электронной плот-

ности, приписанных атомам водорода вокруг атома N1. Соответственно, предполагается, что молекула формулы (I) представляла собой цвиттер-ион в кристалле формы 2 (фиг. 7B).

Включение в описание изобретения посредством ссылки.

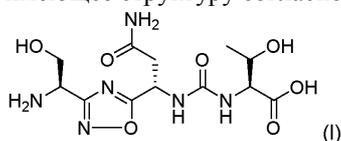
Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем документе, тем самым в полном объеме включены посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и по отдельности указаны для включения посредством ссылки. В случае противоречия, настоящая заявка, в том числе любые приведенные в ней определения, будет иметь преимущественную силу.

Эквиваленты.

Хотя были обсуждены конкретные варианты реализации предмета настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты настоящего изобретения станут очевидны специалистам в данной области техники после рассмотрения данного описания и формулы изобретения, приведенной ниже. Полный объем настоящего изобретения должен быть определен путем рассмотрения формулы изобретения вместе с полным объемом ее эквивалентов и описания изобретения вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическое соединение, имеющее структуру согласно формуле (I),



где указанное кристаллическое соединение представляет собой дигидрат, значения 2θ которого составляют $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$ и $33,7\pm 0,2$.

2. Кристаллическое соединение по п.1, значения 2θ которого составляют $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$ и $33,7\pm 0,2$.

3. Кристаллическое соединение по п.1, значения 2θ которого составляют $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$ и $29,7\pm 0,2$ и $33,7\pm 0,2$.

4. Кристаллическое соединение по п.1, значения 2θ которого составляют $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $27,2\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$, $32,2\pm 0,2$ и $33,7\pm 0,2$.

5. Кристаллическое соединение по п.1, значения 2θ которого составляют $10,9\pm 0,2$, $11,6\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $22,9\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $27,2\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$, $30,2\pm 0,2$, $31,0\pm 0,2$, $32,2\pm 0,2$, $33,7\pm 0,2$, $34,2\pm 0,2$, $36,0\pm 0,2$, $37,0\pm 0,2$, $38,4\pm 0,2$, и $39,0\pm 0,2$.

6. Кристаллическое соединение по п.1, характеризующееся дифрактограммой порошка (XRD) как показана на фиг. 2.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическое соединение по любому из пп.1-6 и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

8. Способ получения кристаллического соединения по любому из пп.1-6, включающий стадии:

а) получение смеси, содержащей соединение формулы (I) и растворитель; и

б) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, содержащей соединение формулы (I).

9. Способ по п.8, согласно которому растворитель выбран из ацетонитрила, анизол, дихлорметана, этанола, изопропилацетата, метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ), н-гептана, тетрагидрофурана, воды и их смесей.

10. Способ по п.8, согласно которому растворитель выбран из ацетонитрила, этанола, метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ), воды и их смесей.

11. Способ по любому из пп.8-10, согласно которому растворитель представляет собой смесь, содержащую воду.

12. Способ по любому из пп.8-11, согласно которому смесь дополнительно содержит растворитель, выбранный из этанола, изопропанола, метанола, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, ацетонитрила и ацетона.

13. Способ по любому из пп.8-12, согласно которому смесь дополнительно содержит растворитель, выбранный из этанола, ацетонитрила, диэтилового эфира, тетрагидрофурана и их смесей.

14. Способ по любому из пп.8-13, согласно которому смесь, содержащая соединение формулы (I) и растворитель, представляет собой реакционную смесь.

15. Способ по любому из пп.8-14, согласно которому смесь, содержащая соединение формулы (I), представляет собой раствор.

16. Способ по п.15, согласно которому указанный раствор содержит неочищенное твердое вещество, содержащее соединение формулы (I), растворенное в растворителе.

17. Способ по п.15, согласно которому раствор представляет собой реакционную смесь.

