

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290103** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.01

(51) Int. Cl. **C07D 413/14** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.07.06

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ СТИМУЛЯТОРА sGC

(31) **62/359,466**

(32) **2016.07.07**

(33) **US**

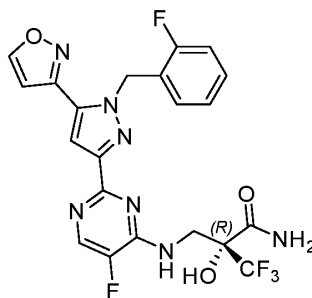
(62) **201990235; 2017.07.06**

(71) Заявитель:
**САЙКЛЕРИОН ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Сетхураман Васу, Хашаш Ахмад,
Сюэ Сун, Ливингстон Роберт К., Нти-
Адае Кваме Виреду (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к кристаллическим твердым формам стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC), соединение I. Также в настоящем описании представлены способы получения этих твердых форм. Изобретение также относится к фармацевтическим составам и лекарственным формам, содержащим эти твердые формы, и их применению, отдельно или в сочетании с одним или несколькими дополнительными средствами, для лечения и/или предотвращения различных заболеваний или нарушений; эти заболевания или нарушения являются заболеваниями или нарушениями, которые могут извлечь выгоду от стимуляции sGC или увеличения концентрации оксида азота (NO) и/или циклического гуанозинмонофосфата (cGMP).



A1

202290103

202290103

A1

ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ СТИМУЛЯТОРА sGC

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердым формам стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC). Также в настоящем описании представлены способы получения этих твердых форм. Изобретение также относится к фармацевтическим составам и лекарственным формам, содержащим эти твердые формы, и их применению, отдельно или в сочетании с одним или несколькими дополнительными средствами, для лечения и/или предотвращения различных заболеваний или нарушений; эти заболевания или нарушения являются заболеваниями или нарушениями, которые могут извлечь выгоду от стимуляции sGC или увеличения концентрации оксида азота (NO) и/или циклического гуанозинмонофосфата (cGMP).

Уровень техники изобретения

sGC является основным рецептором для NO in vivo. sGC можно активировать как через NO-зависимый, так и NO-независимый механизмы. В ответ на эту активацию sGC преобразует гуанозин-5'-трифосфат (GTP) во вторичный мессенджер cGMP. Повышенный уровень cGMP, в свою очередь, модулирует активность нисходящих эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDE) и ионные каналы.

В организме NO синтезируется из аргинина и кислорода различными ферментами-синтазами оксида азота (NOS) и посредством последовательного восстановления неорганических нитратов. Было определено три различные изоформы NOS: индуцибельная NOS (iNOS или NOS II), обнаруженная в активированных клетках макрофагов; конститутивная нейронная NOS (nNOS или NOS I), участвующая в нейротрансмиссии и долгосрочном потенцировании, и конститутивная эндотелиальная NOS (eNOS или NOS III), которая регулирует расслабление гладких мышц и кровяное давление. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что снижение концентраций или биодоступности NO и/или уменьшенная чувствительность к эндогенно продуцируемому NO способствует развитию заболевания.

NO-независимые, гем-зависимые стимуляторы sGC

продемонстрировали несколько важных отличительных характеристик по сравнению с активаторами sGC, включая важнейшую зависимость их активности от наличия редуцированного простерического остатка гема, сильную синергическую активацию фермента, когда он объединен с NO, и стимуляцию синтеза cGMP путем прямой стимуляции sGC, независимо от NO. Бензилиндазольное соединение YC-1 было первым sGC стимулятором, который был идентифицирован. После этого были разработаны дополнительные sGC стимуляторы с повышенной эффективностью и специфичностью в отношении sGC.

Соединения, которые стимулируют sGC NO-независимым способом, предлагают значительные преимущества по сравнению с другими современными альтернативными способами лечения, которые нацелены на аберрантный путь NO. Существует потребность в разработке новых точно охарактеризованных стимуляторов sGC. Соединение I представляет собой стимулятор sGC, который продемонстрировал эффективность для лечения ряда нарушений, связанных с NO, в доклинических моделях. Соединение I ранее было описано в WO2014144100, пример 1, в виде светло-оранжевого твердого вещества. Соединение I может присутствовать в различных кристаллических формах, а также может образовывать несколько фармацевтически приемлемых солей.

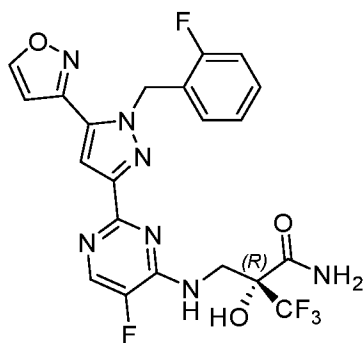
Свойства твердого вещества, относящиеся к его эффективности в качестве лекарственного средства, могут зависеть от формы твердого вещества. Например, в лекарственном веществе изменение в твердой форме может привести к различиям в таких свойствах, как растворимость и скорость растворения, поверхностные свойства (например, смачиваемость), свойства порошка (текучесть, когезия, объемная масса, способность к смешиванию, прессуемость, статичность и т.д.), свойства таблеток (твердость, однородность, истираемость, распадаемость, устойчивость к нагреванию и влажности и т.д.), пероральная абсорбция, биодоступность, свойства хранения (слеживаемость, гигроскопичность), результатах токсикологии и результатах клинических испытаний.

Характеристика полиморфов является полезной для предотвращения возникновения определенных проблем во время клинических испытаний и/или коммерческого использования

лекарственных средств, например, чтобы избежать несовместимости лекарственного вещества и продуктов (например, несоответствия от партии к партии), гидратации или дегидратации гидратов, химической дегградации, аморфизации или полиморфного превращения в лекарственном средстве. Полиморф также может быть предпочтительным, если он улучшает растворимость и/или биодоступность по сравнению с другим полиморфом соединения или его аморфной формой. Он также может быть предпочтительным, поскольку он придает повышенную физическую или химическую стабильность, обеспечивает более высокую температуру плавления (что приводит к улучшению механических свойств), имеет более приемлемый вкус или запах, или более нейтральный pH и так далее.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте изобретение относится к кристаллическим твердым формам соединения I, изображенным ниже:



соединение I

Для целей настоящего описания «соединение I», если не указано иное, относится к свободному основанию или к соли хлористоводородной кислоты структуры, обозначенной выше. Соединение I, как его кристаллическое свободное основание, является высокополиморфным и, как известно, имеет семь кристаллических форм (формы A, B, D, E, F, G и H), а также несколько сольватов. Соединение I ранее было описано в WO2014144100, пример 1, в виде светло-оранжевого твердого вещества.

В одном варианте осуществления, кристаллические твердые формы соединения I, раскрытые в настоящем описании, представляют собой полиморфы свободного основания. В другом варианте

осуществления, кристаллическая твердая форма соединения I представляет собой соли хлористоводородной кислоты. В одном варианте осуществления, полиморфы соединения I представляют собой кристаллические формы свободного основания. В другом варианте осуществления, они представляют собой сольваты.

В другом аспекте в настоящем документе также представлены способы получения вышеописанных кристаллических свободных форм и солей соединения I.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим один или несколько полиморфов соединения I, раскрытого в настоящем документе, или соль хлористоводородной кислоты соединения I и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель. В другом варианте осуществления, изобретение относится к фармацевтическим лекарственным формам, содержащим указанные фармацевтические композиции.

В другом варианте осуществления, изобретение относится к способу лечения заболевания, состояния здоровья или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение, отдельно или в комбинированной терапии, терапевтически эффективного количества полиморфа соединения I, раскрытого в настоящем описании, или смеси его полиморфов, или его соли хлористоводородной кислоты, субъекту; где заболевание или нарушение представляет собой заболевание, которое может извлечь выгоду от стимуляции sGC или от увеличения концентрации NO и/или cGMP.

Описание фигур

Фиг. 1: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму аморфной формы соединения I

Фиг. 2: Показывает наложенные порошковые рентгеновские дифрактограммы (снизу вверх, в масштабе, со смещением) формы А, формы В, формы D и формы Е, при угле 2-тета в диапазоне значений от 5 до 45.

Фиг. 3А: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы А, при угле 2-тета в диапазоне значений от 5 до 45.

Фиг. 3В: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму

формы А до и после хранения в течение 14 месяцев.

Фиг. 3С: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы А, при угле 2-тета в диапазоне значений от 3 до 40.

Фиг. 4А: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы В, при угле 2-тета в диапазоне значений от 5 до 45.

Фиг. 4В: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы В до и после хранения в течение 14 месяцев.

Фиг. 4С: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы В, при угле 2-тета в диапазоне значений от 3 до 40.

Фиг. 5А: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы D, при угле 2-тета в диапазоне значений от 5 до 45.

Фиг. 5В: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы D до и после хранения в течение 14 месяцев.

Фиг. 5С: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы D, при угле 2-тета в диапазоне значений от 3 до 40.

Фиг. 6: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы Е, при угле 2-тета в диапазоне значений от 5 до 45.

Фиг. 7: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы F, при угле 2-тета в диапазоне значений от 3 до 40.

Фиг. 8: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы G, при угле 2-тета в диапазоне значений от 3 до 40.

Фиг. 9: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму формы H, при угле 2-тета в диапазоне значений от 3 до 40.

Фиг. 10: Показывает наложенные FT-Рамановские спектры (с Фурье-преобразованием) (снизу вверх, в масштабе, со смещением) формы А, формы В, формы D и формы Е в диапазоне волновых чисел от 1800 до 200 см^{-1} .

Фиг. 11: Показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму HCl соли соединения I, при угле 2-тета в диапазоне значений от 0 до 40.

Фиг. 12: Показывает взаимосвязи между неочищенным соединением I, полиморфной формой А, формой В, формой D, формой Е, формой F, формой G и формой H.

Фигуры представлены в качестве примеров и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Подробное описание изобретения

Далее будет приведено подробное описание определенных вариантов осуществления настоящего изобретения, примеры которых проиллюстрированы на прилагаемых структурах и формулах. В то время как изобретение будет описано в сочетании с перечисленными вариантами осуществления, следует понимать, что изобретение не ограничивается указанными вариантами осуществления. Напротив, изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как это определено формулой изобретения. Настоящее изобретение не ограничивается способами и веществами, описанными в настоящем описании, но включает любые способы и вещества, подобные или эквивалентные описанным в настоящем описании, которые могут быть использованы в практике настоящего изобретения. В случае если один или более из включенных литературных ссылок, патентов или аналогичных материалов отличаются от или противоречат настоящему описанию, включая, но без ограничения, определенные термины, сроки использования, описанные способы и т.п., настоящее описание имеет приоритет.

Определения и общая терминология

Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с периодической таблицей элементов, CAS версией и Справочником по химии и физике, 75-я ред. 1994 год. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, M. B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001, которые включены в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

Настоящее изобретение также включает меченные изотопами соединения, которые идентичны тем, что приведены в настоящем описании, при этом один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Все изотопы любого конкретного атома или элемента предусмотрены соединениями в объеме настоящего изобретения и их применениями. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по

изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, меченные ^3H и ^{14}C) используют в анализах соединения и/или распределения в тканевом субстрате. Меченные тритием (т.е. ^3H) и углеродом-14 (т.е. ^{14}C) изотопы могут быть использованы для облегчения их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (например, ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности (например, увеличение *in vivo* периода полураспада или снижение требований к дозированию) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , используют при анализах позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для исследования степень занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению могут быть получены по представленным ниже способам, аналогично описанным на схемах и/или примерах ниже в настоящем описании, заменяя немеченный изотопом реагент на меченный изотопом реагентом.

Как используется в настоящем описании, термин «твердая форма» соединения I характеризуется или относится к конкретной твердой фазе кристаллической решетке (в масштабе элементарной ячейки) указанного соединения.

Соединение, такое как соединение I, может присутствовать в его «чистой форме» или «форме свободного основания», и форма свободного основания может быть либо кристаллической, либо аморфной. Форма свободного основания соединения образуется только молекулами указанного соединения.

Как используется в настоящем описании, термин «аморфный» или «аморфная форма» представляет собой твердую форму без дальнего молекулярного порядка, которая, следовательно, не имеет характерной рентгеновской порошковой дифрактограммы (XRPD).

"Кристалл" или "кристаллическая форма" представляет собой

однородное твердое вещество, которое образовано повторяющейся трехмерной структурой атомов, ионов или молекул, имеющих фиксированные расстояния между составными частями. Термин "кристалл" также может быть использован для обозначения единичной ячейки такой структуры.

Как используется в настоящем описании, термин «кристаллизация» представляет собой процесс, который приводит к образованию твердых кристаллов из раствора, расплава, пара, другой твердой фазы или, реже, осаждения непосредственно из газа. Кристаллизация может быть естественным или искусственным процессом. Кристаллизация также представляет собой химический метод разделения твердого вещества и жидкости, при котором происходит массовый перенос растворенного вещества из жидкого раствора в чистую твердую кристаллическую фазу.

Как используется в настоящем описании, термин «полиморфизм» означает способность соединения (например, соединения I) существовать в более чем одной кристаллической форме или кристаллизоваться с различными кристаллическими структурами. «Полиморф» представляет собой каждую из различных кристаллических структур соединения (например, соединение I). Полиморфы представляют собой кристаллические структуры свободной формы соединения (то есть, кристаллические свободные формы) или их сольваты (то есть «многокомпонентные кристаллические формы»), в которых соединение, например, соединение I, кристаллизуется с растворителем. В некоторых вариантах осуществления, когда растворителем, который кристаллизуется, является вода, сольваты являются гидратами.

относится к объединению или комплексу одной или нескольких молекул растворителя и соединения по изобретению

Как используется в настоящем описании, термин «сольват» относится к объединению или комплексу одной или нескольких молекул растворителя (молекулы вещества, которые являются жидким при комнатной температуре) с соединением (например, соединением I) в кристаллической форме, в результате чего образуется новое характерное кристаллическое твердое вещество. Это раскрытие

описывает несколько «ансольватов» формы свободного основания Соединения I (то есть твердые формы Соединения I, которые являются кристаллическими свободными формами и не являются сольватами).

Есть другие типы твердых форм, которые могут быть сформированы. Например, когда оба соединения в многокомпонентной кристаллической форме будут независимо твердыми веществами, когда присутствуют при комнатной температуре, получающаяся в результате твердая форма называется «сокристаллом».

Когда один из компонентов в твердой форме явно перенес протон в другой компонент, а полученные компоненты многокомпонентной кристаллической формы являются ионными, получающаяся в результате твердая форма называется «солью».

В сокристаллах не происходит перенос ионов между различными компонентами твердой формы, так что полученные компоненты присутствуют в неионной форме. В сокристаллах два (или более) компонента многокомпонентной кристаллической формы являются твердыми и неионными, когда присутствуют независимо друг от друга при комнатной температуре.

Образуется ли соль или сокристалл при смешивании двух веществ будет зависеть от того, насколько велика разница между pK_{as} этих двух компонентов.

Настоящее раскрытие описывает одну твердую форму соединения I, которая представляет собой соль (соль хлористоводородной кислоты).

Существует много доступных методов кристаллизации, которые позволяют специалисту в данной области получить кристаллические материалы. Для того чтобы кристаллизация происходила из раствора, раствор должен быть «перенасыщенным». Это означает, что раствор должен содержать больше растворенных веществ (молекул или ионов), чем растворено в условиях термодинамического равновесия («насыщенный раствор»). Это может быть достигнуто различными методами, например: 1) «кристаллизация охлаждением»; 2) добавление второго растворителя для снижения растворимости растворенного вещества (метод, известный как «кристаллизация с использованием

антирастворителя»); 3) химические реакции; 4) изменение pH; и 5) конверсия суспензии в системах органических и/или водных растворителей является наиболее распространенным методом, используемым в промышленной практике. Другие методы, такие как «кристаллизация при испарении растворителя», также могут быть использованы. Используемый здесь термин «перенасыщение» представляет собой разницу между концентрацией (C) раствора и концентрацией (C*) в равновесии при той же температуре. Измеряется в единицах концентрации.

Термин «химически стабильный» для характеристики твердой формы соединения I (например, полиморфа или соли) указывает на то, что она не разлагается на одно или несколько новых различных химических соединений при воздействии определенных условий, например, 40°C/75% относительная влажность, в течение определенного периода времени, например, 1 дня, 2 дней, 3 дней, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца, или дольше. В некоторых вариантах осуществления, разлагается менее 25% полиморфа соединения I; в некоторых вариантах осуществления менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 5%, менее 3%, менее 1% или менее 0,5% полиморфа соединения I разлагается в указанных условиях. В некоторых вариантах осуществления, никакое обнаруживаемое количество данного полиморфа соединения I не разлагается при определенных условиях (как определено наименьшим пределом обнаружения используемого аналитического метода) после определенного периода времени.

Термин «физически стабильный» для характеристики кристаллической твердой формы соединения I (например, полиморфа или соли) означает, что кристаллическая твердая форма не преобразуется в одну или несколько других кристаллических твердых форм соединения I (например, превращение полиморфа в другой полиморф соединения I, согласно определению аналитическим методом, таким как XRPD и т.д.), или в аморфную форму при воздействии определенных условий, например, 40°C/75% относительной влажности, в течение определенного периода

времени, например, 1 дня, 2 дней, 3 дней, 1 недели, 2 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца или дольше. В некоторых вариантах осуществления, менее 25% кристаллической твердой формы соединения I превращается в одну или несколько других твердых форм (другую кристаллическую твердую форму или аморфную форму) при воздействии определенных условий. В некоторых вариантах осуществления, менее 20%, менее 15%, менее 10%, менее 5%, менее 3%, менее 1% или менее 0,5% кристаллической твердой формы соединения I превращается в одну или несколько других кристаллических твердых форм соединения I или аморфную форму при воздействии указанных условий. В некоторых вариантах осуществления, никакое обнаруживаемое количество данной твердой формы соединения I не превращается в одну или несколько других твердых форм Соединения I при указанных условиях.

Термин «по существу чистый» при ссылке на указанную кристаллическую твердую форму соединения I (например, полиморф или соль соединения I, описанного в настоящем документе) означает, что указанная кристаллическая твердая форма содержит менее 20% (по массе) остаточных компонентов (таких как альтернативный полиморф(ы) соединения I, или аморфная форма или дополнительные молекулы растворителя или примеси). В других вариантах осуществления, по существу чистая кристаллическая твердая форма соединения I содержит менее 10% (по массе) альтернативных полиморфов соединения I, или аморфной формы или дополнительных молекул растворителя или примесей. В других вариантах осуществления, она содержит менее 5% (по массе) альтернативных полиморфов Соединения I, или аморфной формы или дополнительных молекул растворителя или примесей. В еще других вариантах осуществления, она содержит менее 1% (по массе) альтернативных полиморфов соединения I, или аморфной формы или дополнительных молекул растворителя или примесей.

Термин «по существу сходный», как используется в настоящем описании, при указании на спектр, примеси, термограмму и т.д., характеристике обозначенной твердой формы соединения I (например, полиморфа или соли Соединения I, описанных здесь),

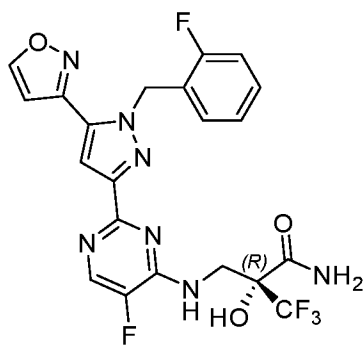
означает, что спектр, следы, термограмма и т.д., на которые ссылаются, содержит менее 10% пиков, которые отличаются от пиков в спектре, примеси или термограмме, показанных в виде фигуры в настоящем описании, и отнесенных к конкретной твердой форме обсуждаемого соединения I. В других вариантах осуществления, он содержит менее 5% пиков, которые отличаются. В еще других вариантах осуществления, он содержит менее 1% пиков, которые отличаются.

При сравнении спектров XRPD, спектр будет «по существу аналогичным» спектру, показанному в этом раскрытии, для конкретной твердой формы соединения I, где характеристические пики в указанном спектре измеряют при тех же значениях $^{\circ}2\theta$, что и значения, показанные на фигуре настоящего раскрытия, или в пределах $\pm 0,5$ единиц $^{\circ}2\theta$, от тех пиков, которые показаны на указанной фигуре. XRPD твердой формы соединения I будет считаться «по существу неизменным» по истечении определенного периода времени при определенных условиях, если XRPD указанной твердой формы до и после указанного определенного периода времени при указанных определенных условиях является «по существу аналогичным».

Это раскрытие часто относится к оценке химического, физического или биологического параметра, раскрытого в настоящем документе. Специалисту в данной области будет понятно, что такие параметры могут быть заменены другими химическими, физическими или биологическими параметрами, которые, хотя и не раскрыты в настоящем документе, по существу аналогичны с точки зрения идентификации твердой формы.

Варианты осуществления

В одном аспекте изобретение относится к кристаллическим твердым формам соединения I, изображенного ниже:



соединение I

Соединение I представляет собой стимулятор sGC, который продемонстрировал эффективность для лечения ряда нарушений, связанных с NO, в доклинических моделях. Соединение I может присутствовать в различных кристаллических формах или полиморфах. Некоторые из этих полиморфов являются кристаллическими формами свободного основания. Другие представляют собой сольваты. В некоторых вариантах осуществления сольват представляет собой гидрат. Соединение I может также образовывать несколько фармацевтически приемлемых солей, в том числе его соль хлористоводородной кислоты.

В одном варианте осуществления, раскрытые в настоящем описании твердые формы соединения I представляют собой полиморфы. В другом варианте осуществления, твердой формой соединения I является его соль хлористоводородной кислоты. Соединение I существует, по крайней мере, в семи чистых полиморфах или в кристаллических свободных формах: форма А, форма В, форма D, форма Е, форма F, форма G и форма H. Соединение I ранее было описано в WO2014144100, пример 1, в виде светло-оранжевого твердого вещества.

В одном варианте осуществления, кристаллическая твердая форма соединения I является полиморфной формой Е. Форма Е образуется, когда неочищенное соединение I, полученное, как описано в разделе "примеры", растворяют в MeOH при $> 60^{\circ}\text{C}$ (например, $>70^{\circ}\text{C}$) с получением раствора с последующей фильтрацией, нагреванием фильтрата при $>60^{\circ}\text{C}$, добавлением воды и охлаждением до комнатной температуры, затем фильтрацией и сушкой

в вакууме при 80°C в течение 72 часов.

В другом варианте осуществления, кристаллическая твердая форма соединения I является полиморфной формой A. Форма A образуется, когда соединение I растворяют в этилацетате, при >70°C, с получением раствора, с последующей фильтрацией, дополнительным перемешиванием фильтрата при температуре от 20 до 25°C в течение 16 часов с получением суспензии, концентрированием суспензии под вакуумом, добавлением гептана, дальнейшим концентрированием полученной суспензии, фильтрацией и сушкой в вакууме при 100°C в течение 3 часов.

В другом варианте осуществления, полиморфная форма A образуется, когда полиморфную форму E растворяют в этилацетате, при >70°C, с получением раствора, с последующей фильтрацией, дополнительным перемешиванием фильтрата при 20–25°C в течение 16 часов, с получением суспензии, концентрированием суспензии под вакуумом, добавлением гептана, дальнейшим концентрированием полученной суспензии, фильтрацией и сушкой в вакууме при 100°C в течение 3 часов.

В другом варианте осуществления, полиморфная форма A может быть получена непосредственно из неочищенного соединения I путем нагревания в DMSO при выше 60°C, с последующим добавлением воды для образования суспензии и фильтрацией суспензии.

В другом варианте осуществления, полиморфная форма A также выделяется, когда неочищенное соединение I суспендируют в растворителе при комнатной температуре и оставляют перемешиваться в течение 14–30 часов. В некоторых вариантах осуществления, растворитель выбран из гептана, изопропилацетата (IPAC), этанола, этилацетата или декана или их смеси. Затем взвесь фильтруют и сушат в вакууме.

В другом варианте осуществления, твердая форма соединения I представляет собой полиморфную форму D. Форма D образуется, когда форму E, полученную, как описано выше, смешивают с н-деканом при 145–155°C в течение 45 мин с получением суспензии с последующим охлаждением суспензии до 20–30°C в течение 1 часа,

фильтрацией и сушкой в вакууме при 80°C в течение 72 часов.

В другом варианте осуществления, форма D может быть образована путем нагревания любой из полиморфных форм формы E, формы B, формы F, формы G или формы H, или их смесей, в чистом виде (в отсутствие растворителя) при 180°C.

В другом варианте осуществления, твердая форма соединения I является полиморфной формой B. Форма B образуется, когда неочищенное соединение I, полученное, как описано в разделе "примеры", смешивают с ацетонитрилом при 70-75°C с образованием раствора с последующей фильтрацией, дополнительным нагреванием фильтрата при 70-75°C, добавлением воды, охлаждением до 52-62°C с образованием суспензии, охлаждением суспензии до 0-5°C в течение более 4 часов, фильтрацией и сушкой в вакууме при 90-100°C в течение минимум 30 ч.

В другом варианте осуществления, твердая форма соединения I представляет собой полиморфную форму F. Форма F получают, когда форму A, полученную, как описано в разделе «Примеры», нагревают в чистом виде при 160°C.

В другом варианте осуществления, твердая форма соединения I представляет собой полиморфную форму G. Форму G получают, когда неочищенное соединение I, полученное, как описано в разделе "примеры", суспендируют в ацетоне при температуре окружающей среды в течение 2 часов с последующей фильтрацией и сушкой в вакууме при 30-40°C. В другом варианте осуществления, полиморфную форму G получают, когда полиморфную форму H перемешивают в ацетоне при комнатной температуре с последующей фильтрацией и сушкой в вакууме при 30-40°C.

В другом варианте осуществления, твердая форма соединения I является полиморфной формой H. Форму H получают, когда неочищенное соединение I, полученное, как описано в разделе «Примеры», смешивают с ацетоном при 45-50°C с образованием раствора с последующей фильтрацией, охлаждением до комнатной температуры с образованием суспензии, затем перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 часов с последующей

фильтрацией и сушкой в вакууме при 30–40°C.

В одном аспекте твердая форма соединения I представляет собой полиморфную форму А.

В некоторых вариантах осуществления, форма А характеризуется FT-Рамановским спектром, который по существу аналогичен FT-Рамановскому спектру, представленному на фиг. 10.

В некоторых вариантах осуществления, форма А характеризуется тем, что в ее ИК-спектре наблюдается полоса с максимум при 1730 см⁻¹.

В некоторых вариантах осуществления, форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, показанной на фиг. 2 или на фиг. 3А.

В других вариантах осуществления, форма А характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 6,0, 18,3, 19,3, 20,2 и 22,0 °2θ.

В других вариантах осуществления, форма А характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 6,0, 8,5, 9,5, 12,4–12,9, 13,4, 17,1, 18,3, 19,3, 20,2, 22,0, 30,1 и 34,1 °2θ.

В других вариантах осуществления, форма А характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 6,0, 6,7, 8,5, 9,5, 10,9, 12,4–12,9, 13,4, 16,2, 17,1, 18,3, 19,3, 20,2, 22,0, 23,0, 24,1 to 24,8, 25,8, 30,1 и 34,1 °2θ.

В некоторых вариантах осуществления, форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, показанной на фиг. 3С.

В других вариантах осуществления, форма А характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 6,1 (80,81% относительная интенсивность или отн. инт.), 18,4 (53,57%), 19,4 (100,00%), 20,3 (57,01%) и 22,0 (56,64) °2θ.

В других вариантах осуществления, форма А характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской

дифрактограмме, выбранными из: 6,1 (80,81% отн. инт.), 9,6 (40,35%), 12,6 (41,26%), 13,6 (43,19%), 18,4 (53,57%), 19,4 (100,00%), 20,3 (57,01%) и 22,0 (56,64) $^{\circ}2\theta$.

В других вариантах осуществления, форма А характеризующаяся изображением практически неизменной порошковой рентгеновской дифрактограммы после хранения в течение 14 месяцев в условиях стабильности при 40°C и относительной влажности 75%. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для формы А до и после хранения в этих условиях показаны на фиг. 3В.

В одном аспекте твердая форма соединения I представляет собой полиморфную форму В.

В некоторых вариантах осуществления, форма В характеризуется FT-Рамановским спектром, который по существу аналогичен FT-Рамановскому спектру, представленному на фиг. 10.

В некоторых вариантах осуществления, форма В характеризуется тем, что ее ИК-спектр показывает максимальный пик 1200 cm^{-1} .

В некоторых вариантах осуществления, форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, показанной на фиг. 2 или фиг. 4А.

В других вариантах осуществления, форма В характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме при 18,8–19,1 $^{\circ}2\theta$.

В другом варианте осуществления, форма В характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 8,8, 16,4, 17,2, 18,8–19,1, 20,1, и 21,1–21,6 $^{\circ}2\theta$.

В другом варианте осуществления, форма В характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 8,8, 10,6, 12,6–13,0, 14,6, 16,4, 17,2, 18,8–19,1, 20,1, 21,1–21,6, 24,5, 25,3, 27,0–27,5, 28,9, 29,8 и 30,5 $^{\circ}2\theta$.

В некоторых вариантах осуществления, форма В характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по

существо аналогичной дифрактограмме, показанной на фиг. 4С.

В других вариантах осуществления, форма В характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 8,9 (76,55% отн. инт.), 17,4 (57,67%), 19,1 (100,00%) и 25,5 (52,26) °2 θ .

В других вариантах осуществления, форма В характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 7,0 (44,44% отн. инт.), 8,9 (76,55%), 17,4 (57,67%), 19,1 (100,00%), 20,3 (49,78%), 21,8 (36,16%) и 25,5 (52,26) °2 θ .

В других вариантах осуществления, форма В характеризующаяся изображением практически неизменной порошковой рентгеновской дифрактограммы после хранения в течение 14 месяцев в условиях стабильности при 40°C и относительной влажности 75%. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для формы В до и после хранения в этих условиях показаны на фиг. 4В.

В одном аспекте твердая форма соединения I представляет собой полиморфную форму D.

В некоторых вариантах осуществления, форма D характеризуется FT-Рамановским спектром, который по существу аналогичен FT-Рамановскому спектру, представленному на фиг. 10.

В некоторых вариантах осуществления форма D характеризуется тем, что в ее ИК-спектре наблюдается полоса с максимум при 1665, 1639 и 968 см⁻¹. В некоторых вариантах осуществления, форма D характеризуется тем, что в ее ИК-спектре наблюдается полоса с максимум при 1665 см⁻¹. В других вариантах осуществления, форма D характеризуется тем, что в ее ИК-спектре наблюдается полоса с максимум при 1639 см⁻¹. В других вариантах осуществления, форма D характеризуется тем, что в ее ИК-спектре наблюдается полоса с максимум при 968 см⁻¹.

В некоторых вариантах осуществления, форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, показанной на фиг. 2 или фиг. 5А.

В других вариантах осуществления, форма D характеризующаяся

изображением практически неизменной порошковой рентгеновской дифрактограммы после хранения в течение 14 месяцев в условиях стабильности при 40°C и относительной влажности 75%. Порошковая рентгеновская дифрактограмма для формы D до и после хранения в этих условиях показаны на фиг. 5В.

В других вариантах осуществления, форма D характеризуется пиком в порошковой рентгеновской дифрактограмме при 18,8 °2θ.

В другом варианте осуществления, форма D характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 17,1, 18,1, 18,8 и 25,0 °2θ.

В другом варианте осуществления, форма D характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 8,8, 17,1, 18,1, 18,8 и 25,0 °2θ.

В некоторых вариантах осуществления, форма D характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, показанной на фиг. 5С.

В других вариантах осуществления, форма D характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 4,7 (97,11% отн. инт.), 18,1 (80,97%), 18,6 (100,00%) и 26,8 (65,25) °2θ.

В других вариантах осуществления, форма D характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 4,7 (97,11% отн. инт.), 8,3 (64,04%), 18,1 (80,97%), 18,6 (100,00%) и 26,8 (65,25) °2θ.

В одном аспекте твердая форма соединения I представляет собой полиморфную форму Е.

В некоторых вариантах осуществления, форма Е характеризуется FT-Рамановским спектром, который по существу аналогичен FT-Рамановскому спектру, представленному на фиг.10.

В некоторых вариантах осуществления форма Е характеризуется тем, что в ее ИК-спектре наблюдается полоса с максимум при 1690 и 1515 см⁻¹. В некоторых вариантах осуществления форма Е характеризуется тем, что ее ИК-спектр показывает максимальный пик при 1690 см⁻¹. В некоторых вариантах осуществления форма Е характеризуется тем, что ее ИК-спектр показывает максимальный

пик 1515 см^{-1} .

В некоторых вариантах осуществления, форма Е характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, показанной на фиг. 2 или фиг. 6.

В других вариантах осуществления, форма Е характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: $7,4$, $18,8-19,3$, $21,1$, $24,8$ и $25,5$ $^{\circ}2\theta$.

В других вариантах осуществления, форма Е характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: $7,4$, $13,9$, $15,1$, $16,3$, $17,6$, $18,8-19,3$, $21,1$, $22,3-22,5$, $24,8$, $25,5$ и $27,1$ $^{\circ}2\theta$.

В одном аспекте твердая форма соединения I представляет собой полиморфную форму F.

В некоторых вариантах осуществления, форма F характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, показанной на фиг. 7.

В других вариантах осуществления, форма F характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: $5,3$ (100,00% отн. инт.), $8,6$ (58,80%) и $16,4$ (62,95%) $^{\circ}2\theta$.

В другом варианте осуществления, форма F характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: $5,3$ (100,00% отн. инт.), $8,6$ (58,80%), $16,4$ (62,95%) и $19,0$ (48,51%) $^{\circ}2\theta$.

В одном аспекте твердая форма соединения I представляет собой полиморфную форму G.

В некоторых вариантах осуществления, форма G характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, показанной на фиг. 8.

В других вариантах осуществления, форма G характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: $10,7$ (55,47% отн. инт.) и $18,33$ (100,00% %) $^{\circ}2\theta$.

В другом варианте осуществления, форма G характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 10,7 (55,47% отн. инт.), 13,9 (42,47%), 18,33 (100,00% %) и 21,6 (40,73%) °2 θ .

В одном аспекте твердая форма соединения I представляет собой полиморфную форму H.

В некоторых вариантах осуществления, форма H характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, показанной на фиг. 9.

В других вариантах осуществления, форма H характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 5,77 (89,22% отн. инт.), 6,39 (100,00% %), 9,1 (84,17%) и 18,5 (67,04%) °2 θ .

В другом варианте осуществления, форма H характеризуется одним или несколькими пиками в порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 5,77 (89,22% отн. инт.), 6,39 (100,00% %), 9,1 (84,17%), 18,5 (67,04%), и 18,83 (67,04%) °2 θ .

Фармацевтически приемлемые соли изобретения.

Фраза «фармацевтически приемлемая соль», используемая в настоящем документе, относится к фармацевтически приемлемым органическим или неорганическим солям соединения I. Фармацевтически приемлемые соли соединения I могут быть использованы в медицине. Соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут, однако, быть полезными в качестве промежуточных соединений при получении других твердых форм соединения I.

Фармацевтически приемлемая соль включает включение другого атома или молекулы, действующей в качестве противоиона. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд исходного соединения. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль может иметь более чем один заряженный атом в своей структуре. В тех случаях, когда несколько заряженных атомов являются частью фармацевтически приемлемой соли, она может иметь несколько противоионов. В некоторых случаях противоионы могут быть одинаковыми. В других

случаях они могут быть разными для каждого заряженного атома. Следовательно, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или несколько заряженных атомов и/или один или несколько противоионов.

Получение фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящем описании, и других типичных фармацевтически приемлемых солей более полно описано Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19, включенного в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения I представляет собой соль хлористоводородной кислоты соединения I.

Соль хлористоводородной кислоты соединения I может быть получена путем суспендирования соединения I в его полиморфной форме D, полученной, как описано выше, в 1 М HCl, смешивания его с i-PrOH, перемешивания с циклическим изменением температуры от 20 до 40°C при скорости нагревания 40°C/ч и скорости охлаждения 5°C/ч.

Соль хлористоводородной кислоты соединения I характеризуется температурой плавления 256°C.

Соль хлористоводородной кислоты соединения I характеризуется растворимостью в воде 0,5 мг/мл при pH 1,4. Растворимость в воде определяли при pH насыщенного раствора. Соль встряхивали в воде в течение 24 часов при 25°C. После фильтрации определяли концентрацию с помощью ВЭЖХ как 0,5 мг/мл при pH 1,4.

Соль хлористоводородной кислоты соединения I характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу сходной с показанной на фиг. 11.

Фармацевтические композиции и способы введения.

Кристаллические твердые формы, описанные в настоящем описании, могут быть получены в виде фармацевтических композиций или "составов".

Типичный состав получают путем смешивания кристаллической твердой формы соединения I и носителя, разбавителя или

эксципиента. Подходящие носители, разбавители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области и включают вещества, такие как углеводы, воски, растворимые в воде и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, вода и тому подобное. Конкретный используемый носитель, разбавитель или эксципиент будет зависеть от средств и цели, для которых формулируется полиморф или фармацевтически приемлемая соль соединения I. Растворители, как правило, выбирают на основе растворителей, признанных специалистами в данной области техники безопасными (GRAS-обычно считается безопасными) для введения млекопитающему. Как правило, безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворяются или смешиваются с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG400, PEG300), и т.д. и их смеси. Композиции могут также содержать другие типы эксципиентов, такие как один или более буферов, стабилизирующие агенты, антиадгезивы, поверхностно-активные вещества, смачивающие агенты, лубриканты, эмульгаторы, связующие вещества, суспендирующие агенты, дезинтегранты, наполнители, сорбенты, покрытия (например, для кишечного или медленного высвобождения), консерванты, антиоксиданты, покрывающие агенты, глиданты, вспомогательные вещества, используемые в производственном процессе, красители, подсластители, отдушки, ароматизаторы и другие известные добавки, обеспечивающие элегантную презентацию лекарственного средства или помогающие в изготовлении фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Составы могут быть получены с использованием обычных способов растворения и смешивания. Например, основную часть лекарственного средства (т.е., полиморф или фармацевтически приемлемая соль соединения I) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или нескольких эксципиентов, описанных выше. Соединение, имеющее желаемую степень чистоты, необязательно, смешивают с фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем, эксципиентом или стабилизатором, в виде

лиофилизированного состава, измельченного порошка или водного раствора. Состав может быть получен путем смешивания при температуре окружающей среды при соответствующих pH и в нужной степени чистоты, с физиологически приемлемыми носителями. pH состава в основном зависит от конкретного применения и концентрации соединения, но может варьироваться от примерно 3 до примерно 8. Когда состав, описанный в данном описании, представляет собой твердую аморфную дисперсию, образованную в процессе растворения, добавки могут быть добавлены непосредственно в раствор для сушки распылением при образовании смеси, таким образом, добавки растворяются или суспендируются в растворе в виде суспензии, которая затем может быть высушена распылением. Кроме того, добавки могут быть добавлены после процесса сушки распылением, чтобы помочь в формировании конечного составленного продукта.

Полиморф или фармацевтически приемлемую соль соединения I, как правило, формулируют в фармацевтические лекарственные формы для обеспечения легко контролируемой дозировки лекарственного средства и для обеспечения соблюдения пациентом предписанного режима. Фармацевтические составы полиморфа или фармацевтически приемлемой соли соединения I, могут быть получены для различных путей и типов введения. Для одного и того же соединения могут существовать различные лекарственные формы, так как различные заболевания могут потребовать различных путей введения.

Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от подлежащего лечению субъекта и конкретного способа введения. Например, высвобождающийся во времени состав, предназначенный для перорального введения человеку, может содержать приблизительно 1-1000 мг активного вещества, смешанного с соответствующим и удобным количеством материала носителя, которое может варьировать от примерно 5 до примерно 95% масс. от общей композиции (масс.:масс.). Фармацевтическая композиция может быть получена для обеспечения введения легко измеримых количеств. Например, водный раствор, предназначенный для

внутривенной инфузии, может содержать от примерно 3 до 500 мкг активного ингредиента на миллилитр раствора для того, чтобы можно было провести инфузию в подходящем объеме со скоростью примерно 30 мл/ч. В качестве общего предложения, начальное фармацевтически эффективное количество вводимого ингибитора, будет в диапазоне примерно 0,01–100 мг/кг на дозу, а именно, от примерно 0,1 до 20 мг/кг массы тела пациента в день, с обычным начальным диапазоном используемого соединения от 0,3 до 15 мг/кг/день.

Термин "терапевтически эффективное количество", как используется в настоящем описании, означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, у животного или человека, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой специалист. Терапевтически или фармацевтически эффективное количество соединения для введения будет определяться такими соображениями, и является минимальным количеством, необходимым для улучшения, лечения или терапии заболевания или нарушения или одного или нескольких его симптомов.

Фармацевтические композиции полиморфа или фармацевтической приемлемой соли соединения I, будут составлены, дозированы и введены таким образом, чтобы количество, концентрация, графики, курс, носители и пути введения соответствовали надлежащей медицинской практике. Факторы для рассмотрения в данном контексте включают конкретное заболевание, подлежащее лечению, конкретное вскармливающее, подвергаемое лечению, клиническое состояние конкретного пациента, причину нарушения, место доставки агента, способ введения, схему введения, а также другие факторы, известные практикующим врачам, например, возраст, масса и реакции конкретного пациента.

Термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному для предотвращения или существенного уменьшения шанса получить заболевание или нарушение или уменьшения тяжести заболевания или нарушения, прежде чем оно приобретено, или уменьшения тяжести одного или нескольких из его

симптомов до развития симптомов. Короче говоря, профилактические меры разделены между первичной профилактикой (для предотвращения развития заболевания) и вторичной профилактикой (когда болезнь уже развилась, и пациент защищен от ухудшения этого процесса).

Приемлемыми разбавителями, эксципиентами, носителями и стабилизаторами являются те, которые являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозах и концентрациях и включают буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензил аммоний хлорид; гексаметоний хлорид; бензалкония хлорид, бензетония хлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен, катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и м-крезол); белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины; хелатирующие агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, тригалола или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок); и/или неионные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (ПЭГ). Активные фармацевтические ингредиенты могут быть также заключены в микрокапсулы, полученные, например, способами коацервации или путем межфазной полимеризации, например, гидроксиметилцеллюлозные или желатиновые микрокапсулы и микрокапсулы поли(метилметакрилата), соответственно, в коллоидные системы доставки лекарственных средств (например, липосомы, микросферы альбумина, микроэмульсии, наночастицы и нанокапсулы) или в макроэмульсии. Такие способы описаны в Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (далее "Remington's").

Термины "вводить", "введение" или "вводимый" в отношении

твердой формы, композиции или состава по изобретению означают введение соединения в организм животного, нуждающегося в лечении. Когда соединение по изобретению предложено в сочетании с одним или несколькими другими активными агентами, термин «введение» и его варианты подразумевает одновременное и/или последовательное введение соединения и других активных агентов.