18. Способ по любому из пп.8-17, согласно которому смесь, содержащая соединение формулы (I), представляет собой раствор, при этом стадия кристаллизации соединения формулы (I) из указанной смеси включает доведение раствора до перенасыщения, таким образом, вызывая осаждение соединения формулы (I) из раствора.

19. Способ по п.18, согласно которому стадия доведения раствора до перенасыщения включает медленное добавление антирастворителя, охлаждение раствора, уменьшение объема раствора или любую их комбинацию.

20. Способ по п.18, согласно которому стадия доведения раствора до перенасыщения включает медленное добавление антирастворителя.

21. Способ по п.18, согласно которому стадия доведения раствора до перенасыщения включает охлаждение раствора до температуры окружающей среды или ниже.

22. Способ по любому из пп.8-16, согласно которому смесь, содержащая соединение формулы (I), представляет собой суспензию.

23. Способ по п.22, согласно которому суспензия содержит неочищенное твердое вещество, содержащее соединение формулы (I).

24. Способ по п.23, согласно которому неочищенное твердое вещество содержит от примерно 70 до примерно 90% соединения формулы (I).

25. Способ по любому из пп.8-24, дополнительно включающий выделение кристаллического соединения.

26. Способ по п.25, согласно которому выделение кристаллического соединения включает фильтрование кристаллизованного соединения из смеси.

27. Способ по п.26, дополнительно включающий сушку кристаллического соединения при пониженном давлении.

28. Способ по п.8, где перед проведением стадии а) соединение формулы (I) находится в растворе и стадия а) включает приведение указанного раствора в контакт с парами растворителя с получением, таким образом, смеси на стадии а).

29. Способ по п.28, где раствор получают фильтрованием суспензии, содержащей соединение формулы (I), с получением, таким образом, раствора.

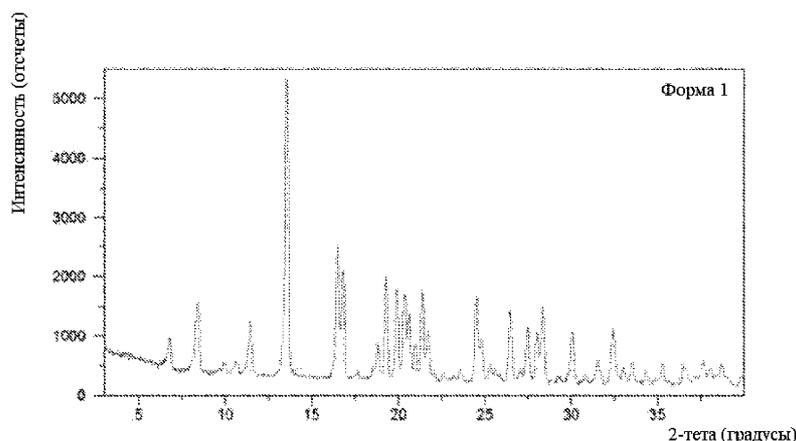
30. Способ по п.28, где растворитель выбран из ацетонитрила, анизола, дихлорметана, этанола, изопрпилацетата, метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ), н-гептана, тетрагидрофурана, воды и их смесей.

31. Способ получения кристаллического соединения по любому из пп.1-6, состоящий из того, что соединению формулы (I) в твердой форме позволяют взаимодействовать с парами растворителя, и получения кристаллического соединения, имеющего структуру согласно формуле (I).