Композиции, описанные в настоящем описании, могут быть введены системно или местно, например, перорально (например, с помощью капсул, порошков, растворов, суспензий, таблеток, подъязычных таблеток и т.п.), путем ингаляции (например, с аэрозолем, газом, ингалятором, распылителем или т.п.), в ухо (например, с помощью ушных капель), местно (например, с помощью кремов, гелей, линиментов, лосьонов, мазей, паст, трансдермальных пластырей и т.п.), офтальмологически (например, глазные капли, глазные гели, глазные мази), ректально (например, с помощью клизмы или суппозитория), назально, буккально, вагинально (например, используя спринцевание, внутриматочные устройства, вагинальные суппозитории, вагинальные кольца или таблетки, и т.д.), через имплантированный резервуар и т.п., или парентерально, в зависимости от типа и степени тяжести заболевания, подвергаемого лечению.

Термин "парентеральный", используемый в настоящем описании, включает, но без ограничения, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставной, интрасиновиальный, интрастернальный, интратекальный, внутрипеченочный, внутриочаговый и внутричерепной способ инъекции или инфузии. Предпочтительно, композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, могут быть введены перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но, не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы

могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Кроме инертных разбавителей, пероральные композиции могут также содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые и ароматизирующие агенты.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими агентами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты известными способами, включая микрокапсулирование, чтобы замаскировать неприятный вкус или задержать дезинтеграцию и

адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, материал для временной задержки, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, один или вместе с воском, может быть использован. Водорастворимые вещества, маскирующие вкус, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза, могут быть использованы.

Составы полиморфа соединения I или фармацевтической приемлемой соли соединения I, которые пригодны для перорального введения, могут быть изготовлены в виде дискретных единиц, таких как таблетки, пилюли, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, например, желатиновые капсулы, сиропы или эликсиры. Составы соединения, предназначенные для перорального применения, могут быть получены согласно любому способу, известному в данной области для производства фармацевтических композиций.

Составы для перорального применения могут быть также представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водорастворимым носителем, таким как полиэтиленгликоль, или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Активные твердые формы могут быть также в микрокапсулированной форме с одним или несколькими эксципиентами, как указано выше.

Когда требуются водные суспензии для перорального применения, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости могут быть добавлены некоторые подслащивающие и/или ароматизирующие агенты. Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, вкусовые добавки и красители, и антиоксидант.

Стерильные инъекционные формы композиций, описанных в настоящем описании (например, для парентерального введения), могут быть водной или масляной суспензией. Эти суспензии могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъеклируемый препарат может также представлять собой стерильный инъеклируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, таком как раствор в 1,3-бутандиоле или PEG400. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, можно указать воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, полезны при получении инъеклируемых препаратов, как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно их полиоксиэтилированные версии. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такие как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используют при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, могут также использоваться для целей инъекционных препаратов.

Масляные суспензии могут быть приготовлены суспендированием полиморфа соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин

или цетиловый спирт. Подсластители, такие как указано выше, и ароматизирующие агенты могут быть добавлены, чтобы обеспечить вкус перорального препарата. Эти композиции могут быть сохранены добавлением антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксианизол или альфа-токоферол.

Водные суспензии полиморфа соединения I или фармацевтически приемлемой соли соединения I, содержат активные вещества в смеси с эксципиентами, подходящими для получения водных суспензий. Такие эксципиенты включают суспендирующий агент, такой как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природные фосфатиды (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукты конденсации этиленоксида с неполным сложным эфиром жирной кислоты и гекситовый ангидрид (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана). Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, таких как этил- или н-пропил, п-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более ароматизирующих агентов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Инъекционные составы могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через удерживающий бактерии фильтр или включением стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъектируемой среде перед использованием.

Инъекционные растворы или микроэмульсии могут быть введены в кровоток пациента путем местной инъекции болюса. С другой стороны, может быть выгодно вводить раствор или микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать постоянную циркулирующую концентрацию соединения настоящего изобретения. Для того чтобы поддерживать такую постоянную концентрацию, могут быть

использованы устройства непрерывной внутривенной доставки. Примером такого устройства является внутривенный насос Deltac CADD-PLUS™ модель 5400.

Композициями для ректального или вагинального введения являются предпочтительно суппозитории, которые могут быть получены смешиванием твердых форм, описанных в настоящем описании, с подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, такими как масло какао, пчелиный воск, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, расплавляются в ректальной или вагинальной полости и высвобождают активное соединение. Другие композиции, пригодные для вагинального введения, могут быть представлены в виде вагинальных суппозитория, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, можно также вводить местно, особенно когда цель лечения включает участки или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаза, уха, кожи или нижнего отдела кишечника. Подходящие композиции для местного применения могут быть легко получены для каждой из этих областей или органов.

Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения, описанные в настоящем описании, включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологические составы, ушные капли и глазные капли также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение чрескожных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Соответствующие агенты также могут быть использованы для

увеличения потока соединения через кожу. Скорость может регулироваться либо с помощью мембраны, регулирующей скорость, или диспергированием соединения в полимерной матрице или геле. Местное применение для нижних отделов кишечного тракта может быть осуществлено ректальными суппозиториями (см. выше), либо подходящим видом клизмы. Могут быть также использованы местные трансдермальные пластыри.

Для местного применения фармацевтические композиции могут быть получены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения твердых форм по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. С другой стороны, фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, цетиловые эфиры воски, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, pH стерильном физиологическом растворе или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, pH стерильном физиологическом растворе с или без консерванта, такого как бензилалконийхлорид. Кроме того, для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть изготовлены в виде мази, такой как вазелин. Для лечения глаз или других наружных тканей, например, рта и кожи, композиции могут быть применены в виде местной мази или крема, содержащих активный ингредиент(ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% масс./масс. При изготовлении в виде мази активные ингредиенты могут быть использованы с или на основе масла, парафиновой или смешивающейся с водой мазевой основы.

Альтернативно, активные ингредиенты могут быть изготовлены в виде кремовой основы масло-в-воде. При желании водная фаза кремовой основы может включать многоатомный спирт, т.е. спирт, имеющий две или более гидроксильные группы, такой как пропиленгликоль, бутан 1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая PEG 400), а также их смеси. Составы для местного применения могут при желании включать соединение, которое увеличивает поглощение или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Примеры таких усилителей проникновения через кожу включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляная фаза эмульсий, изготовленных с использованием полиморфа соединения I или фармацевтически приемлемой соли соединения I, может состоять из известных ингредиентов известным способом. В то время как фаза может содержать только эмульгатор (иначе известный как эмульгент), он, желательно, содержит смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом, или как с жиром, так и с маслом. Гидрофильный эмульгатор может быть включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует в качестве стабилизатора. В некоторых вариантах осуществления эмульгатор включает как масло, так и жир. Эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов) образует(ют) так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром образуют так называемую эмульгирующую основу мази, которая образует масляную дисперсную фазу кремовых составов. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, пригодные для использования в композиции полиморфа соединения I или фармацевтически приемлемой соли соединения I, включают TweenTM-60, SpanTM-80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Фармацевтические композиции могут быть также введены в виде назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии со способами, хорошо известными в области фармацевтических препаратов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов,

промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих агентов. Композиции, пригодные для внутрилегочного или назального введения, имеют размер частиц, например, в диапазоне от 0,1 до 500 микрон (включая частицы в диапазоне от 0,1 до 500 микрон с шагом микрон 0,5, 1, 30, 35 микрон, и т.д.), которые вводятся путем быстрой ингаляции через носовой ход или путем ингаляции через рот так, чтобы достигать альвеолярных мешков.

Фармацевтическая композиция (или состав) для применения может быть упакована различными способами в зависимости от способа, используемого для введения лекарственного средства. Как правило, коммерческий препарат включает контейнер, включающий фармацевтический препарат в соответствующей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают материалы, такие как бутылки (пластик и стекло), саше, ампулы, пластиковые мешки, металлические цилиндры и т.п. Контейнер может также включать герметичные элементы для предотвращения случайного доступа к содержимому пакета. Кроме того, контейнер содержит этикетку, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка может также включать соответствующие предупреждения.

Композиции могут быть упакованы в контейнерах с однократной или многократной дозой, например, ампулах и флаконах, и могут храниться в высушенном замораживании (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды, для инъекций непосредственно перед применением. Растворы и суспензии для инъекций немедленного введения получают из стерильных порошков, гранул и таблеток описанного выше типа. Предпочтительные составы с единичной дозировкой содержат дневную дозу или единичную дневную субдозу, как описано выше, или соответствующую ее часть, активного ингредиента.

В другом аспекте полиморф соединения I или фармацевтически приемлемая соль соединения I могут быть получены в ветеринарной композиции, содержащей ветеринарный носитель. Ветеринарными носителями являются вещества, используемые для введения

композиции, и могут быть твердыми, жидкими или газообразными веществами, которые в противном случае инертны или приемлемы в ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции могут быть введены парентерально, перорально или любым другим желаемым способом.

Терапевтические способы

В другом аспекте изобретение относится к лечению определенных нарушений с использованием кристаллических твердых форм соединения I, раскрытых в настоящем описании, или по отдельности или в комбинации, или фармацевтических композиций, содержащих их, у пациента, нуждающегося в этом.

Настоящее изобретение относится к кристаллическим твердым формам соединения I и их фармацевтическим составам и их применению, по отдельности или в сочетании с одним или несколькими дополнительными средствами, для лечения и/или профилактики различных заболеваний, где увеличение концентрации NO или увеличение концентрации cGMP желательно.

Повышенная продукция NO или повышенная концентрация cGMP в ткани приводит к вазодилатации, ингибированию агрегации и адгезии тромбоцитов, антигипертензивным эффектам, анти-ремоделирующим эффектам, антифиброзным, антиапоптотическим эффектам, противовоспалительным эффектам и эффектам на нейроны для передачи сигнала, среди других эффектов.

В других вариантах осуществления, кристаллические твердые формы соединения I, раскрытые в настоящем описании, являются полезными для профилактики и/или лечения заболеваний и нарушений, характеризующихся нежелательным понижением биодоступности и/или чувствительности к NO в биологической системе (например, в организме человека), таким как связанные с условиями окислительного стресса или нитрозативного стресса.

Термин «сердечно-сосудистое заболевание» (или «сердечно-сосудистое нарушение»), как используется в настоящем описании, относится к заболеванию, основанному на аномальных симптомах органов кровообращения, таких как сердце, кровеносные сосуды (артерии, капилляры и вены) или обоих. Термин также включает любое заболевание, которое затрагивает сердечно-сосудистую

систему в целом, включая болезнь сердца, сосудистые заболевания головного мозга, сосудистые заболевания почек, печени и связанных с ними органов, или легких, а также заболевание периферических артерий, среди других.

«Связанное с sGC сердечно-сосудистое заболевание» представляет собой заболевание, для которого известна или предположительно вовлечена система NO/sGC/cGMP, и представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, которое можно лечить или предотвращать посредством активации/стимуляции sGC, путем активации NO-синтазы или путем добавления NO или NO-донора или предшественника NO, такого как L-аргинин или L-цитрулин, или путем ингибирования фермента PDE (фосфодиэстеразы), ответственного за расщепление cGMP, или комбинации любого из вышеуказанных способов.

Термин «вазодилатация», как используется в настоящем описании, относится к расширению кровеносных сосудов. Это происходит в результате релаксации гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов, в частности, в крупных венах, крупных артериях и мелких артериолах. По сути, этот процесс противоположен «вазоконстрикции», то есть сужению кровеносных сосудов. Когда кровеносные сосуды расширяются, кровоток увеличивается из-за уменьшения сосудистого сопротивления. Следовательно, расширение артериальных кровеносных сосудов (в основном, артериол) снижает артериальное давление. Реакция может быть внутренней (из-за локальных процессов в окружающей ткани) или внешней (из-за гормонов или нервной системы). Кроме того, реакция может быть локализована на конкретном органе (в зависимости от метаболических потребностей конкретной ткани, например, во время интенсивных физических нагрузок), или она может быть системной (наблюдается во всей системе кровообращения).

Термин «вазоконстрикция» как используется в настоящем описании, относится к сужению кровеносного сосуда вследствие сокращения мускулатуры. Вазоконстрикция представляет собой один из механизмов, с помощью которых организм регулирует и поддерживает среднее артериальное давление (МАР).

Генерализованная вазоконстрикция обычно приводит к повышению системного артериального давления, но также может происходить в определенных тканях, вызывая локальное снижение кровотока.

Используемый в настоящем описании термин «бронхоконстрикция» используется для определения сужения дыхательных путей в легких вследствие сужения окружающих гладких мышц с последующим кашлем, хрипами и одышкой. Состояние имеет ряд причин, наиболее распространенной из которых является астма. Физические упражнения и аллергия могут вызывать симптомы у индивида, который не имеет симптомов. Другие состояния, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), также могут иметь бронхоконстрикцию.

В настоящем описании термины «гипертония», «артериальная гипертензия» или «высокое артериальное давление (НВР)» используются взаимозаменяемо и относятся к чрезвычайно распространенному и легко предупреждаемому хроническому состоянию, при котором кровяное давление (ВР) в артериях выше, чем нормальное или желаемое. Если не контролировать должным образом, это представляет значительный фактор риска для нескольких серьезных сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Гипертония может быть первичным заболеванием, называемым «эссенциальная гипертензия» или «идиопатическая гипертензия», или она может быть вызвана или связана с другими заболеваниями, и в этом случае она классифицируется как «вторичная гипертензия». Эссенциальная гипертензия составляет 90-95% всех случаев.

Как используется в настоящем описании, термин «резистентная гипертензия» относится к гипертензии, которая остается выше целевого артериального давления (обычно менее 140/90 мм рт.ст., хотя для пациентов с коморбидным диабетом или заболеванием почек рекомендуется более низкое значение, составляющее менее 130/80 мм рт.ст.), несмотря на одновременное использование трех антигипертензивных средств, относящихся к различным классам антигипертензивных лекарственных средств. Люди, которым требуется четыре или несколько лекарственных средств для контроля своего артериального давления, также имеют резистентную

гипертензию. Артериальная гипертензия является чрезвычайно распространенным сопутствующим заболеванием при сахарном диабете, поражающим приблизительно 20-60% пациентов с диабетом, в зависимости от ожирения, этнической принадлежности и возраста. Этот тип гипертензии в настоящем описании упоминается как «диабетическая гипертензия». При сахарном диабете 2 типа гипертензия часто присутствует как часть метаболического синдрома инсулинорезистентности, включая центральное ожирение и дислипидемию. При диабете 1 типа гипертензия может отражать начало диабетической нефропатии.

"Легочная гипертензия (ЛГ)", как используется в настоящем описании, представляет собой заболевание, характеризующееся постоянным высоким давлением крови в легочных сосудах (легочная артерия, легочные вены и легочные капилляры), что приводит к гипертрофии правого отделения сердца, в конечном итоге, приводит к правожелудочковой недостаточности и смерти. Общие симптомы ЛГ включают одышку, головокружение и обмороки, которые усугубляются нагрузками. Без лечения средняя ожидаемая продолжительность жизни после диагноза составляет 2,8 года. ЛГ существует во многих различных формах, которые классифицируются в соответствии с их этиологией. Категории включают легочную артериальную гипертензию (ЛАГ), ЛГ с болезнью левой части сердца, ЛГ, связанную с заболеваниями легких и/или гипоксией, ЛГ вследствие хронического, тромботического и/или эмболического заболевания и прочие ЛГ. ЛАГ является редким заболеванием среди населения в целом, но распространенность увеличивается в связи с некоторыми общими условиями, такими как ВИЧ-инфекция, склеродермия и серповидно-клеточная болезнь. Другие формы ЛГ, встречаются, как правило, чаще, чем ЛАГ, и, например, ассоциация ЛГ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) представляет особый интерес. Текущее лечение легочной гипертензии зависит от стадии и механизма заболевания.

Термин «заболевание коронарной артерии» относится к состоянию, при котором кровоснабжение сердечной мышцы частично или полностью заблокировано (ишемия сердечной мышцы или миокарда).

Это снижение кровоснабжения миокарда может привести к ряду «синдромов острого миокарда»: боль в груди («стенокардия», также называемая «грудная жаба», стабильная или нестабильная) и различные типы сердечных приступов («инфаркт миокарда» или ИМ). Одной из распространенных причин заболевания коронарной артерии является «атеросклероз», который относится к уплотнению артерий вследствие жировых отложений в стенках артерий, которые затем могут прогрессировать через образование атеросклеротических бляшек, до сужения и, в конечном итоге, блокирования кровотока в артерии. Этот процесс атеросклероза может затронуть и другие артерии, а не только сердца. Сгусток крови является наиболее распространенной причиной закупорки артерии, так как обычно артерия уже частично заблокирована из-за атеросклеротической бляшки (атеромы); атерома может разорваться или порваться, что приведет к образованию сгустка. Иногда заболевание коронарной артерии вызывается спазмом коронарной артерии, который может возникать самопроизвольно или в результате использования определенных лекарств (например, кокаина, никотина). Редко причиной заболевания коронарной артерии является врожденный порок, вирусная инфекция (например, болезнь Кавасаки), системная красная волчанка (волчанка), воспаление артерий (артериит), сгусток крови, который переместился из камеры сердца в одну из коронарных артерий или физическое повреждение (например, от травмы или лучевой терапии).

«Нестабильная стенокардия», как используется в настоящем описании, относится к изменению характера симптомов стенокардии, включая длительную или ухудшающуюся стенокардию и новое проявление тяжелых симптомов.

ИМ (инфаркт миокарда) можно разделить на два типа: ИМ «без подъема ST-сегмента» и ИМ «с подъемом ST-сегмента». Осложнения острых коронарных синдромов зависят от того, сколько, как долго и где заблокирована коронарная артерия. Если закупорка затрагивает большой участок сердечной мышцы, сердце не будет эффективно работать. Если закупорка перекрывает приток крови к электрической системе сердца, это может повлиять на сердечный ритм. Когда происходит сердечный приступ, часть миокарда

умирает. Мертвая ткань и рубцовая ткань, которая ее заменяет, не сокращается. Рубцовая ткань иногда даже расширяется или выпирает, когда остальная часть сердца пытается сжаться. Поэтому, становится меньше мышц, чтобы качать кровь. Если умирает достаточное количество мышц, насосная функция сердца может быть настолько снижена, что сердце не сможет удовлетворить потребности организма в кислороде и крови. Затем развиваются сердечная недостаточность, низкое кровяное давление или и то, и другое. Если более половины миокарда повреждено или умирает, сердце, как правило, не может функционировать, и возможна тяжелая инвалидность или смерть.

Как используется в настоящем описании, термин «сердечная недостаточность» (СН) представляет собой прогрессирующее нарушение ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ), которое заканчивается сложным клиническим синдромом, в котором нарушение функции сердца и кровообращения являются определяющими признаками и приводят к недостаточной доставке крови и питательных веществ к тканям организма. Состояние возникает, когда сердце повреждено или перегружено и не может откачать всю кровь, которая возвращается к нему из системы кровообращения. По мере того, как выкачивается меньше крови, кровь возвращается к сердцу, и жидкость накапливается в других частях тела. Сердечная недостаточность также ухудшает способность почек утилизировать натрий и воду, что еще больше осложняет задержку жидкости. Сердечная недостаточность характеризуется вегетативной дисфункцией, нейрогормональной активацией и сверхпродукцией цитокинов, которые способствуют прогрессирующей недостаточности кровообращения. Симптомы сердечной недостаточности включают: одышку (нехватка воздуха) во время физических нагрузок или отдыха и бодрствование ночью из-за внезапной одышки, оба признака отека легких; общую усталость или слабость; отек стоп, лодыжек и ног; быстрое увеличение массы; или хронический кашель, хронический кашель, в том числе с выделением слизи или крови. В зависимости от клинической картины сердечная недостаточность классифицируется как *de novo*, транзиторная, острая, пост-острая или хроническая. Острая сердечная недостаточность, то есть

быстрое или постепенное появление симптомов, требующих срочной терапии, может развиваться *de novo* или в результате декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Термин «сердечная недостаточность» часто используется для обозначения «хронической сердечной недостаточности». Термины "застойная недостаточность кровообращения (ЗНК)" или "застойная сердечная недостаточность (ЗСН)" часто используются взаимозаменяемо с хронической сердечной недостаточностью. Распространенные причины сердечной недостаточности включают заболевание коронарной артерии, включая инфаркт миокарда (сердечный приступ), высокое кровяное давление, мерцательную аритмию, порок клапана сердца и кардиомиопатию. Они вызывают сердечную недостаточность, изменяя структуру или функционирование сердца.

Существует два основных типа сердечной недостаточности: «сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFREF)», также известная как «сердечная недостаточность, вызванная систолической дисфункцией левого желудочка» или «систолическая сердечная недостаточность» и «сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFREF)», также известная как «диастолическая сердечная недостаточность» или «сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса (HFNEF)». Фракция выброса представляет собой объем крови в сердце, выталкиваемый из сердца во время одного сокращения. Это процент с нормальным уровнем от 50 до 75%.

Термин «острый» (как в «острой СН») используется для обозначения быстрого начала, а «хронический» относится к длительной продолжительности. Хроническая сердечная недостаточность является долговременной ситуацией, обычно со стабильным симптоматическим лечением. "Острая декомпенсированная" сердечная недостаточность представляет собой прогрессирующую или декомпенсированную сердечную недостаточность, относящаяся к эпизодам, в которых человек может характеризоваться изменением признаков и симптомов сердечной недостаточности, приводящих к необходимости срочной терапии или госпитализации. Сердечная недостаточность может также возникать в ситуациях с высокой

частотой сердечных сокращений (тогда она называется «гиперсистолическая сердечная недостаточность»), когда систолическая функция желудочка нормальна, но сердце не может справиться с существенным увеличением объема крови.

В физиологии сердечно-сосудистой системы термин «фракция выброса (ЕF)» определяется как фракция крови в левом и правом желудочках, которая откачивается при каждом сердцебиении или сердечном цикле. В конечной математике, допускаемой медицинской визуализацией, EF применяется как к правому желудочку, который выбрасывает кровь через легочный клапан в легочное кровообращение (малый круг кровообращения), так и к левому желудочку, который выбрасывает кровь через аортальный клапан в мозговой и большой круг кровообращения.

Термин "сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFREF)" как обычно понимают, относится к проявлению признаков и симптомов сердечной недостаточности с фракцией выброса более 55%. Характеризуется снижением комплаенса левого желудочка, что приводит к повышению давления в левом желудочке. Увеличение размера левого предсердия часто наблюдается с HFREF в результате плохой функции левого желудочка. Существует повышенный риск застойной недостаточности кровообращения, мерцательной аритмии и легочной гипертензии. Факторами риска являются гипертензия, гиперлипидемия, диабет, курение и обструктивное апноэ сна. При этом типе сердечной недостаточности сердечная мышца хорошо сокращается, но желудочек плохо заполняется кровью в фазе расслабления.

Термин «сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFREF)» относится к сердечной недостаточности, при которой фракция выброса составляет менее 40%.

Диабет является распространенной сопутствующей патологией у пациентов с сердечной недостаточностью и связан с более плохими исходами, а также потенциально ставит под угрозу эффективность лечения. Другие важные сопутствующие заболевания включают системную гипертензию, хроническую обструкцию дыхательных путей, апноэ во сне, когнитивную дисфункцию, анемию, хроническое

заболевание почек и артрит. Хроническая левожелудочковая недостаточность часто связана с развитием легочной гипертензии. Частота некоторых сопутствующих заболеваний варьируется в зависимости от пола: среди женщин чаще встречаются гипертензия и заболевания щитовидной железы, в то время как мужчины чаще страдают хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), заболеванием периферических сосудов, ишемической болезнью сердца и почечной недостаточностью. Депрессия является частой сопутствующей патологией сердечной недостаточности, и эти два состояния могут и часто осложняют друг друга. Кахексия давно признана серьезным и частым осложнением сердечной недостаточности, затрагивающим до 15% всех пациентов с сердечной недостаточностью и связанным с плохим прогнозом. Сердечная кахексия определяется как неэдематозная, недобровольная потеря не менее 6% массы тела в течение шести месяцев.

Термин "аритмия", как используется в настоящем описании, относится к нерегулярным сердечным сокращениям, которые встречаются более чем у 90% людей, у которых был сердечный приступ. Иногда проблема заключается в той части сердца, которая запускает сердцебиение, и частота сердечных сокращений может быть слишком медленной, в других случаях из-за проблем сердце может биться слишком быстро или нерегулярно. Иногда сигнал удара не передается от одной части сердца к другой, и сердцебиение может замедляться или останавливаться. Кроме того, участки миокарда, которые не умерли, но имеют плохой приток крови, могут быть раздражительными. Это вызывает проблемы с сердечным ритмом, такие как желудочковая тахикардия или вентрикулярная фибрилляция. Это может привести к остановке сердца, если сердце совсем перестает качать.

"Перикард" представляет собой мешок или мембрану, которая окружает сердце. «Перикардит» или воспаление этой мембраны может развиваться в результате сердечного приступа и может привести к лихорадочному состоянию, экссудативному перикардиту, воспалению мембран, покрывающих легкие (плевры), плевральному выпоту и боли в суставах. Другие осложнения после сердечного приступа могут

включать нарушение работы митрального клапана, разрыв сердечной мышцы, выпячивание в стенке желудочка (аневризма желудочка), стеснения крови и низкое кровяное давление.

Термин «кардиомиопатия» относится к прогрессирующему нарушению структуры и функции мышечных стенок камер сердца. Основными видами кардиомиопатий являются дилатационные, гипертрофические и рестриктивные. Кардиомиопатии часто вызывают симптомы сердечной недостаточности, а также могут вызывать боль в груди, потерю сознания и внезапную смерть.

Термины «регургитация митрального клапана», «митральная регургитация», «митральная недостаточность» или «митральная некомпетентность» относятся к ситуации, в которой митральный клапан сердца не плотно закрывается, что позволяет крови течь назад в сердце. В результате кровь не может двигаться через сердце или к остальной части тела так же эффективно, что приводит к усталости или одышке.

Термин «апноэ во сне» относится к наиболее распространенным нарушениям дыхания во время сна. Это состояние характеризуется периодическим, циклическим уменьшением или полным прекращением воздушного потока, что может включать или не включать обструкцию верхних дыхательных путей. Существует три типа апноэ во сне: обструктивное апноэ во сне, наиболее распространенная форма, центральное апноэ во сне и смешанное апноэ во сне.

«Центральное апноэ во сне (CSA)» вызвано нарушением нормального сигнала мозга на дыхание, а не физической блокировкой дыхательных путей. Недостаток дыхательных усилий приводит к увеличению содержания углекислого газа в крови, что может разбудить пациента. CSA редко встречается в общей совокупности населения, но является относительно распространенным явлением у пациентов с систолической сердечной недостаточностью.

Как используется в настоящем описании, термин «метаболический синдром», «синдром резистентности к инсулину» или «синдром Х» относится к группе или кластеризации метаболических состояний (абдоминальное ожирение, повышенное

содержание глюкозы в крови натощак, «дислипидемия» (т.е. повышенные уровни липидов) и повышенному кровяному давлению (НВР), которые встречаются вместе чаще, чем случайно, отдельно, и которые вместе способствуют развитию диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Как используется в настоящем описании, термин «метаболический синдром», «синдром резистентности к инсулину» или «синдром X» относится к группе или кластеризации метаболических состояний (абдоминальное ожирение, повышенное содержание глюкозы в крови натощак, «дислипидемия» (т.е. повышенные уровни липидов) и повышенному кровяному давлению (НВР), которые встречаются вместе чаще, чем случайно, отдельно, и которые вместе способствуют развитию диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Метаболический синдром характеризуется специфическим липидным профилем повышенных триглицеридов, снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-холестерин) и, в некоторых случаях, умеренно повышенными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-холестерин), а также ускоренным прогрессированием «атеросклеротического заболевания» за счет давления составляющих факторов риска. Существует несколько типов дислипидемий: «гиперхолестеринемия» относится к повышенным уровням холестерина. Семейная гиперхолестеринемия является специфической формой гиперхолестеринемии, связанной с дефектом 19 хромосомы (19p13.1-13.3). "Гиперглицидемия" относится к повышенным уровням глицеридов (например, «гипертриглицеридемия» включает повышенные уровни триглицеридов). «Гиперлипопротеинемия» относится к повышенным уровням липопротеинов (обычно LDL, если не указано иное).

Термин «стеатоз» относится к аномальной задержке липидов в клетке. Обычно это отражает нарушение нормальных процессов синтеза и элиминации триглицеридов. Избыток жира накапливается в везикулах, которые вытесняют цитоплазму клетки. В тяжелых случаях клетка может взорваться. Обычно стеатоз наблюдается в печени, поскольку именно этот орган в основном связан с жировым обменом. Это также можно наблюдать в сердце, почках и мышечной

ткани.

Как используется в настоящем описании, термин «заболевание периферических сосудов (PVD)», также обычно называемый «заболевание периферических артерий (PAD)» или «окклюзионное заболевание периферических артерий (PAOD)», относится к обструкции крупных артерий, не находящихся внутри коронарной артерии, дуга аорты сосудистой сети или головного мозга. PVD может возникнуть в результате атеросклероза, воспалительных процессов, приводящих к стенозу, эмболии, образования тромба или других типов окклюзий. Это вызывает острую или хроническую «ишемию (недостаток кровоснабжения)». Часто PVD обозначает термин, используемый для обозначения атеросклеротических закупорок, обнаруженных в нижней конечности. PVD также включает в себя подбор заболеваний, классифицированных как микрососудистые заболевания, возникающие в результате эпизодического сужения артерий (например, «феномен Рейно»), или их расширения (эритромелалгия), то есть сосудистые спазмы. Заболевания периферических артерий включают окклюзионный тромботический васкулит, окклюзионную болезнь периферических артерий, болезнь Рейно и синдром Рейно. Общими симптомами являются холодная нога или ступни, перемежающаяся хромота, боль в нижних конечностях и критическая ишемия конечностей (язвы нижних конечностей и некроз). Руководство по диагностике и лечению заболевания периферических артерий можно найти в Eur. J. Vasco Endovasc. Surg, 2007, 33(1), S1.

Термин «стеноз», как используется в настоящем описании, относится к аномальному сужению кровеносного сосуда или другого трубчатого органа или структуры. Его также иногда называют «стриктурой» (как в стриктуре уретры). Термин «коарктация» является синонимом, но обычно используется только в контексте коарктации аорты. Термин «рестеноз» относится к рецидиву стеноза после процедуры.

Термин «тромбоз» относится к образованию сгустка крови («тромба») внутри кровеносного сосуда, препятствующего потоку крови через систему кровообращения. Когда кровеносный сосуд поврежден, организм использует кровяные пластинки (тромбоциты) и

фибрин, чтобы сформировать сгусток крови, для предотвращения потери крови. В качестве альтернативы, даже если кровеносный сосуд не поврежден, в организме могут образовываться тромбы, если присутствуют надлежащие условия. Если сгущение слишком сильное и сгусток сорвался, подвижный сгусток теперь известен как «эмбол». Термин «тромбоэмболия» относится к комбинации тромбоза и его основного осложнения «эмболии». Когда тромб занимает более 75% поверхности просвета артерии, приток крови к поставляемой ткани снижается настолько, что вызывает симптомы в результате уменьшения кислорода (гипоксия) и накопления продуктов метаболизма, таких как молочная кислота ("подагра"). Более 90% непроходимости может привести к аноксии, полному лишению кислорода и "инфаркт", форма гибели клеток.

«Эмболия» (множественные эмболии) представляет собой случай оседания эмбол (обособленная внутрисосудистая масса, способная закупоривать кровеносные русла на достаточно большом расстоянии от места появления) в узком капиллярном сосуде артериального русла, который вызывает закупорку (сосудистую окклюзия) в отдаленной части тела. Это не должно быть перепутано с тромбом, который блокирует в месте происхождения. Материал, формирующий эмболию, может иметь различное происхождение: если материал является кровью, «эмболы» называются «тромбами»; твердый материал может также содержать жир, бактериальные остатки, инфицированную ткань и т.д.

«Ишемия» представляет собой ограничение в кровоснабжении тканей, вызывающее дефицит кислорода и глюкозы, необходимых для клеточного метаболизма (чтобы поддерживать ткани живыми). Ишемия, как правило, вызвана проблемами с кровеносными сосудами, что приводит к повреждению или дисфункции тканей. Это также означает местную анемию в данной части тела, иногда возникающую в результате скопления (например, вазоконстрикция, тромбоз или эмболия). Если «ишемия» происходит в сердечной мышце (или «миокарде»), то ишемия называется ишемия миокарда. Другими типами ишемии являются, например, церебральная ишемия, критическая ишемия конечностей и тому подобное.

«Реперфузия» происходит, когда кровоснабжение возвращается в ткани после периода ишемии. При восстановлении кровообращения в ткани могут развиваться воспалительные процессы и процессы окислительного стресса. Одним из примеров этой цепочки событий является ишемия-реперфузия, связанная с трансплантацией органов.

«Реперфузионное повреждение» представляет собой повреждение ткани, вызванное возвратом кровоснабжения в ткань после периода ишемии, и воспаление и окислительное повреждение, а не восстановление нормальной функции. Реперфузия ишемических тканей часто связана с микрососудистым повреждением, особенно из-за повышенной проницаемости капилляров и артериол, что приводит к увеличению диффузии и фильтрации жидкости по тканям. Активированные эндотелиальные клетки продуцируют более реакционноспособные виды кислорода, но меньше NO после реперфузии, а дисбаланс приводит к последующему воспалительному ответу. Белые кровяные клетки, переносимые в область вновь возвращающимся кровотоком, выделяют множество воспалительных факторов и свободных радикалов в ответ на повреждение ткани. Восстановленный кровоток приносит с собой кислород, который повреждает клеточные белки, ДНК и плазматические мембраны. Этот процесс ишемии-реперфузии также считается ответственным за образование и неспособность залечить хронические раны (например, пролежни или диабетические язвы).

Термин «ангиопатия», как используется в настоящем описании, является общим термином для заболевания кровеносных сосудов (артерий, вен и капилляров). Наиболее часто встречающейся и наиболее распространенной ангиопатией является «диабетическая ангиопатия», распространенное осложнение хронического диабета. Другим распространенным типом ангиопатии является «церебральная амилоидная ангиопатия» (САА), также известная как конгофильная ангиопатия, при которой амилоидные отложения образуются в стенках кровеносных сосудов центральной нервной системы. Термин конгофильная используется потому, что наличие аномальных скоплений амилоида может быть продемонстрировано микроскопическим исследованием ткани головного мозга после нанесения специального красителя под названием конго красный.

Амилоидный материал встречается только в головном мозге, и как таковое заболевание не связано с другими формами амилоидоза.

«Инсульт», или острое нарушение мозгового кровообращения (CVA), представляет собой быструю потерю функции(ий) мозга, вследствие нарушения кровоснабжения головного мозга. Это может быть связано с «ишемией» (недостатком кровотока с вытекающим отсюда недостаточным снабжением тканей кислородом и глюкозой), вызванной закупоркой (тромбоз, артериальная эмболия, накопление жира или спазм), или кровоизлиянием (истечение крови). В результате, пораженный участок мозга не может функционировать, что может привести к неспособности двигать одной или несколькими конечностями с одной стороны тела, неспособности понять или формулировать речь или неспособности видеть одну сторону поля зрения. Факторы риска инсульта включают старость, гипертензию, перенесенный инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), диабет, высокий уровень холестерина, курение сигарет и мерцательную аритмию. Высокое кровяное давление является наиболее важным модифицируемым фактором риска инсульта. «Ишемический инсульт» иногда лечат в больнице тромболизисом (также известный как «разрушитель сгустка»), и некоторые геморрагические инсульты получают пользу от нейрохирургии. Профилактика рецидивов может включать прием антитромбоцитарных лекарственных средств, таких как аспирин и дипиридамо́л, контроль и снижение артериальной гипертензии, а также применение статинов. Некоторые пациенты могут извлечь выгоду из каротидной эндартерэктомии и использования антикоагулянтов.

«Сосудистая деменция» является второй наиболее распространенной причиной деменции среди пожилых людей. Это чаще встречается среди мужчин и обычно начинается после 70 лет. Это чаще встречается у людей с сосудистыми факторами риска (например, гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, курение) и у тех, кто перенес несколько инсультов. Многие люди страдают как сосудистой деменцией, так и болезнью Альцгеймера. Сосудистая деменция обычно возникает, когда множественные мелкие церебральные инфаркты (или иногда кровоизлияния) приводят к потере такого количества нейронов или аксонов, которое нарушает

функционирование мозга. Сосудистые деменции включают следующие типы: множественный лакунарный инфаркт (при котором поражаются мелкие кровеносные сосуды и инфаркты возникают глубоко внутри белого и серого вещества полушария); мультиинфарктная деменция (при которой поражаются кровеносные сосуды среднего размера); единичные инфаркты в стратегических зонах (когда один инфаркт возникает в функционально значимой зоне головного мозга, такой как угловая извилина или таламус; деменция Бинсвангера или субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (где деменция в малых сосудах связана с тяжелой, плохо контролируемой гипертензией и системным сосудистым заболеванием, и вызывает диффузные и нерегулярные потери аксонов и миелина с широко распространенным глиозом, отмирание тканей вследствие инфаркта или потери кровоснабжения белого вещества головного мозга).

Термин «глиома» относится к типу опухоли, которая начинает свое развитие в головном или спинном мозге. Ее так называют глиомой, поскольку она возникает из глиальных клеток. Наиболее распространенной областью подобных новообразований является именно головной мозг. Глиомы составляют около 30% от всех опухолей головного мозга и центральной нервной системы и 80% от всех злокачественных опухолей головного мозга.

Согласно American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), термин «сексуальная дисфункция» охватывает ряд состояний, "характеризующихся нарушениями полового влечения и психофизиологическими изменениями, связанными с циклом сексуальной реакции"; в то время как проблемы этого типа распространены, считается, что сексуальная дисфункция существует, только когда проблемы вызывают у пациента дистресс. Сексуальная дисфункция может иметь физическое или психологическое происхождение. Она может существовать как первичное состояние, как правило, гормонального характера, хотя чаще всего она является вторичной по отношению к другим медицинским состояниям или лекарственной терапии для указанных состояний. Все типы сексуальной дисфункции могут быть

классифицированы как врожденные, приобретенные, ситуационные или генерализованные (или их комбинации).

В DSM-IV-TR определены пять основных категорий «женской сексуальной дисфункции»: нарушение полового желания/интереса; «расстройства сексуального возбуждения (включая генитальные, субъективные и комбинированные)»; нарушение оргазма; диспареуния и вагинизм; и постоянное расстройство сексуального возбуждения.

"Расстройство женского сексуального возбуждения (FSAD)" определяется как постоянная или повторяющаяся неспособность достигать или поддерживать достаточный уровень сексуального возбуждения, приводящая к персональному дистрессу. FSAD охватывает как отсутствие субъективных ощущений возбуждения (то есть субъективного расстройства сексуального возбуждения), так и отсутствие соматических реакций, таких как лубрикация и отек (то есть нарушение полового/физического сексуального возбуждения). FSAD может иметь строго психологическое происхождение, хотя обычно оно обусловлено или осложнено медицинскими или физиологическими факторами. Гипоэстрогенизм является наиболее распространенным физиологическим состоянием, связанным с FSAD, что приводит к атрофии мочеполовой системы и уменьшению вагинального секрета (смазки).

Как используется в настоящем описании, "эректильная дисфункция (ED)" представляет собой мужская сексуальная дисфункция, характеризующаяся неспособностью развивать или поддерживать эрекцию полового члена во время сексуальной активности. Эрекция полового члена представляет собой феномен гидравлического давления крови, которая удерживается в губчатом теле полового члена. Процесс часто начинается в результате сексуального возбуждения, когда сигналы передаются от мозга к нервам в половой член. Эректильная дисфункция означает, что эрекция является трудновыполнимой. Наиболее важными органическими причинами являются сердечно-сосудистые заболевания и диабет, неврологические проблемы (например, травма после операции на простатэктомии), гормональная недостаточность (гипогонадизм) и побочные эффекты лекарств.

В одном варианте осуществления, полиморфы и фармацевтически приемлемые соли соединения I, описанные здесь, являются, следовательно, полезными для профилактики и/или лечения следующих типов сердечных, легочных, периферических, печеночных, почечных или церебральных сосудистых/эндотелиальных нарушений, состояний и заболеваний, связанных с кровообращением:

нарушений, связанных с высоким кровяным давлением и снижением коронарного кровотока; увеличение острого и хронического коронарного кровяного давления; артериальная гипертензия; нарушение со стороны сосудов в результате сердечных и почечных осложнений; нарушение со стороны сосудов, возникающие в результате заболеваний сердца, инсульта, церебральной ишемии или почечной недостаточности; резистентная гипертензия; гипертензия при сахарном диабете; эссенциальная гипертензия; вторичная гипертензия; гестационная гипертензия; преэклампсия; портальная гипертензия; инфаркт миокард;

сердечной недостаточности, HFPEF, HFREF; острой и хронической сердечной недостаточности; более специфических форм сердечной недостаточности: острая декомпенсированная сердечная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, левожелудочковая недостаточность, общая сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, сердечная недостаточность с пороками клапанов, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, трикуспидальный стеноз, трикуспидальная недостаточность, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированные пороки сердца; диабетической сердечной недостаточности; алкогольной кардиомиопатии или накопительной кардиомиопатии; диастолической сердечной недостаточности, систолической сердечной недостаточности; острых фаз существующей хронической сердечной недостаточности (ухудшение сердечной недостаточности); диастолической или систолической дисфункции; коронарной недостаточности; аритмий; снижения желудочковой преднагрузки; гипертрофия сердца; сердечной недостаточности/кардиоренального

синдрома; портальной гипертензии; эндотелиальной дисфункции или повреждения; нарушений предсердного и желудочкового ритма и нарушений проводимости: атриовентрикулярные блокады I-III степени (AVB I-III), суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, вентрикулярная фибрилляция, трепетание желудочков, желудочковая тахикардия, двунаправленная желудочковая тахикардия, предсердная и желудочковая экстрасистолы, экстрасистолы из АВ-соединения, синдром тахи-брадикардии, реципрокная АВ-узловая тахикардия; синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта или острый коронарный синдром; кардиомиопатия боксеров; преждевременного сокращения желудочков; кардиомиопатии; кардиомиопатии, вызванной раком; вызванной химиотерапией кардиотоксичности;

тромбоэмболические нарушения и ишемии; ишемия миокарда; инфаркт; инфаркт миокард; сердечный приступ; миокардиальная недостаточность; эндотелиальная дисфункция; инсульт; транзиторная ишемическая атака (TIAs); обструктивный тромбоангинит; стабильная или нестабильная стенокардия; спазмы коронарных артерий или спазмы периферических артерий; вариант стенокардии; Стенокардия Принцметала; гипертрофия сердца; преэклампсия; тромбогенные нарушения; ишемически-реперфузионное повреждение; ишемия-реперфузия, связанная с трансплантацией органов; ишемия-реперфузия, связанная с трансплантацией легкого, легочной трансплантацией, трансплантацией сердца, отторжением венозного трансплантата; консервированный кровезамещающий раствор у травматологических больных;

заболевания периферических сосудов; заболевания периферических артерий; окклюзионной болезни периферических артерий; гипертонии; синдрома или феномена Рейно (первичного и вторичного); болезни Рейно; критической ишемии конечностей; периферической эмболии; перемежающейся хромоты; вазоокклюзионных кризов; мышечной дистрофии, мышечной дистрофии Дюшенна, мышечной дистрофии Беккера; нарушений микроциркуляции; контроля сосудистой утечки или проницаемости; стеноза поясничного отдела позвоночника; окклюзионного тромботического васкулита; тромботического васкулита; периферические перфузионные