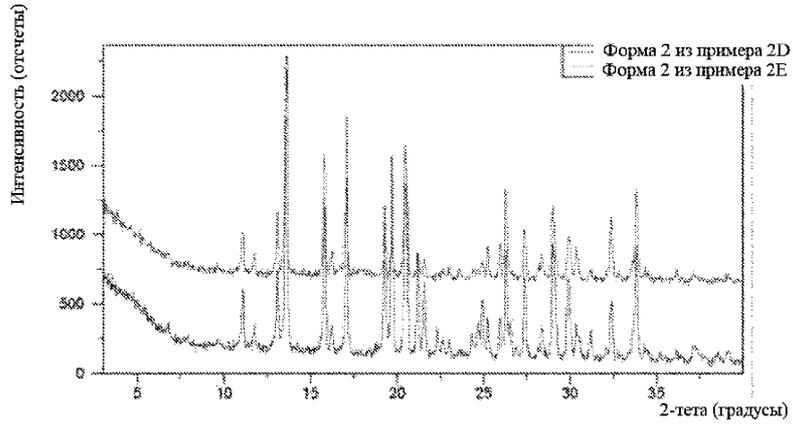
32. Способ по п.31, где растворитель выбран из ацетонитрила, анизола, дихлорметана, этанола, изопрпилацетата, метил-трет-бутилового эфира (МТБЕ), н-гептана, тетрагидрофурана, воды и их смесей.

33. Способ по любому из пп.8-32, согласно которому кристаллическое соединение представляет собой кристаллическое соединение по любому из пп.1-6.

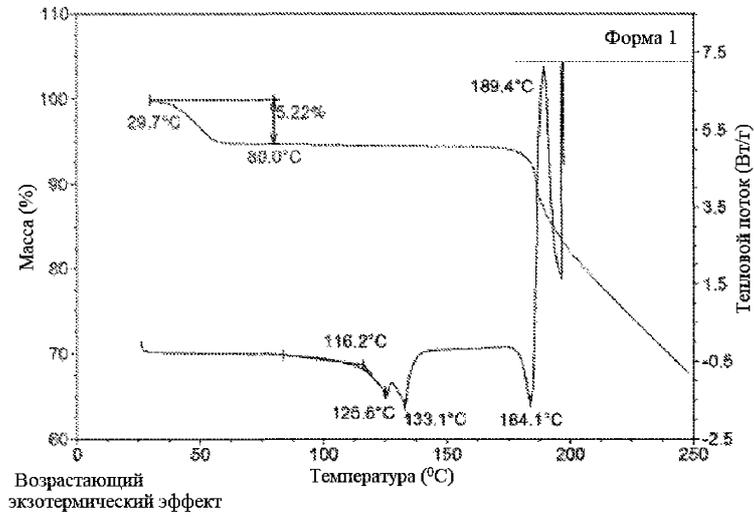
34. Способ по п.33, согласно которому чистота кристаллической формы соединения формулы (I) выбрана из примерно 90, примерно 91, примерно 92, примерно 93, примерно 94, примерно 95, примерно 96, примерно 97, примерно 98 и примерно 99%.