нарушения; артериального и венозного тромбоза; микроальбуминурии; периферических и вегетативных невропатий; нейропатической боли при диабете; диабетических микроангиопатий; вазоокклюзионного заболевания печени; вазоокклюзионного криза при серповидноклеточной анемии; гипертонического криза;

отеков; почечный отек из-за сердечной недостаточности;

болезни Альцгеймера; болезни Паркинсона; сосудистых деменций; сосудистых когнитивных нарушений; спазма сосудов головного мозга; врожденного миастенического синдрома; субарахноидального кровоизлияния; травматического повреждения мозга; улучшение восприятия, способности к концентрации, способности к обучению или производительности памяти после когнитивных нарушений, таких как те, которые возникают при легких когнитивных нарушениях, возрастных нарушениях обучения и памяти, возрастной потере памяти, сосудистой деменции, травме головы, инсульте, постинсультной деменции, посттравматической травме головы, общих нарушениях концентрации и нарушении концентрации у детей с проблемами в обучении и памяти; деменции с тельцами Леви; деменции с дегенерацией лобной доли, включая синдром Пика; прогрессирующего ядерного паралича; деменции с кортикобазальной дегенерацией; бокового амиотрофического склероза (БАС); болезни Хантингтона; демиелинизации; рассеянного склероза; таламической дегенерации; деменция Крейтцфельдта-Якоба; ВИЧ-деменция; шизофрении с деменцией или корсаковским психозом; множественной системной атрофии и других форм паркинсонизма-плюс; двигательных нарушений; нейропротекции; тревоге, напряжении и депрессии или посттравматического стрессового расстройства (ПТСР); биполярного расстройства; шизофрении; связанной с ЦНС сексуальной дисфункции и нарушения сна; патологические расстройства пищевого поведения и употребление деликатесов и лекарств, вызывающих привыкание; контроля церебральной перфузии; мигрени; профилактики и контроля последствий инфаркта головного мозга (апоплексия головного мозга); профилактики и контроля последствий инсульта, ишемии головного мозга и травмы головы; невропатий, связанных с заболеванием ЦНС; нейропатической боли, связанной с РС;

вызванной химиотерапией невропатической боли; невропатической боли, связанной с опоясывающим лишаем; невропатическая боль, связанная с операцией на позвоночнике;

шока; кардиогенного шока; сепсиса; септического шока; анафилактического шока; аневризмы; контроля активации лейкоцитов; ингибирования или модуляции агрегации тромбоцитов; синдрома полиорганной дисфункции (MODS); полиорганной недостаточности (MOF);

легочных/респираторных заболеваний: легочная гипертензия (PH); легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и связанное с ней ремоделирование легочных сосудов; ремоделирования сосудов в виде локализованного тромбоза и гипертрофии правого отдела сердца; легочной гипертензии; первичная легочной гипертензии; вторичной легочной гипертензии; наследственной легочной гипертензии; спорадической легочной гипертензии; прекапиллярной легочной гипертензии; идиопатической легочной гипертензии; других форм PH; PH, связанная с заболеванием левого желудочка, ВИЧ, SCD, тромбозом (СТЕРН), саркоидозом, ХОБЛ, легочным фиброзом, острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS), острым повреждением легких, дефицитом альфа-1-антитрипсина (AATD), эмфиземой легких, вызванной курением эмфиземой и муковисцидозом (MB); тромботической легочной артериопатии; плексогенной легочной артериопатии; муковисцидоза; бронхоконстрикции или легочной бронхоконстрикции; острого респираторного синдрома; фиброза легких, пересадки легких; астматических заболеваний;

легочная гипертензия, связанная с или в связи с: дисфункцией левого желудочка, гипоксемией, гипертензией I, II, III, IV групп ВОЗ, заболеванием митрального клапана, констриктивным перикардитом, аортальным стенозом, кардиомиопатией, фиброзом средостения, фиброзом легких, аномальным дренажом легочных вен, веноокклюзивным заболеванием легких, легочным васкулитом, коллагеновыми сосудистыми заболеваниями, врожденными пороками сердца, легочной венозной гипертензией, интерстициальным заболеванием легких, нарушением дыхания во сне, апноэ во сне, нарушениями альвеолярной гиповентиляции, хроническим воздействием большой высоты,

неонатальным заболеванием легких, альвеолярно-капиллярной дисплазией, серповидно-клеточной анемией, другими нарушениями коагуляции, хронической тромбоэмболии, эмболии легочной артерии; эмболии легочной артерии, вызванной опухолью, паразитами или посторонними материалами; заболевания соединительной ткани, волчанка, шистозомиаз, саркоидоз, хроническое обструктивное заболевание легких, астма, эмфизема, хронический бронхит, легочный капиллярный гемангиоматоз; гистиоцитоз Х, лимфангиоматоз, компрессия легочных сосудов; компрессия легочных сосудов в связи с лимфаденопатией, опухолью или фиброзирующим медиастинитом;

атеросклеротического заболевания или состояния: атеросклероз; атеросклероз, связанный с повреждением эндотелия, адгезией и агрегацией тромбоцитов и моноцитов, пролиферацией или миграцией гладких мышц; рестеноз; рестеноз, развившийся после лечения тромболизиса, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), трансплантации сердца, операций шунтирования или воспалительных процессов;

микро- и макрососудистые повреждения (васкулит); повышенные уровни фибриногена и низкой плотности DLD; повышенная концентрация ингибитора активатора плазминогена 1 (РА-1);

метаболического синдрома; заболеваний обмена веществ или заболеваний, связанных с метаболическим синдромом: ожирение; избыточный подкожный жир; избыточное ожирение; сахарный диабет; высокое кровяное давление; нарушения, связанные с липидным обменом, гиперлипидемия, дислипидемия, гиперхолестеринемия, пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-холестерин), умеренно повышенные уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-холестерин), гипертриглицеридемия, гиперглицеридемия, гиполипидемия, ситостеролемия, жировая дистрофия печени, алкогольная жировая дистрофия печени (АЖДП), неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), гепатит; преэклампсия; прогрессирование поликистозного заболевания почек; стеатоз печени или ненормальное накопление липидов в печени; неалкогольный стеатогепатит (НАСГ); стеатоз

сердца, почек или мышц; альфа-бета-липопротеинемия; ситостеролемиа; ксантоматоз; танжерская болезнь; гипераммонемия и родственные заболевания; печеночная энцефалопатия; другие токсические энцефалопатии; синдром Рейе;

сексуальные, гинекологические и урологические нарушения состояния: эректильная дисфункция; импотенция; преждевременная эякуляция; женская сексуальная дисфункция; дисфункция женского сексуального возбуждения; гипоактивное расстройство полового возбуждения; вагинальная атрофия; диспанеурия; атрофический вагинит; доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), гипертрофия предстательной железы, увеличение предстательной железы; обструкция выходного отверстия мочевого пузыря; синдром болезненного мочевого пузыря (СБМП); интерстициальный цистит (IC); гиперактивный мочевой пузырь; нейрогенный мочевой пузырь и недержание; диабетическая нефропатия; первичная и вторичная дисменорея; синдромы нижних мочевых путей (СНМП); эндометриоз; тазовые боли; доброкачественные и злокачественные заболевания органов мужской и женской мочеполовой системы;

хроническое заболевание почек; острая и хроническая почечная недостаточность; острая и хроническая почечная недостаточность; волчаночный нефрит; основные или родственные заболевания почек: гипоперфузия, интрадиализная гипотензия, обструктивная уропатия, гломерулопатии, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатические заболевания, первичные и врожденные заболевания почек, нефрит; заболевания, характеризующиеся аномально сниженным выделением креатинина и/или воды; заболевания, характеризующиеся аномально повышенными концентрациями мочевины, азота, калия и/или креатинина в крови; заболевания, характеризующиеся измененной активностью почечных ферментов, заболевания, характеризующиеся измененной активностью глутамилсинтетазы; заболевания, характеризующиеся измененной осмолярностью мочи или объемом мочи; заболевания, характеризующиеся повышенной микроальбуминурией, заболевания, характеризующиеся макроальбуминурией; заболевания,

характеризующиеся поражением клубочков и артериол, дилатацией канальцев, гиперфосфатемией и/или потребностью в диализе; осложнения почечной недостаточности; почечная недостаточность, связанная с легочной клизмой; почечная недостаточность, связанная с HF; почечная недостаточность, связанная с уремией или анемией; электролитные нарушения (гиперкалиемия, гипонатриемия); нарушения костного и углеводного обмена; острое повреждение почек;

глазные заболевания или нарушения, такие как глаукома, ретинопатия и диабетическая ретинопатия.

Термин «воспаление» относится к сложному биологическому ответу сосудистых тканей на вредные раздражители, такие как патогенные микроорганизмы, поврежденные клетки или раздражители. Классическими признаками острого воспаления являются боль, жар, покраснение, отек и потеря функции. Воспаление является защитной попыткой организма устранить вредные раздражители и начать процесс исцеления. Воспаление не является синонимом инфекции, хотя эти два понятия часто коррелируют (первое часто является следствием второго). Воспаление также может возникать при отсутствии инфекции, хотя такие виды воспаления обычно являются недостаточно адаптируемыми (например, при атеросклерозе). Воспаление представляет собой стереотипную реакцию, и, следовательно, рассматривается как механизм врожденного иммунитета, по сравнению с адаптивным иммунитетом, который является специфическим для каждого патогена. Прогрессирующее разрушение тканей при отсутствии воспаления может поставить под угрозу выживание организма. С другой стороны, хроническое воспаление может привести к целому ряду заболеваний, таких как сенная лихорадка, периодонтит, атеросклероз, ревматоидный артрит и даже рак (например, карцинома желчного пузыря). Именно по этой причине, воспаление, как правило, строго регулируется организмом. Воспаление можно классифицировать как острое или хроническое. «Острое воспаление» является первоначально реакцией организма на вредные раздражители и достигается за счет увеличения движения плазмы и лейкоцитов (особенно гранулоцитов) из крови в поврежденные ткани. Каскад биохимических событий

распространяется и созревает воспалительная реакция с участием локальной сосудистой системы, иммунной системы, а также различных клеток в пораженной ткани. Длительное воспаление, известное как «хроническое воспаление», приводит к прогрессирующему сдвигу в типе клеток, присутствующих в участке воспаления, и характеризуется одновременным разрушением и заживлением ткани в результате воспалительного процесса.

В другом варианте осуществления, полиморфы и фармацевтически приемлемые соли соединения I, описанные здесь, являются, следовательно, полезными для профилактики и/или лечения следующих типов сердечных, легочных, периферических, печеночных, почечных состояний или заболеваний, состояний или заболеваний пищеварительной системы или центральной нервной системы, которые могут включать воспаление или воспалительные процессы:

воспаление сердечной мышцы (миокардит); хронический миокардит; острый миокардит; вирусный миокардит;

васкулит; панкреатит; перитонит; ревматоидные заболевания;

воспалительное заболевание почек; иммунологические заболевания почек: отторжение трансплантата почки, болезнь почек, вызванная иммунным комплексом, нефропатия, вызванная токсинами, нефропатия, вызванная контрастным веществом; диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, почечные кисты, нефросклероз, гипертонический нефросклероз и нефротический синдром;

хронические интерстициальные воспаления. воспалительные заболевания кишечника (IBD), болезнь Крона, язвенный колит (UC);

воспалительные заболевания кожи;

воспалительные заболевания глаз, блефарит, синдром сухого глаза и синдром Шегрена; фиброз глаз.

Термин «заживление раны» относится к сложному процессу, когда кожа (или другой орган или ткань) восстанавливается после повреждений. Например, в неповрежденной коже эпидермис (поверхностный слой) и дерма (внутренний или более глубокий слой) существуют в устойчивом равновесии, образуя защитный барьер против воздействия внешней среды. Как только защитный

барьер разрушен, нормальный (физиологический) процесс заживления раны немедленно приводится в движение. Классическая модель заживления ран делится на три или четыре последовательные, но частично совпадающие фазы: (1) гемостаз (не считается фазой некоторыми авторами), (2) воспаление, (3) пролиферация и (4) ремоделирование. При повреждении кожи происходит ряд сложных биохимических событий в тщательно организованном каскаде для восстановления повреждений. В течение первых нескольких минут после повреждения тромбоциты прикрепляются к месту повреждения, активизируются и агрегируют (объединяются), после чего активируется каскад коагуляции, который образует сгусток агрегированных тромбоцитов в сетке из сшитого белка фибрина. Этот сгусток останавливает активное кровотечение («гемостаз»). Во время фазы воспаления бактерии и клеточный дебрис фагоцитируются и удаляются из раны лейкоцитами. В рану выделяются тромбоцитарные факторы роста (хранящиеся в альфа-гранулах тромбоцитов), что вызывает перемещение и деление клеток во время пролиферативной фазы. Фаза пролиферации характеризуется ангиогенезом, отложением коллагена, образованием грануляционной ткани, эпителизацией и сокращением раны. При «ангиогенезе» эндотелиальные клетки сосудов образуют новые кровеносные сосуды. При «фиброплазии» и формировании грануляционной ткани фибробласты растут и образуют новый временный внеклеточный матрикс (ЕСМ), выделяя коллаген и фибронектин. Одновременно происходит «реэпителизация» эпидермиса, при которой эпителиальные клетки пролиферируют и «ползают» по ложу раны, обеспечивая закрытие для новой ткани. Во время сокращения раны миофибробласты уменьшают размер раны, захватывая края раны и сжимаясь, используя механизм, который похож на механизм в гладкомышечных клетках. Когда роли клеток близки к завершению, ненужные клетки подвергаются апоптозу. Во время созревания и ремоделирования коллаген ремоделируется и выравнивается по линиям растяжения, а клетки, которые больше не нужны, удаляются путем апоптоза. Однако этот процесс не только сложен, но и нестойкий, и подвержен прерыванию или срыву, приводящему к образованию незаживающих хронических ран (один

пример включает диабетические раны или язвы, и, в частности, язвы при диабетической стопе). Факторами, способствующими незаживающим хроническим ранам, являются диабет, венозные или артериальные заболевания, инфекция и метаболические нарушения в пожилом возрасте.

Термины «срастание перелома» или «заживление перелома» относятся к пролиферативному физиологическому процессу, при котором организм способствует восстановлению перелома кости. В процессе заживления переломов несколько этапов восстановления способствуют пролиферации и защите областей, окружающих переломы и нарушения. Длительность процесса зависит от степени повреждения, и для компенсации большинства переломов верхней части тела даются обычные запасы в две-три недели; где-то больше четырех недель даются для травмы нижней части тела. Процесс заживления в основном определяется «надкостницей» (соединительнотканная оболочка, покрывающая кость). Надкостница является одним из источников клеток-предшественников, которые развиваются в «хондробласты» и остеобласты, которые необходимы для заживления кости. Костный мозг (при его наличии), эндост, мелкие кровеносные сосуды и фибробласты являются другими источниками клеток-предшественников.

В другом варианте осуществления, полиморфы и фармацевтически приемлемые соли соединения I, описанные здесь, являются, соответственно, полезными при лечении следующих типов заболеваний, нарушений или состояний, при которых желательна стимуляция процессов заживления ран или костей:

заживления ран или язв у диабетиков; улучшения микрососудистой перфузии; улучшения микрососудистой перфузии после травмы или для противодействия воспалительной реакции в периоперационном уходе; анальные трещины; диабетические язвы; язвы при диабетической стопе); срастания перелома; остеокластической резорбции и ремоделировании кости; и формирования новой кости.

Термин «соединительная ткань» (СТ) относится к виду ткани живого организма, которая поддерживает, соединяет или разделяет различные типы тканей и органов тела. Она является одной из

четырёх основных классов тканей животных, другие представляют собой эпителиальные, мышечные и нервные ткани. Соединительная ткань встречается повсеместно, в том числе в центральной нервной системе. Она расположена между другими тканями. Вся СТ состоит из трёх основных компонентов – измельченных веществ, волокон и клеток – и все эти компоненты погружены в жидкости организма.

Термин "нарушение или состояние соединительной ткани" относится к любому состоянию, которое включает аномалии в соединительной ткани в одной или нескольких частях тела. Некоторые нарушения характеризуются чрезмерной активностью иммунной системы с последующим воспалением и системным повреждением тканей, обычно с заменой нормальной ткани (например, нормальной ткани определенного органа) соединительной тканью. Другие нарушения включают в себя биохимические нарушения или структурные дефекты самой соединительной ткани. Некоторые из этих нарушений являются наследственными, а некоторые неизвестной этиологии.

Когда заболевания соединительной ткани имеют аутоиммунное происхождение, они классифицируются как «ревматические заболевания», «аутоиммунные ревматические заболевания» или «аутоиммунные коллагеновые-сосудистые заболевания».

При «аутоиммунном нарушении» антитела или другие клетки, продуцируемые организмом, атакуют собственные ткани организма. Многие аутоиммунные нарушения влияют на соединительную ткань в различных органах. При аутоиммунных нарушениях воспаление и иммунный ответ могут привести к повреждению соединительной ткани вокруг суставов, а также в других тканях, включая жизненно важные органы, такие как почки или органы желудочно-кишечного тракта. Может быть затронут мешок, который окружает сердце (перикард), мембрана, которая покрывает легкие (плевра), средостение (неопределенная группа структур в грудной клетке, окруженная рыхлой соединительной тканью, содержащая сердце, магистральные сосуды сердца, пищевод, трахею, френальный нерв, сердечный нерв, грудной проток, тимус и лимфатические узлы центральной грудной клетки) и даже мозг.

Термин «фиброз», как используется в настоящем описании, относится к накоплению соединительной ткани или фиброзная ткань (рубцовой ткани, коллагена) в определенном органе или части тела. Если фиброз возникает из одной клеточной линии, это называется «фиброма». Фиброз возникает, когда организм пытается восстановить и заменить поврежденные клетки, и, таким образом, может быть реактивным, доброкачественным или патологическим состоянием. Физиологический фиброз похож на процесс рубцевания. Патологическое состояние развивается, когда рассматриваемая ткань неоднократно и постоянно повреждается. Одиночный эпизод повреждения, даже тяжелый, обычно не вызывает фиброза. Если повреждение повторяется или продолжается (например, при хроническом гепатите), организм пытается восстановить повреждение, но вместо этого это приводит к чрезмерному накоплению рубцовой ткани. Рубцовая ткань начинает заменять обычную ткань органа, которая выполняет определенные функции, которые рубцовая ткань не в состоянии выполнять; это также может влиять на кровоток и ограничивать кровоснабжение других клеток. В результате эти другие функциональные клетки начинают умирать, и образуется больше рубцовой ткани. Когда это происходит в печени, повышается кровяное давление в вене, которая переносит кровь из кишечника в печень (воротная вена), вызывая состояние, известное как «портальная гипертензия».

Термин «склероз» относится к уплотнению или затвердеванию ткани или структуры или органа, которые обычно бывают упругими, обычно путем замены ткани, специфичной для нормального органа, соединительной тканью.

Существует много типов фиброзов или фиброзных заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, легочный фиброз (идиопатический легочный фиброз, муковисцидоз), фиброз печени (или «цирроз»), эндомиокардиальный фиброз, застарелый инфаркт миокарда, фиброз предсердий, медиастинальный фиброз, миелофиброз (затрагивающая костный мозг), ретроперитонеальный фиброз, прогрессирующий массивный фиброз (затрагивающий легкие), нефрогенный фиброз (затрагивающий кожу), болезнь Крона, артрофиброз, болезнь Пейрони (затрагивающая половой член),

контрактура Дюпюитрена (затрагивающая руки и пальцы), некоторые формы адгезивного капсулита (затрагивающие плечи).

Существует много типов склерозов или «склеротических заболеваний», включая, но не ограничиваясь ими, боковой амиотрофический склероз (БАС); атеросклероз; фокально-сегментарный гломерулосклероз и нефротический синдром; склероз гиппокампа (затрагивающий мозг); склеротический лихен (заболевание, при котором уплотняется соединительная ткань влагалища и полового члена); склероз печени (цирроз печени); рассеянный склероз или очаговый склероз (заболевания, влияющие на координацию); остеосклероз (заболевание, при котором плотность кости значительно снижается); отосклероз (болезнь, поражающая уши); туберозный склероз (редкое генетическое заболевание, поражающее несколько систем); первичный склерозирующий холангит (уплотнение желчного протока); первичный латеральный склероз (прогрессирующая мышечная слабость в произвольных мышцах); и келоиды.

Термин «склеродермия» или «системный склероз» или «прогрессирующая системная склеродермия» относится к состоянию, которое включает рубцевание суставов, кожи и внутренних органов, а также аномалии кровеносных сосудов. Системный склероз может иногда встречаться в ограниченных формах, например, иногда затрагивая только кожу или, главным образом, только определенные участки кожи, или как синдром CREST (где задействованы периферические участки кожи, а не туловище). Обычным начальным симптомом системного склероза является припухлость, затем утолщение и уплотнение кожи на конце пальцев. «Феномен Рейно», при котором пальцы внезапно и временно становятся очень бледными и ощущается покалывание, или онемевшими, болезненными, или и то, и другое.

Термин «полимиозит» относится к воспалению мышц. Термин «дерматомиозит» относится к воспалению мышц, которое сопровождается воспалением кожи. Термин «полихондрит» относится к воспалению хряща.

Термин «эозинофильный фасциит» относится к редкому заболеванию, при котором высвобождаются эозинофильные иммунные

клетки, что приводит к воспалению и отвердению «фасций», которые представляют собой слой упругой волокнистой ткани под кожей, сверху и между мышцами. Фасции становятся болезненно воспаленными и опухшими и постепенно затвердевают в руках и ногах. По мере того, как кожа рук и ног постепенно затвердевает, двигаться становится труднее. В конце концов, они остаются в необычных положениях. Иногда, если поражены руки, у человека может развиться синдром запястного канала.

В другом варианте осуществления, конкретные заболевания нарушений, которые можно лечить и/или предупреждать путем введения полиморфов и фармацевтически приемлемых солей соединения I, описанных здесь, включают, но не ограничиваются ими, следующий тип заболеваний, включающих воспаление, аутоиммунитет или фиброз (то есть фиброзные заболевания):

заболеваний мочеполовой системы и почек: диабетическая нефропатия; почечный фиброз и почечная недостаточность в результате хронических заболеваний почек или хронической почечной недостаточности; почечный фиброз и почечная недостаточность из-за накопления/отложения и повреждения тканей; склероз почек; прогрессирующий склероз; гломерулонефрит; фокально-сегментарный гломерулосклероз; нефротический синдром; гипертрофия простаты; фиброз почек; интерстициальный почечный фиброз;

нарушения дыхательной системы: легочный фиброз; идиопатический легочный фиброз; муковисцидоз; прогрессирующий массивный фиброз; прогрессирующий массивный фиброз, который поражает легкие);

нарушений, влияющих на сердце: эндомиокардиальный фиброз; застарелый инфаркт миокард; фиброз предсердий; интерстициальный фиброз сердца; ремоделирование сердца и фиброз; гипертрофия сердца;

заболеваний печени и связанных с ней органов: склероз или цирроз печени; цирроз печени, связанный с хроническим заболеванием печени; фиброз печени; активация звездчатых клеток печени; NASH; волокнистость коллагена печени и общее накопление коллагена; заболевание печени некротовоспалительного и/или

иммунологического происхождения; билиарный первичный цирроз печени; первичный склерозирующий холангит; других холестатических заболеваний печени: связанных с гранулематозными заболеваниями печени, злокачественными новообразованиями печени, внутрипеченочным холестазом беременных, гепатитом, сепсисом, лекарственными средствами или токсинами, болезнью «трансплантат против хозяина», пересадкой печени, холедохолитиазом, опухолью желчных протоков, раком поджелудочной железы, синдромом Мирицци, холангиопатией или паразиты СПИД; шистосомоз; гепатоцеллюлярная карцинома;

заболеваний или нарушений пищеварительного тракта: болезнь Крона; Язвенный колит; склероз желудочно-кишечного тракта; ахалазия;

заболеваний кожи или глаз: нефрогенный фиброз; пролиферативная витроретинопатия; диабетическая ретинопатия; фиброз глаза;

фиброзные местные или кожные нарушения или состояния; дермальный фиброз; склеродермия, фиброз кожи; очаговая склеродермия; гипертрофические рубцы; невус; келоиды; саркоиды; гранулемы;

заболеваний, поражающих нервную систему: боковой амиотрофический склероз (БАС); склероз гиппокампа, рассеянный склероз (РС); очаговый склероз; первичный латеральный склероз;

заболевания костей; остеосклероз;

отосклероза; других заболеваний или нарушений слуха; нарушение слуха, частичная или полная потеря слуха; частичная или полная глухота; шум в ушах; вызванная шумом потеря слуха;

других заболеваний, включающих аутоиммунное заболевание, воспаление или фиброз: склеродермия; локализованной склеродермии или ограниченной склеродермии; медиастинального фиброза; фиброзного медиастинита; миелофиброза; ретроперитонеального фиброза; артрофиброза; болезни Пейрони; контрактуры Дюпюитрена; склеротического лихена; некоторых форм адгезивного капсулита; атеросклероза; туберозный склероз; системного склероза; полимиозита; дерматомиозита; полихондрита; эозинофильного фасциита; системной красной волчанки или красной волчанки;

фиброза костного мозга, миелофиброза или остеомиелофиброза; саркоидоза; фибромиомы матки; эндометриоза.

В другом варианте осуществления, конкретные заболевания нарушений, которые можно лечить и/или предупреждать путем введения полиморфов или фармацевтически приемлемых солей соединения I, описанных здесь, включают, но не ограничиваются ими: определенные типы рака; серповидно-клеточные заболевания; серповидноклеточной анемии; метастазирования рака; остеопороза; гастропареза; функциональной диспепсии; осложнений диабета; алопеции или выпадения волос; заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией; неврологических нарушений, связанных с уменьшением продуцирования оксида азота; аргининосукцинатной ацидурии; нервно-мышечных заболеваний; мышечной дистрофии Дюшенна (МДД); мышечной дистрофии Беккера (BMD); тазово-плечевая мышечная дистрофия; дистальной миопатии; миотонической дистрофии типа I и типа II; лице-лопаточно-перонеальной мышечной дистрофии; аутосомная и X-сцепленная мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса; окулофарингеальной мышечной дистрофии; бокового амиотрофического склероза; и спинальной мышечной атрофии (СМА).

В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к способу лечения заболевания, состояния здоровья или нарушения у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества полиморфа или фармацевтически приемлемой соли соединения I, описанного в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в лечении, где заболевание, состояние здоровья или нарушение выбрано из одного из заболеваний, перечисленных выше.

В другом варианте осуществления, твердые формы по изобретению могут быть доставлены в форме имплантированных устройств, таких как стенты. Стент представляет собой сетчатую «трубку», вставленную в естественный проход/канал в организме для предотвращения или противодействия вызванному заболеванием локализованному сужению потока. Термин может также относиться к трубке, используемой для временного удержания такого естественного канала открытым, для обеспечить доступ для операции.

Стент с элюирующим лекарственным покрытием (DES)

представляет собой периферический или коронарный стент (каркас), помещенный в суженные, пораженные периферические или коронарные артерии, который медленно высвобождает лекарственное средство для блокирования пролиферации клеток, обычно пролиферации клеток гладких мышц. Это предотвращает фиброз, который вместе со сгустками (тромбами) может блокировать стентированную артерию, процесс, называемый рестенозом. Стент обычно помещается в периферическую или коронарную артерию интервенционным кардиологом или интервенционным радиологом во время процедуры ангиопластики. Лекарственные средства, обычно используемые в DES для блокирования пролиферации клеток, включают аналоги паклитаксела или рапамицина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, полиморф или фармацевтически приемлемая соль соединения I по изобретению, или его фармацевтическая композиция, может быть доставлен посредством стента с элюирующим лекарственным покрытием, покрытого твердой формой или фармацевтической композицией. Стент с элюирующим лекарственным покрытием, покрытый твердой формой соединения I по изобретению (или фармацевтической композицией), может быть полезен для предотвращения рестеноза и тромбоза в стенте во время чрескожных коронарных вмешательств. Стент с лекарственным покрытием, покрытый твердой формой соединения I по изобретению (или фармацевтической композицией), может быть способен предотвращать гладкую клеточную пролиферацию, а также способствовать реваскуляризации и регенерации эндотелиальной ткани артерии, в которую вставлен стент.

Альтернативой чрескожному коронарному вмешательству для лечения трудноизлечимой стенокардии, вызванной окклюзионным заболеванием коронарной артерии, является процедура, называемая шунтированием коронарной артерии (CABG). CABG обеспечивает только смягчение текущего процесса, который еще более осложняется быстрым развитием атеросклероза трансплантата. Трансплантат подкожной вены является наиболее часто используемым сосудистым протезом в хирургии CABG. Долгосрочный клинический успех CABG вен затруднен по трем основным причинам: ускоренный атеросклероз трансплантата, неполная эндотелиализация и тромбоз.

В некоторых вариантах осуществления, твердую форму соединения I по изобретению можно использовать для предотвращения недостаточности подкожного трансплантата во время CABG. Твердые формы по изобретению могут способствовать процессу эндотелиализации и помогают предотвратить тромбоз. В этом показании твердая форма соединения I доставляется локально в форме геля.

Термины «заболевание», «расстройство» и «состояние» могут быть использованы взаимозаменяемо в настоящем описании для обозначения sGC, cGMP и/или опосредованного NO медицинского или патологического состояния.

Как используется в настоящем описании, термины «субъект» и «пациент» используются взаимозаменяемо. Термины «субъект» и «пациент» относятся к животным (например, птицам, таким как курица, перепелка или индейка, или млекопитающим), в частности, «млекопитающим», включая неприматов (например, коров, свиней, лошадей, овец, кроликов, морских свинок, крыс, кошек, собак и мышей) и приматов (например, обезьяну, шимпанзе и человека), более конкретно, человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является животное, кроме человека, такое как сельскохозяйственные животные (например, лошади, коровы, свиньи и овцы) или домашние животные (например, собака, кошка, морская свинка или кролик). В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения одного из указанных заболеваний, состояний и нарушений у пациента, включающему введение терапевтически эффективного количества полиморфа или фармацевтически приемлемой соли соединения I субъекту, нуждающемуся в лечении. Кроме того, изобретение относится к применению полиморфа или фармацевтически приемлемой соли соединения I, при лечении одного из указанных заболеваний, состояний и нарушений у субъекта, нуждающегося в лечении. Кроме того, изобретение обеспечивает способ получения или производства лекарственного средства, полезного при лечении одного из указанных заболеваний, состояний и нарушений, включающий применение полиморфа или фармацевтически приемлемой

соли соединения I.

Термин "биологический образец", как используется в настоящем описании, относится к *in vitro* или *ex vivo* образцу и включает, но без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы, лимфатическую жидкость, глазные жидкости, жидкость стекловидного тела или другие жидкости организма, или их экстракты.

Используемые здесь термины «обработка» или «лечение» используются взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь этим, терапевтическую пользу. Терапевтическая польза включает в себя уничтожение или улучшение основного заболевания, подвергаемого лечению; оно также включает в себя устранение или улучшение одного или нескольких симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще может быть поражен основным заболеванием.

Как используется в настоящем описании, термины "лечить", "обработка" и "лечение" относятся к снижению или облегчению прогрессирования, тяжести и/или продолжительности sGC, cGMP и/или NO опосредованного состояния или улучшению состояния одного или более симптомов (предпочтительно одного или нескольких различных симптомов) указанного состояния (т.е. «ведение» состояния без «лечения») в результате проведения одной или более терапий (например, один или несколько терапевтических средств, таких как полиморф или фармацевтически приемлемая соль соединения I или его композиции по изобретению). В конкретных вариантах осуществления термины "лечить", "обработка" и "лечение" относятся к улучшению по меньшей мере одного измеримого физического параметра sGC, cGMP и/или NO опосредованного состояния. В других вариантах осуществления термины "лечить", "обработка" и "лечение" относятся к ингибированию прогрессирования sGC, cGMP и/или NO опосредованного состояния, либо физически, например, путем

стабилизации заметных симптомов или физиологически, например, путем стабилизации физического параметра, или обоих.

Термин «предотвращение», как используется в настоящем описании, относится к введению лекарственного средства заранее в целях профилактики или предотвращения проявления одного или нескольких симптомов заболевания или нарушения. Специалисту в области медицины известно, что термин "предотвращение" не является абсолютным в перспективе. В области медицины это следует понимать как относящееся к профилактическому введению лекарственного средства для снижения по существу вероятности или серьезности состояния, или симптома состояния в контексте данного изобретения. В Настольном справочнике врача, в стандартном медицинском контексте термин "предотвращение" используют неоднократно. Как используется в настоящем описании, термины "предотвращать", "предотвращение" и "предупреждение" в отношении нарушения или заболевания относятся к предотвращению причин, эффектов, симптомов или прогрессирования заболевания или нарушения перед полным проявлением заболевания или нарушения.

В одном варианте осуществления, В одном варианте осуществления, способы по изобретению являются профилактической или «упреждающей» мерой для пациента, в частности, человека, имеющего предрасположенность (например, генетическую предрасположенность) к развитию заболевания, нарушения или симптома, связанных с sGC, cGMP и/или NO.

В других вариантах осуществления, способы по изобретению являются профилактической или «упреждающей» мерой для пациента, в частности, человека, страдающего заболеванием, нарушением или состоянием, что подвергает его риску развития заболевания, нарушения или симптома, связанных с sGC, cGMP или NO.

Твердые формы и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать отдельно или в комбинированной терапии для лечения или профилактики заболевания или нарушения, опосредованного, регулируемого или находящегося под влиянием sGC, cGMP и/или NO.

Твердые формы и композиции, описанные в настоящем документе, также являются полезными в ветеринарии для лечения

домашних животных, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая, но без ограничения, собак, кошек, мышей, крыс, хомяков, песчанок, морских свинок, кроликов, лошадей, свиней и крупный рогатый скот.

В других вариантах осуществления, изобретение относится к способу стимуляции активности sGC в биологическом образце, включающему контактирование указанного биологического образца с твердой формой или композицией по изобретению. Использование стимулятора sGC в биологическом образце является полезным для множества целей, известных специалисту в данной области. Примеры таких целей включают, но без ограничения, биологические анализы и хранение биологических образцов.

Комбинированные терапии

Твердые формы и фармацевтические композиции, описанные в настоящем описании, могут быть использованы в комбинированной терапии с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Для комбинированного лечения с более чем одним активным средством, когда активные средства находятся в отдельных дозированных формах, активные агенты можно вводить по отдельности или в сочетании. Кроме того, введение одного элемента может быть осуществлено до, одновременно с или после введения другого средства.

При совместном введении с другими средствами, например, при совместном введении с другим лекарственным средством, «эффективное количество» второго средства будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозы известны для одобренных средств и могут быть скорректированы специалистом в данной области в зависимости от состояния субъекта, типа состояния(ий), которое подвергается лечению, и количеством описанного и используемого в настоящем изобретении соединения. В тех случаях, когда сумма явно не указана, должна приниматься эффективная сумма. Например, твердые формы, описанные в настоящем описании, могут быть введены субъекту в диапазоне доз примерно от 0,01 примерно до 10000 мг/кг массы тела/день, примерно от 0,01 примерно до 5000 мг/кг массы тела/день, примерно от 0,01 примерно до 3000 мг/кг массы тела/день,

примерно от 0,01 примерно до 1000 мг/кг массы тела/день, примерно от 0,01 примерно до 500 мг/кг массы тела/день, примерно от 0,01 примерно до 300 мг/кг массы тела/день, примерно от 0,01 примерно до 100 мг/кг массы тела/день.

При использовании "комбинированной терапии", эффективное количество может быть достигнуто с использованием первого количества полиморфа или фармацевтически приемлемой соли соединения I и второго количества дополнительного подходящего терапевтического средства.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, полиморф или фармацевтически приемлемую соль соединения I и дополнительное терапевтическое средство вводят в эффективном количестве (т.е. каждое в количестве, которое будет терапевтически эффективным, если вводить отдельно). В другом варианте осуществления, полиморф или фармацевтически приемлемую соль соединения I и дополнительное терапевтическое средство вводят в количестве, которое само по себе не обеспечивает терапевтический эффект (субтерапевтическая доза). В еще одном варианте осуществления полиморф или фармацевтически приемлемую соль соединения I можно вводить в эффективном количестве, в то время как дополнительное терапевтическое средство вводят в субтерапевтической дозе. В еще одном варианте осуществления, полиморф или фармацевтически приемлемую соль соединения I может быть введено в субтерапевтической дозе, в то время как дополнительное терапевтическое средство, например, подходящее противораковое терапевтическое средство, вводят в эффективном количестве.

Как используется в настоящем описании, термины "в сочетании" или "совместное введение" могут использоваться взаимозаменяемо, указывая на использование более чем одного вида терапии (например, одно или более профилактических и/или терапевтических средств). Использование терминов не ограничивает порядок, в котором терапии (например, профилактическими и/или терапевтическими средствами) вводятся субъекту.

Совместное введение включает введение первого и второго

количества соединений по существу одновременно, например, в одной фармацевтической композиции, например, в капсуле или таблетке, имеющей фиксированное соотношение первого и второго количества, или в нескольких отдельных капсулах или таблетках для каждого. Кроме того, такое совместное введение также включает применение каждого соединения последовательно в любом порядке. При совместном введении предусмотрено раздельное введение первого количества полиморфа или фармацевтически приемлемой соли соединения I, и второго количества дополнительного терапевтического средства, соединения вводят достаточно близко по времени, чтобы иметь желаемый терапевтический эффект. Например, промежуток времени между каждым введением для получения желаемого терапевтического эффекта может варьировать от нескольких минут до часа и может быть определен с учетом свойств каждого из соединений, таких как активность, растворимость, биодоступность, период полураспада в плазме и кинетический профиль. Например, полиморф или фармацевтически приемлемую соль соединения I, и второе терапевтическое средство можно вводить в любом порядке в течение примерно 24 часов друг от друга, в течение примерно 16 часов друг от друга, в течение примерно 8 часов друг от друга, в течение примерно 4 часов друг от друга, в течение примерно 1 часа друг от друга или в течение примерно 30 минут друг от друга.

Более конкретно, первая терапия (например, профилактическое или терапевтическое количество полиморфа или фармацевтически приемлемой соли соединения I, описанного в настоящем описании) может быть введена до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель раньше), одновременно с или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель после) введения второй терапии (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое

как противораковое средство) субъекту.

Примеры других терапевтических средств, которые могут быть объединены с полиморфом или фармацевтически приемлемой солью соединения I, или вводиться отдельно, или в одной и той же фармацевтической композиции включают, но не ограничиваются ими:

- (1) эндотелия рилизинг-фактор (EDRF);
- (2) NO доноры, такие как нитрозотиолы, нитриты, сиднонимин, NONOат, N-нитрозоамин, N-гидроксил нитрозамины, нитрозимин, нитротирозин, диазетин диоксид, оксатриазол 5-имин, оксим, гидроксилламин, N-гидроксигуанидин, гидроксимочевина или фуроксан. Некоторые примеры этих типов соединений включают: глицерилтринитрат (также известный как GTN, нитроглицерин, нитроглицерин и тринитроглицерин), нитратный сложный эфир глицерина; нитропруссид натрия (SNP), в котором молекула оксида азота координирована с металлическим железом, формируя площадь бипирамидального комплекса; 3-морфолиносиднонимин (SIN-1), цвиттерионное соединение, полученное сочетанием морфолина и сиднонимина, S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP), N-ацетилованное производное аминокислоты с нитрозотиоловой функциональной группой; диэтилентриамин/NO (DETA/NO), соединение оксида азота, ковалентно связанное с диэтилентриамином; и NCX4016, м-нитроксиметил фенилового сложного эфира ацетилсалициловой кислоты. Более конкретные примеры некоторых из этих классов NO доноров, включают: классические нитровазодилататоры, такие как органические нитраты и нитриты, сложные эфиры, включая нитроглицерин, амилнитрит, изосорбид динитрат, изосорбид-5-моонитрат и никорандил; изосорбид (Dilatrate®-SR, Imdur®, Ismo®, Isordil®, Isordil®, Titradosе®, Monoket®), FK 409 (NOR-3); FR 144420 (NOR-4); 3-морфолиносиднонимин; линсидомина хлоргидрат ("SIN-1"), S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин ("SNAP"); AZD3582 (CINOD соединение свинца), NCX 4016, NCX 701, NCX 1022, HCT 1026, NCX 1015, NCX 950, NCX 1000, NCX 1020, AZD 4717, NCX 1510/NCX 1512, NCX 2216, и NCX 4040 (все доступны от NicOx S.A.), S-нитрозоглутатион (GSNO), нитропруссид натрия, V-пирро-NO, S-нитрозоглутатион

моноэтиловый эфир (GSNO-эфир), 6-(2-гидрокси-1-метил-нитрозогидразино)-N-метил-1-гексанамин (NOC-9) или диэтиламина NONOate. Доноры оксида азота как раскрыто в патенте США No 5155137, 5366997, 5405919, 5650442, 5700830, 5632981, 6290981, 5691423 5721365, 5714511, 6511911 и 5814666, Chrysse et al. (2002) J Med Chem. 45:5406-9 (такие как доноры NO 14 и 17), и Nitric Oxide Donors for Pharmaceutical and Biological Research, Eds: Peng George Wang, Tingwei Bill Cai, Naoyuki Taniguchi, Wiley, 2005;

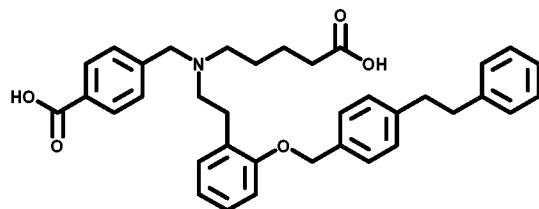
(3) другие вещества, которые повышают концентрацию cGMP, такие как протопорфирин IX, арахидоновая кислота и фенильные производные гидразина;

(4) синтазы оксида азота субстратов: например, аналоги на основе н-гидроксигуанидина, такие как N[G]-гидрокси-L-аргинин (NOHA), 1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин и PR5 (1-(3,4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин); производные L-аргинина (такие как гомо-Arg, гомо-NOHA, N-трет-бутилокси- и N-(3-метил-2-бутенил)окси-L-аргинин, канавагин, эпсилон гуанидин-капроевая кислота, агматин, гидроксилатматин и L-тирозил-L-аргинин), N-алкил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-циклопропил-N'-гидроксигуанидин и N-бутил-N'-гидроксигуанидин), N-арил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-фенил-N'-гидроксигуанидин и пара-замещенные производные, которые несут заместители -F, -Cl, -метил, -OH, соответственно); производные гуанидина, такие как 3-(трифторметил)пропилгуанидин; и другие описанные в Cali et al. (2005, Current Topics в Medicinal Chemistry 5: 721-736) и раскрытые в приведенных в данном описании ссылках;

(5) соединения, которые повышают eNOS транскрипцию: например, описанные WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064546 и WO 02/064565, и соответствующих патентных документах, таких как US2003/0008915, US2003/0022935, US2003/0022939 и US2003/0055093. Другие eNOS транскрипционные энхансеры, включая описанные в US20050101599 (например, индан-2-иламид 2,2-дифторбензо[1,3]диоксол-5-карбоновой кислоты и 4-фтор-N-(индан-2-ил)бензамид) и соединения Sanofi-Aventis AVE3085 и AVE9488 (CA

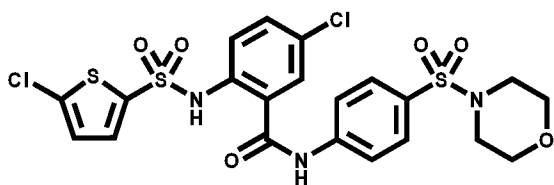
Registry NO. 916514-70-0; Schäfer et al., Journal of Thrombosis and Homeostasis 2005; Volume 3, Supplement 1: abstract number P1487);

(6) NO независимые гем-независимые sGC активаторы, включая, но не ограничиваясь ими: BAY 58-2667 (см. патентную публикацию DE19943635)



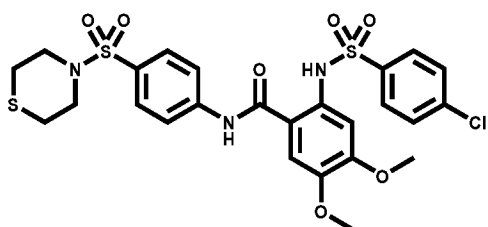
;

HMR-1766 (атацигуат натрия, см. патентную публикацию WO2000002851)



;

S 3448 (2-(4-хлорфенилсульфониламино)-4,5-диметокси-N-(4-(тиоморфолин-4-сульфонил)фенил)бензамид (см. патентную публикацию DE19830430 и WO2000002851)

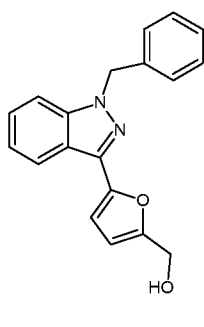


; и

HMR-1069 (Sanofi-Aventis).