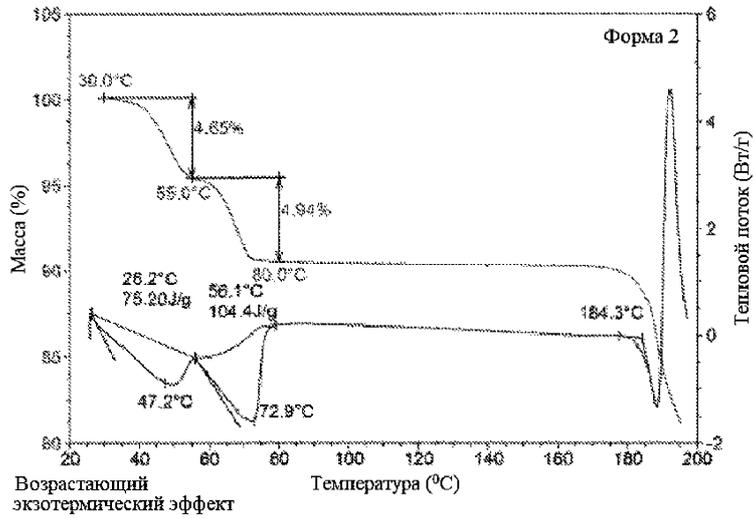
Фиг. 1



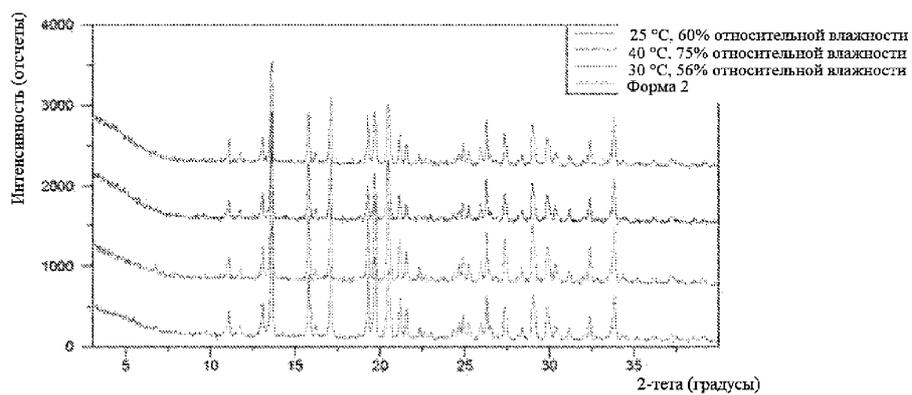
Фиг. 2



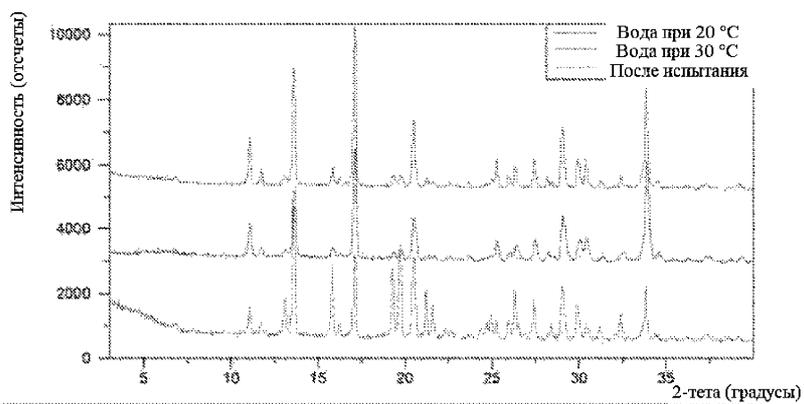
Фиг. 3



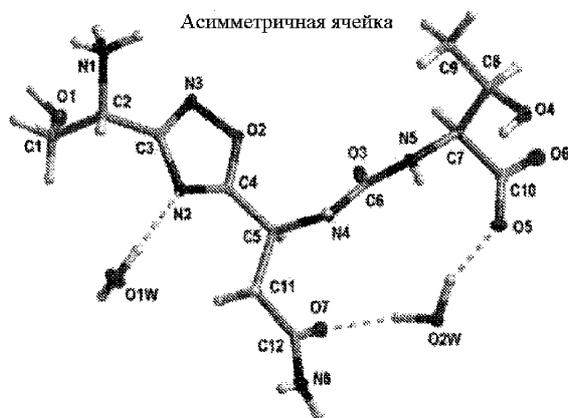
Фиг. 4



Фиг. 5

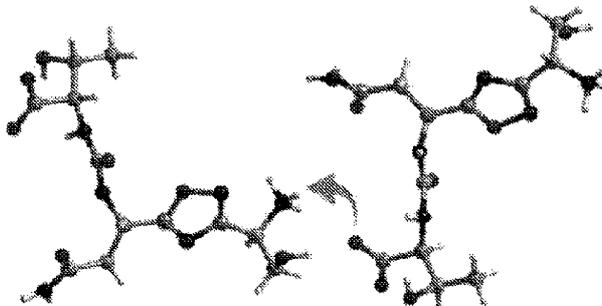


Фиг. 6



Фиг. 7А

Передача протона



Фиг. 7В