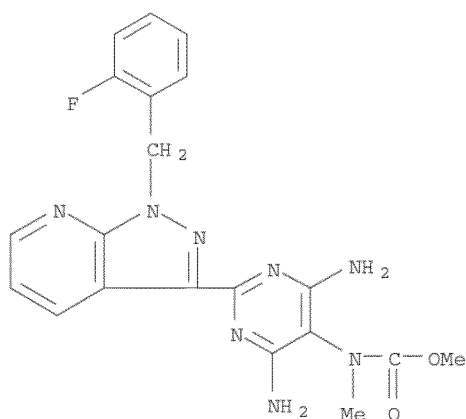
(7) Гем-зависимые sGC стимуляторы, включая, но, не ограничиваясь ими:

YC-1 (см. патентную публикацию EP667345 и DE19744026)

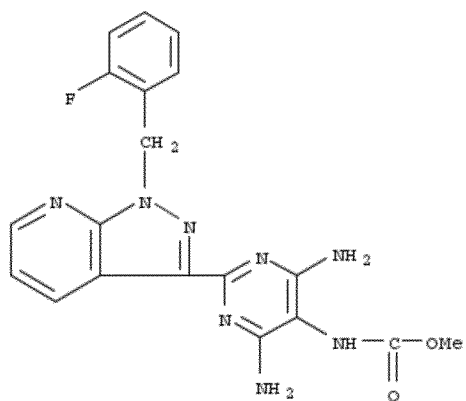


;

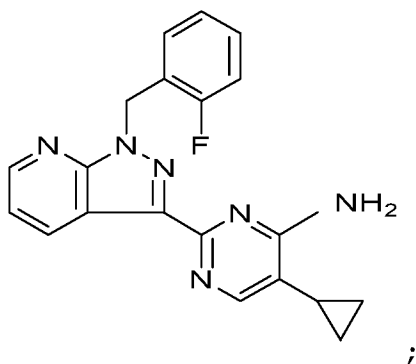
Риоцигуат (BAY 63-2521, Adempas, коммерческий продукт, описанный в DE19834044)



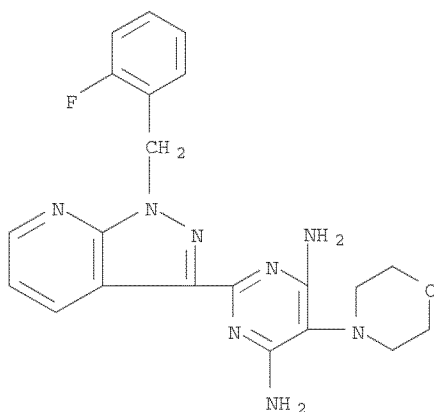
Neliciguat (BAY 60-4552, описанный в WO 2003095451)



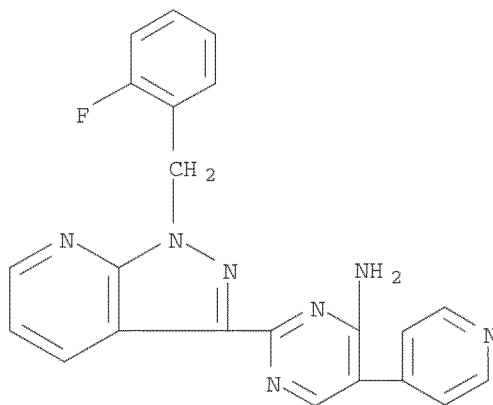
Vericiguat (BAY 1021189, клиническая копия для риоцигуат),
BAY 41-2272 (описанный в DE19834047 и DE19942809)



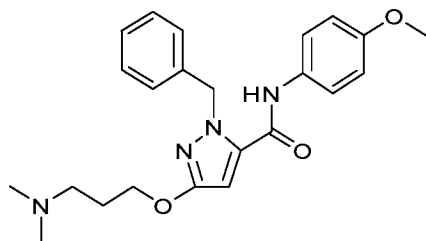
BAY 41-8543 (описанный в DE19834044)



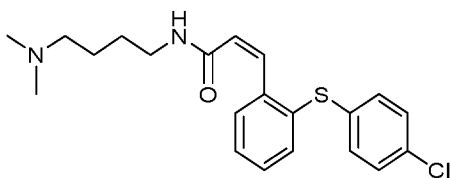
Etriciguat (описанный в WO 2003086407)



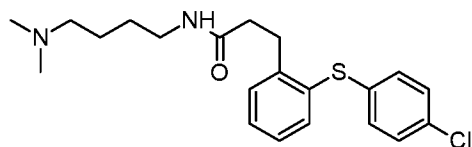
CFM-1571 (см. патентную публикацию WO2000027394)



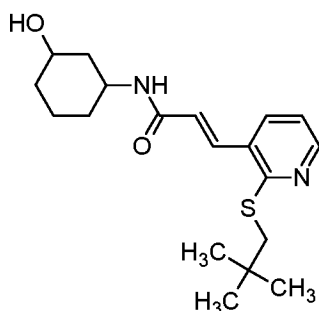
А-344905, его аналог акриламида А-350619 и аналог аминопиримидина А-778935.



A350-619;



A-344905;



A-778935;

Соединения, раскрытые в одной из публикаций: US20090209556, US8455638, US20110118282 (WO2009032249), US20100292192, US20110201621, US7947664, US8053455 (WO2009094242), US20100216764, US8507512, (WO2010099054) US20110218202 (WO2010065275), US20130012511 (WO2011119518), US20130072492 (WO2011149921), US20130210798 (WO2012058132) и другие соединения, описанные в Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663.

(8) Соединения, которые ингибируют деградацию cGMP, такие как:

ингибиторы PDE5, такие как, например, силденафил (Viagra®) и другие соответствующие средства, такие как аванафил, лоденафил, мироденафил, силденафила цитрат (Revatio®), тадалафил (Cialis® или Adcirca®), варденафил (Levitra®) и уденафил; алпростадил, и дипиридамо́л; PF-00489791

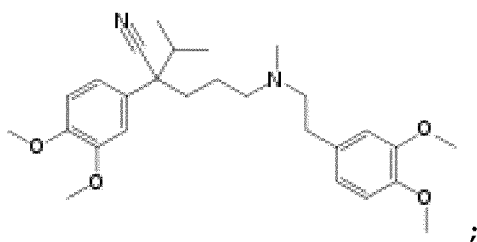
ингибиторы PDE9 такие как, например, PF-04447943;

(9) блокаторы кальциевых каналов, такие как:

дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов: амлодипин

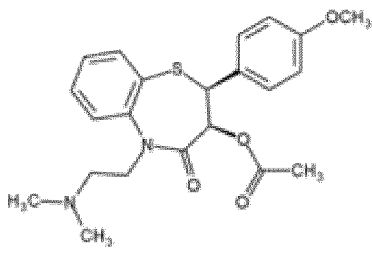
(Norvasc), аранидипин (Sapresta), азелнидипин (Calblock), барнидипин (HypoCa), бенидипин (Coniel), килнидипин (Ateles, Cinalong, Siscard), клеvidипин (Cleviprex), дилтиазем, эфонидипин (Landel), фелодипин (Plendil), лацидипин (Motens, Lacipil), лерканидипин (Zanidip), манидипин (Calslot, Madipine), никардипин (Cardene, Carden SR), нифедипин (Procardia, Адалат), нилвадипин (Nivadil), нимодипин (Nimotop), нисолдипин (Baymycard, Sular, Syscor), нитрендипин (Cardif, Nitrepin, Baylotensin), пранидипин (Acalas), исрадипин (Lomir);

фенилалкиламинные блокаторы кальциевых каналов: верапамил (Calan, Isoptin)



галлопамил (прокорум, D600);

бензотиазепины: дилтиазем (Кардизем);



неселективные ингибиторы кальциевых каналов, такие как мибефрадил, бепридил и флуспирилен, фендилин;

(10) антагонисты рецептора эндотелина (ERA): например, двойной (ET_A и ET_B) антагонист рецепторов эндотелина бозентан (продается как Tracleer®); ситаксентан, продается под названием Thelin®; амбрисентан продается как Letairis® в США; двойной/неселективный антагонист эндотелина актелион-1, который вступил в клинические испытания в 2008 году;

(11) Производные или аналоги простаглицина: например, простаглицин (простаглицин I₂), эппростенол (синтетический простаглицин, который реализуется как Flolan®); трепростинил (Remodulin®), илопрост (Ilomedin®), илопрост (продается как

Ventavis®); оральные и ингаляционные формы Remodulin®, которые находятся на стадии разработки; берапрост, оральный простаноид доступен в Японии и Южной Корее;

(12) Антигиперлипидемические средства, такие как: секвестранты желчных кислот (например, холестирамин, колестипол, колестилан и колесевелам); статины, такие как аторвастатин, симвастатин, ловастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин и правастатин; ингибиторы абсорбции холестерина, такие как эзетимиб; другие липидоснижающие средства, такие как этиловый эфир икосапент, этиловые эфиры омега-3-кислоты, редуколь; производные фибриновой кислоты, такие как клофибрат, безафибрат, клинофибрат, гемфиброзил, ронифибрат, бинифибрат, фенофират, ципрофибрат, холин фенофибрат; производные никотиновой кислоты, такие как аципимокс и ниацин; также комбинации статинов, ниацин, добавки, ингибирующие кишечную абсорбцию холестерина (эзетимиб и др.) и фибраты; антиагрегантная терапия, такая как клопидогреля бисульфат;

(13) антикоагулянты, например, следующие типы:

кумарины (антагонисты витамина К): Warfarin® (кумадин) в основном используется в США и Великобритании; Acenocoumarol® и Phenprocoumon®, в основном используются в других странах; Phenindione®;

гепарин и производные вещества, такие как: гепарин; гепарин с низкой молекулярной массой, фондапаринукс и идрапаринукс;

прямые ингибиторы тромбина, такие как: аргатробан, лепирудин, бивалирудин и дабигатран; ксимеллагатран (Exanta®), не одобренные в США;

тканевые активаторы плазминогена, используемые для растворения тромбов и разблокирования артерий, такие как алтеплейс;

(14) антитромбоцитарные препараты: например, тиенопиридины, такие как клопидогрел и тиклопидин; дипиридамол; аспирин;

(15) ингибиторы АПФ, например, следующие типы:

сульфгидрилсодержащие средства, такие как каптоприл (торговое название Capoten®), первый ингибитор АСЕ и зофеноприл;

дикарбоксилатсодержащие средства, такие как эналаприл (Vasotec/Renitec®); рамиприл (Altace/Tritace/Ramace/Ramiwin®); кинаприл (Accupril®), периндоприл (Coversyl/Aceon®); лизиноприл (Lisodur/Lopril/Novatec/Prinivil/Zestril®) и беназеприл (Lotensin®);

фосфонатсодержащие вещества, такие как фозиноприл;

Природные ингибиторы АСЕ, такие как: казокинины и лактокинины, которые являются продуктами распада казеина и сыворотки, которые встречаются в природе после приема молочных продуктов, особенно кисломолочных; лактотрипептиды Val-Pro-Pro и Ile-Pro-Pro производства пробиотика *Lactobacillus helveticus* или полученные из казеина, а также имеющие АСЕ-ингибирующие и антигипертензивные функции;

Другие ингибиторы АСЕ, такие как алацеприл, делаприл, цилазаприл, имидаприл, трандолаприл, темокаприл, моэксиприл, спираприл,

(16) дополнительная терапия кислородом;

(17) бета-блокаторы, например, следующие типы:

неселективные средства: Alprenolol®, Bucindolol®, Carteolol®, Carvedilol® (обладает дополнительной α -блокирующей активностью), Labetalol® (обладает дополнительной α -блокирующей активностью), Nadolol®, Penbutolol® (обладает внутренней симпатомиметической активностью), Pindolol® (обладает внутренней симпатомиметической активностью), Окспренолол, Ацебутолол, Соталол, Мепиндолол, Целипролол, Аротинолол, Тертатолол, Амосулалол, Нипрадилол, Propranolol® и Timolol®;

β_1 -селективные средства: Acebutolol® (обладает внутренней симпатомиметической активностью), Atenolol®, Betaxolol®, Bisoprolol®, Celiprolol®, Dobutamine hydrochloride, Irsogladine maleate, Carvedilol, Talinolol, Esmolol®, Metoprolol® и Nebivolol®;

β_2 -селективные средства: Butaxamine® (слабая активность α -адренергических агонистов);

(18) антиаритмические средства, такие как следующие типы:

тип I (блокаторы натриевых каналов): хинидин, лидокаин, фенитоин, пропафенон

тип III (блокаторы калиевых каналов): амиодарон, дофетилид, соталол

тип V: аденозин, дигоксин

(19) Диуретики, такие как: тиазидные диуретики, например, хлортиазид, хлорталидон и гидрохлоротиазид, бендрофлуметиазид, циклопентиазид, метилклотиазид, политиазид, квинетазон, ксипамид, метолазон, индапамид, циклетанин; петлевые диуретики, такие как фуросемид и торесамид; калийсберегающие диуретики, такие как амилорид, спиронолактон, канреноат калия, эплеренон и триамтерен; комбинации этих средств; другие диуретики, такие как ацетазоламид и карперитид

(20a) Вазодилататоры прямого действия, такие как гидралазин гидрохлорид, диазоксид, натрия нитропруссид, кабралазин; другие вазодилататоры, такие как изосорбид динитрат и изосорбид 5-мононитрат;

(20b) экзогенные вазодилататоры, такие как:

Adenocard®, агонист аденозина, в основном используется в качестве антиаритмического средства;

альфа-блокаторы (которые блокируют сосудосуживающий эффект адреналина): Антагонисты альфа-1-адренорецепторов, такие как празозин, индорамина, урапидил, буназозин, теразозин, доксазозин

предсердный натрийуретический пептид (ANP);

этанол;

гистамин-индукторы, которые дополняют белки C3a, C4a и C5a, работают, вызывая высвобождение гистамина из тучных клеток и базофильных гранулоцитов;

тетрагидроканнабинол (THC), основное активное химическое вещество в марихуане, которая имеет незначительные сосудорасширяющие эффекты;

папаверин, алкалоид, содержащийся в опийном маке *papaver somniferum*;

(21) Бронходилататоры: есть два основных типа

бронходилататоров, β_2 агонисты и антихолинергические средства, примеры которых приведены ниже:

β_2 агонисты: Salbutamol® или альбутерол (общее название бренда: Ventolin) и Terbutaline® являются агонистами β_2 короткого действия для быстрого облегчения симптомов ХОБЛ. Агонисты β_2 длительного действия (LABA), такие как Salmeterol® и Formoterol®;

антихолинергические средства: Ipratropium® является наиболее широко предписанным антихолинергическим лекарственным средством короткого действия. Tiotropium® является наиболее часто назначаемым антихолинергическим лекарственным средством длительного действия при ХОБЛ;

Theophylline®, бронхолитическое средство и ингибитор фосфодиэстеразы;

(22) кортикостероиды: такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон, флунизолид и гидрокортизон, и аналоги кортикостероида, такие как будесонид

(23) пищевые добавки, такие как, например, омега-3 масла; фолиевая кислота, ниацин, цинк, медь, корейский красный корень женьшеня, гинкго, сосновая кора, *Tribulus terrestris*, аргинин, *Avena sativa*, горянка, мака корень, Muira Puama, пальметто и шведская пыльца цветочная; витамин С, витамин Е, витамин К2; тестостерон добавки, пластырь для трансдермального введения тестостерона; Zoraxel, налтрексон, бремеланотид (ранее PT-141), меланотан II, hMaxi-K; прелокс: запатентованная смесь/комбинация натуральных ингредиентов, L-аргинин аспартата и пикногенола;

(24) Антагонисты рецептора PGD2, включая, но не ограничиваясь ими, соединения, описанные как обладающие PGD2 антагонистической активностью в опубликованных заявках США US20020022218, US20010051624 и US20030055077, опубликованных заявках PCT W09700853, W09825919, W003066046, W003066047, W003101961, W003101981, W004007451, W00178697, W004032848, W003097042, W003097598, W003022814, W003022813, и W004058164,

опубликованных европейских патентах EP945450 и EP944614, и перечисленные в: Torisu et al. 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 14:4557, Torisu et al. 2004 *Bioorg Med Chem Lett* 2004 14:4891, and Torisu et al. 2004 *Bioorg & Med Chem* 2004 12:4685;

(25) иммунодепрессанты, такие как циклоспорин (циклоспорин А, Sandimmune® Neoral®), такролимус (FK-506, Prograf®), рапамицин (сиролимус, Rapamune®) и другие иммунодепрессанты типа FK-506, и микофенолат, например, микофенолата мофетил (CellCept®);

(26) нестероидные противоастматические средства, такие как β_2 -агонисты (например, тербуталин, метапротеренол, фенотерол, изоэтарин, альбутерол, сальметерол, битолтерол и пирбутерол) и комбинации β_2 -агонист-кортикостероид (например, сальметерол-флутиказон (Advair®), формотерол-будесонид (Symbicort®)), теофиллин, кромолин, кромолин натрий, недокромил, атропин, ипратропий, бромид ипратропия, ингибиторы биосинтеза лейкотриенов (зилеутон BAY 1005);

(27) нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), такие как производные пропионовой кислоты (например, алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрufen, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен), производные уксусной кислоты (например, индометацин, ацетметацин, альклофенак, клидана, диклофенак, фенклофенак, фенклозовая кислота, фентиазак, фуруфенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак), производные фенамовой кислоты (например, флуфенамовая кислота, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота), производные бифенилкарбоновой кислоты (например, дифлунизал и флуфенизал), оксикамы (например, изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикам), салицилаты (например, ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин) и пиразолон (например, апазон, бензпиперилон, фепразон, мофебутазон,

оксифенбутазон и фенилбутазон);

(28) ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (Celebrex®), рофекоксиб (Vioxx®), валдекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и лумиракоксиб; (опиоидные анальгетики, такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, нальбуфин и пентазоцин; и

(29) противодиабетические средства, такие как инсулин и миметики инсулина, сульфонилмочевины (например, глибурид, глибенкламид, глипизид, гликлазид, глихидон, глимепирид, меглинатид, толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид, толазамид), бигуаниды, например, метформин (Glucophage®), ингибиторы α -глюкозидазы (такие как акарбоза, эпарлрестат, воглибоза, миглитол), соединения тиазолидинона, например, росиглитазон (Avandia®), троглитазон (Rezulin®), циглитазон, пиоглитазон (Actos®) и энглитазон; сенсibiliзаторы инсулина, такие как пиоглитазон и розиглитазон; стимуляторы секреции инсулина, такие как репаглинид, натеглинид и митиглинид; миметики инкретина, такие как экзанатид и лираглутид; аналоги амилина, такие как прамлинтид; сахароснижающие средства, такие как пиколинат хрома (возможно, в сочетании с биотином); ингибиторы дипептидилпептидазы IV, такие как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и линаглиптин; вакцины, которые в настоящее время разрабатываются для лечения диабета; AVE-0277, Alum-GAD, BHT-3021, IBC-VS01; цитокиновая таргетная терапия в разработке для лечения диабета, такая как анакинра, канакинумаб, диацереин, гевокизумаб, LY-2189102, MABP-1, GIT-027;

(30) Средства, повышающие уровень ЛПВП холестерина, такие как Анацетрапиб, МК-524А, CER-001, DRL-17822, далцетрапиб, JTT-302, RVX-000222, TA-8995;

(31) средства против ожирения, такие как, метамфетамин гидрохлорид, амфепрамон гидрохлорид (Tenuate®), фентермин (Ionamin®), бензфетамин гидрохлорид (Didrex®), фендиметразина тартрат (Bontril®, Prelu-2®, Plegine®), мазиндол (Sanorex®), Орлистат (Xenical®), сибутрамин гидрохлорид моногидрат

(Meridia®, Reductil®), Римонабант (Acomplia®), Амфепрамон, Пиколинат хрома, RM-493, TZP-301; комбинации, такие как фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, сибутрамин/метформин, бупропион SR/зонисамид SR, сальметерол, ксинафоат/флутиказон пропионат; лорказерин гидрохлорид, фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, цетилистат, эксенатид, KI-0803, лираглутид, метформин гидрохлорид, сибутрамин/метформин, 876167, ALS-L-1023, бупропион SR/зонисамид SR, CORT-108297, канаглифлозин, пиколинат хрома, GSK-1521498, LY-377604, метрелептин, обинепитид, P-57AS3, PSN-821, сальметерол ксинафоат/флутиказон пропионат, вольфраматы натрия, соматропин (рекомбинантный), TM-30339, TTP-435, тесаморелин, тезофензин, велнеперит, зонисамид, BMS-830216, ALB-127158, AP-1030, ATHX-105, AZD-2820, AZD-8329, белораниб гемиоксалат, CP-404, HPP-404, ISIS-FGFR4Rx, инсулинотропин, KD-3010PF, 05212389, PP-1420, PSN-842, пептид YY3-36, ресвератрол, S-234462; S-234462, собетиром, TM-38837, тетрагидроканнабиварин, ZYO-1, бета-лапахон;

(32) блокаторы ангиотензиновых рецепторов, такие как лозартан, валсартан, кандесартан цилексетил, эпросаран, ирбесартан, телмисартан, олмесартран медоксомил, азилсартан медоксомил;

(33) Ингибиторы ренина, такие как алискирен гемифумират;

(34) Агонисты альфа-2-адренорецепторов центрального действия, такие как метилдопа, клонидин, гуанфацин;

(35) Блокаторы адренергических нейронов, такие как гуанетидин, гуанадрел;

(36) Агонисты I-1-имидазолиновых рецепторов, такие как рилменидин дигидрофосфат и моксонидин гидрохлорид гидрат;

(37) Антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон и эплеренон

(38) Активаторы калиевых каналов, такие как пинацидил

(39) Агонисты допамина D1, такие как фенолдопама мезилат; другие агонисты допамина, такие как ибопамин, допексамин и докарпамин;

(40) 5-HT2 антагонисты, такие как кетансерин;

(42) Антагонисты вазопрессина, такие как толваптан;

(43) Сенситизаторы кальциевых каналов, такие как левосимендан, или активаторы, такие как никорандил;

(44) Ингибиторы PDE-3, такие как амрилон, милрилон, эноксимон, веснарилон, пимобендан, олприлон;

(45) Активаторы аденилатциклазы, такие как колфорсин дапропат гидрохлорид;

(46) Положительные инотропные средства, такие как дигоксин и метилдигоксин; метаболические кардиотонические средства, такие как убидекаренон; мозговые натрийуретические пептиды, такие как неситритид;

(47) Препараты, применяемые для лечения эректильной дисфункции, такие как алпростадил, авиптадил, фентоламин мезилат, Weige, алпростадил;

(48) средства против ожирения:

Лекарственные средства, доступные на рынке для лечения ожирения			
Метамфетамин гидрохлорид (Desoxyn)	Abbott	Норадренергические, агонисты альфа- и бета-адренорецептора	1943 (U.S.)
амфепрамон гидрохлорид (Tenuate)	Sanofi	Стимулятор высвобождения норадреналина	1959 (U.S.)
фентермин (Ionamin)	UCB Celltech	Стимулятор высвобождения норадреналина	1959 (U.S.)
бензфетамин гидрохлорид (Didrex)	Pfizer	Стимулятор высвобождения норадреналина	1960 (U.S.)
фендиметразина тартрат (Bontril, Prelu-2, Plegine)	Pfizer	Стимулятор высвобождения норадреналина	1961 (U.S.)

мазиндол (Sanorex)	Novartis	ингибитор обратного захвата норадреналина	1973 (U.S.)
Орлистат (Xenical)	Roche	Ингибитор панкреатической липазы	1998 (New Zealand)

(49) Лекарственные средства, используемые для лечения болезни Альцгеймера: например, ингибиторы холинэстеразы, назначаемые для лечения болезни Альцгеймера от легкой до средней степени тяжести, включая Razadyne® (галантамин), Exelon® (ривастигмин) и Aricept® (донепезил), Cognex® (такрин); Namenda® (мемантин), N-метил D-аспаратат (NMDA) антагонист и Aricept®, назначаемый для лечения болезни Альцгеймера от средней до тяжелой степени; витамин Е (антиоксидант).

(50) Антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин (Elavil®), дезипрамин (Norpramin®), имипрамин (Tofranil®), амоксапин (Asendin®), нортриптилин; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), такие как пароксетин (Paxil®), флуоксетин (Prozac®), сертралин (Zoloft®) и цитралопрам (Celexa®); и другие, такие как доксепин (Sinequan®) и тразодон (Desyrel®); SNRI (например, венлафаксин и ребоксетин); дофаминергические антидепрессанты (например, бупропион и аминептин).

(51) нейропротективные средства: например, мемантин, L-допа, бромокриптин, перголид, талипексол, прамипексол, каберголин, нейропротективные средства, которые в настоящее время исследуются, включая антиапоптотические препараты (SER 1347 и СТСТ346), лазароиды, биоэнергетики, антиглутаматергические средства и дофаминовые рецепторы. Другими клинически оцениваемыми нейропротективными средствами являются, например, ингибиторы моноаминоксидазы В, селегилин и разагилин, агонисты допамина и комплекс I митохондриальный обогатитель коэнзим Q10.

(52) Антипсихотические препараты: например, зипразидон

(Geodon™), рисперидон (Risperdal™) и оланзапин (Zyprexa™).

(53) Ингибиторы NEP, такие как сакубитрил, омапатрилат.

(54) Метиленовый синий (MB).

Наборы

Твердые формы и фармацевтические композиции, описанные в данном описании, могут быть включены в набор. Набор может включать одну или несколько доз двух или более средств, каждое упакованное или составленное в отдельности, или одну или несколько доз двух или более средств, которые упакованы или составлены в комбинации. Таким образом, одно или несколько средств могут присутствовать в первом контейнере, и набор может дополнительно включать одно или более средств во втором контейнере. Контейнер или контейнеры помещены в упаковку, и упаковка может дополнительно включать инструкции по применению или дозировке. Набор может включать дополнительные компоненты, такие как шприцы или другие средства для введения агентов, а также разбавители или другие средства для приготовления. Таким образом, наборы могут включать: а) фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель; и б) контейнер или упаковку. Наборы могут необязательно содержать инструкции, описывающие способ применения фармацевтических композиций в одном или более из описанных в настоящем описании способов (например, для предупреждения или лечения одного или более заболеваний и нарушений, описанных в настоящем описании). Набор может необязательно содержать вторую фармацевтическую композицию, содержащую одно или несколько дополнительных средств, описанных в настоящем описании для использования в совместной терапии, фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем описании, и вторая фармацевтическая композиция, содержащиеся в наборе, могут быть необязательно объединены в одной фармацевтической композиции.

Набор включает контейнер или упаковку для содержащихся

фармацевтических композиций, а также может включать разделенные контейнеры, такие как разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Контейнер может представлять собой, например, бумажную или картонную коробку, стеклянную или пластиковую бутылку или банку, повторно запечатываемый пакет (например, для хранения «наполнителя» таблеток для помещения в другой контейнер) или блистерную упаковку с индивидуальными дозами для выдавливания из упаковки согласно терапевтическому режим. Предусмотрено включение более чем одного контейнера в одной упаковке для продажи единичной лекарственной формы. Например, таблетки могут содержаться во флаконе, который, в свою очередь, содержится в коробке.

Примером набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических стандартных дозированных форм (таблеток, капсул и тому подобного). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого пленкой из предпочтительно прозрачного пластикового материала. В процессе упаковки в пластиковой фольге образуются углубления. Углубления имеют размер и форму отдельных таблеток или капсул, которые должны быть упакованы или могут иметь размер и форму для размещения нескольких таблеток и/или капсул, которые можно упаковывать. Затем таблетки или капсулы помещают в углубления соответствующим образом, и лист относительно жесткого материала герметически наносится на пластиковую фольгу со стороны, противоположной углублениям. В результате таблетки или капсулы индивидуально запечатаны или коллективно запечатаны, по желанию, в углублениях между пластиковой пленкой и листом. Предпочтительно прочность листа такова, что таблетки или капсулы могут быть удалены из блистерной упаковки вручную, применяя давление на углубления, посредством чего образуется отверстие в листе в месте углубления. Таблетки или капсулы могут быть удалены через указанное отверстие.

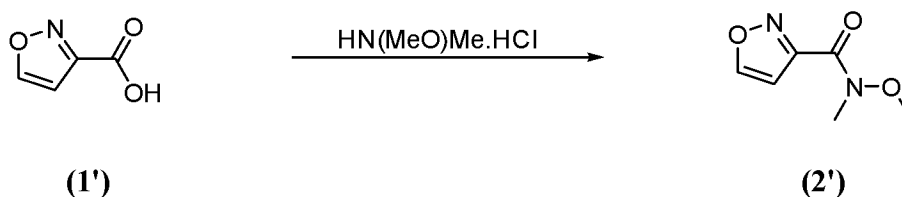
Желательным может оказаться предоставление письменной памятки, содержащей информацию и/или инструкции для врача,

фармацевта или субъекта относительно времени применения препарата. "Суточная доза" может быть в одной таблетке или капсуле, или в нескольких таблетках или капсулах, которые должны быть приняты в данный день. Если набор содержит отдельные композиции, суточная доза одной или более композиций набора может состоять из одной таблетки или капсулы, в то время как суточная доза другой или нескольких композиций набора может состоять из нескольких таблеток или капсул. Набор может иметь форму дозатора, предназначенного для выдачи суточных доз по одной в порядке их предполагаемого применения. Дозатор может быть оснащен памяткой, с тем, чтобы дополнительно облегчить соблюдение режима. Примером такой памятки является механический счетчик, который указывает количество суточных доз, которые были выданы. Другим примером такой памятки является микросхема памяти на батарейках, соединенная с жидким кристаллом считывания или звуковым сигналом напоминания, которая, например, считывает дату последней суточной дозы, которая была принята, и/или напоминает, когда очередная доза должна быть принята.

Примеры

Пример 1: Получение неочищенного соединения I

i): сочетание соединения (1') и N,O-диметилгидроксиламина с получением N-метокси-N-метилизоксазол-3-карбоксамиды (2')



Изооксазол-3-карбоновую кислоту ((1'), 241,6 г, 2137 ммоль, 1,0 эквив.), толуол (1450 мл) и DMF (7,8 г, 107 ммоль, 0,05 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Полученную суспензию нагревали до 45-50°C. Оксалилхлорид (325 г, 2559 ммоль, 1,2 эквив.) затем загружали через капельную воронку в течение 2 ч, поддерживая температуру реакции от 45 до 50°C, и наблюдалось

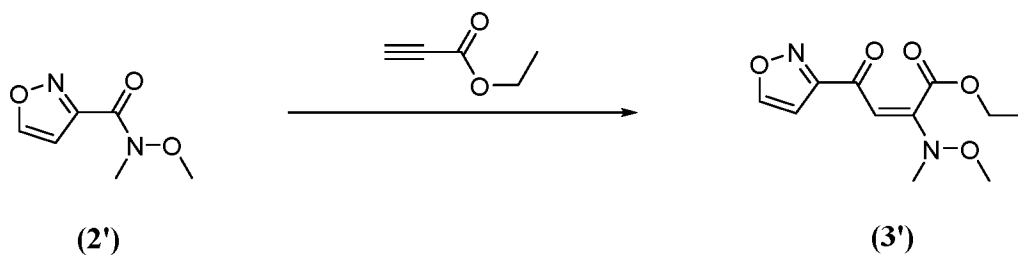
энергичное выделение газа. После добавления была получена коричневая смесь. Коричневую смесь нагревали до 87–92°C в течение 1 ч и перемешивали при 87–92°C в течение 1 ч. Реакция была завершена, по данным ВЭЖХ. Во время нагревания коричневая смесь превращалась в темный раствор. Реакцию контролировали путем гашения части реакционной смеси в пиперидин и контроля пиперидин амида с помощью ВЭЖХ. Темную смесь охлаждали до 20–25°C и затем фильтровали через воронку из спеченного стекла для удаления любых нерастворимых веществ. Темный фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема 400 мл темного масла.

Карбонат калия (413 г, 2988 ммоль, 1,4 эквив.) и воду (1000 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционный раствор охлаждали до -10 – -5°C. Гидрохлорид N,O-диметилгидроксиамина (229 г, 2348 ммоль, 1,1 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд и растворяли в воде (1000 мл). Затем раствор N,O-диметилгидроксиамина и дихлорметана (2500 мл) загружали в раствор карбоната калия.

Вышеуказанное темное масло (400 мл) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции от -10 до 0°C. Добавление было немножко экзотермическим и после добавления была получена коричневая смесь. Смесь перемешивали при 0–5°C в течение 20 мин и затем нагревали до 20–25°C. Нижний органический слой собирали, а верхний водн. слой экстрагировали дихлорметаном (400 мл). Объединенные органические слои промывали 15%-ным раствором хлорида натрия (1200 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, с получением промежуточного соединения (2') в виде темного масла (261,9 г, 97% масс., выход 76%, 3% масс. толуол по ¹H-ЯМР, содержание воды 0,04% масс. по KF). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,48 (с, 1 H); 6,71 (с, 1 H); 3,78 (с, 3 H); 3,38 (с, 3 H).

ii): алкилирование соединения (2') и этилпропиолата с получением (E)-этил 4-(изоксазол-3-ил)-2-(метокси(метил)амино)-

4-оксобут-2-еноата (3')

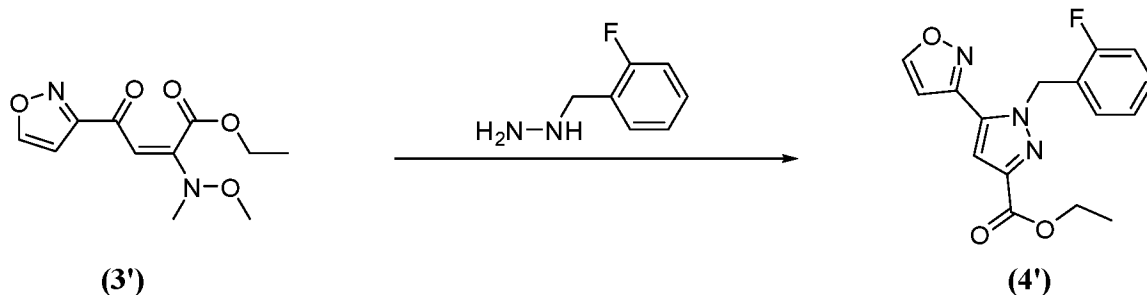


Промежуточное соединение (2') (72,2 г, 96% масс., 444 ммоль, 1,0 эквив.), этилпропионат (65,7 г, 670 ммоль, 1,5 эквив.) и безводный THF (650 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Раствор охлаждали до $-65 - -55^{\circ}\text{C}$. Натрий бис(триметилсилил)амид в THF (1 М, 650 мл, 650 ммоль, 1,46 эквив.) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции от -65 до -55°C . Смесь перемешивали при температуре ниже -55°C в течение 10 мин после завершения добавления. Затем загружали 1 н HCl (650 мл, 650 ммоль, 1,46 эквив.), чтобы погасить реакцию, поддерживали температуру реакции ниже -20°C , с последующим немедленным добавлением этилацетата (1500 мл) и воды (650 мл). Верхний этилацетатный слой собирали, а нижний водный слой экстрагировали этилацетатом (800 мл). Объединенные органические слои промывали 10% лимонной кислотой (1000 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (650 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, получая темное масло.

Темное масло растворяли в растворе дихлорметан/этилацетат/гептан (150 мл/100 мл/100 мл). Раствор наносили на слой силикагеля (410 г) и слой силикагеля элюировали смесью этилацетат/гептан (1/1 об./об.). Фильтрат (~3000 мл) собирали и затем концентрировали при пониженном давлении до объема 150 мл с получением суспензии при стоянии. Затем к суспензии добавляли гептан (200 мл) и суспензию концентрировали при пониженном давлении до объема 150 мл. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали гептаном (150 мл). Затем осадок на фильтре сушили на воздухе в течение ночи с получением промежуточного соединения (3') в виде коричневого

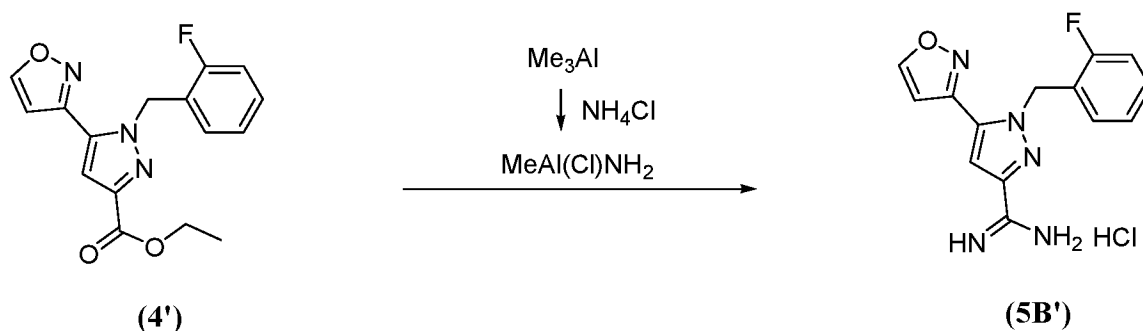
твердого вещества (63,4 г, выход 56%, >99% чистота по ВЭЖХ). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,42 (д, $J=1,53$ Гц, 1 Н); 6,76 (д, $J=1,53$ Гц, 1 Н); 6,18 (с, 1 Н); 4,47 (кв, $J=7,07$ Гц, 2Н); 3,75 (с, 3 Н); 3,21 (с, 3 Н); 1,41 (т, $J=7,17$ Гц, 3 Н).

iii): циклизация соединения 3' и 2-фторбензилгидразина с получением этил 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (4')



Промежуточное соединение (3') (72,9 г, 287 ммоль, 1,0 эквив.) и абсолютный этанол (730 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь охлаждали до 0-5°C. 2-фторбензилгидразин (48,2 г, 344 ммоль, 1,2 эквив.) затем загружали в смесь. Смесь перемешивали при 0-10°C в течение 1 ч и затем нагревали до 20-25°C и перемешивали при 20-25°C в течение 16 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Концентрированную HCl (33,9 г, 37% мас., 344 ммоль, 1,2 эквив.) загружали в реакционную смесь в течение 1 мин и температуру смеси экзотермировали от 20°C до 38°C. Получали суспензию. Смесь охлаждали до 0-10°C в течение 1 ч и перемешивали при 0-10°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали этанолом (200 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 30-40°C в течение 16 часов с получением промежуточного соединения (4') в виде не совсем белого твердого вещества (81,3 г, выход 90%, >99% чистота по ВЭЖХ). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,47 (д, $J=1,68$ Гц, 1 Н); 7,15-7,26 (м, 2 Н); 6,94-7,08 (м, 2Н); 6,77-6,87 (м, 1 Н); 6,55 (д, $J=1,68$ Гц, 1 Н); 5,95 (с, 2 Н); 4,43 (кв, $J=7,02$ Гц, 2 Н); 1,41 (т, $J=7,17$ Гц, 3 Н).

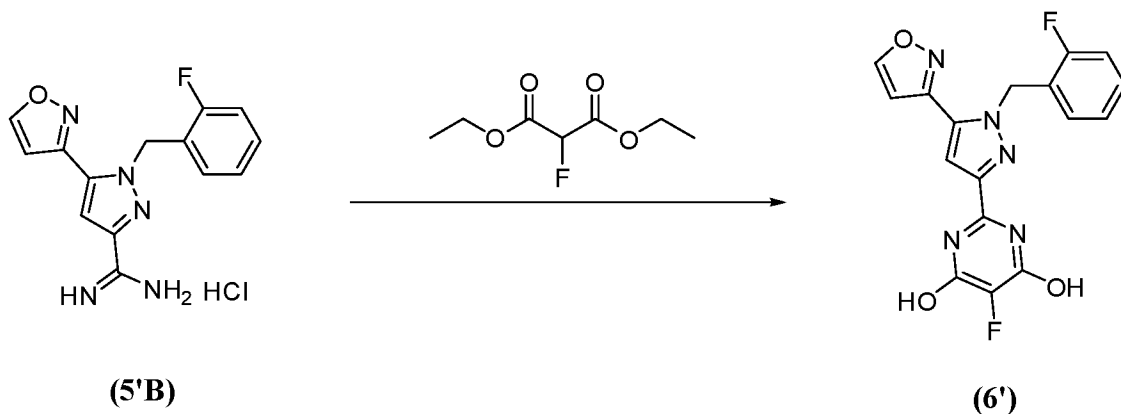
iv): аминирование соединения (4') с получением 1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксимидаид гидрохлорида (5'В)



Безводный хлорид аммония (267 г, 4991 ммоль, 5,0 эквив.) и толуол (5400 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Триметиалюминий в толуоле (2 М, 2400 мл, 4800 ммоль, 4,8 эквив.) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20–40°C (примечание: во время добавления наблюдалось выделение газа метана). Затем смесь нагревали до 75–80°C в течение 30 мин и получали чистый белый раствор. Промежуточное соединение (4') (315 г, 999 ммоль, 1,0 эквив.) загружали в реакционную смесь четырьмя равными порциями в течение 1 ч при 75–90°C. Реакционную смесь перемешивали при 80–90°C в течение 30 мин и затем нагревали до 100–110°C и перемешивали при 100–110°C в течение 3 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до 10–20°C и метанол (461 г, 14,4 моль, 14,4 эквив.) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции 10–40°C. Примечание: гашение было очень экзотермичным, и наблюдалось выделение большого количества газа. Получали густую суспензию. 3 н HCl (6400 мл, 3 н, 19,2 моль, 19,2 эквив.) затем медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 20–45°C. Смесь нагревали до 80–85°C и перемешивали при 80–85°C в течение 10 мин с получением чистой двухфазной смеси. Смесь охлаждали до 0–5°C в течение 3 ч и перемешивали при 0–5°C в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали, и осадок

на фильтре промывали водой (3000 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 40–50°C в течение 24 часов с получением промежуточного соединения (5'В) в виде не совсем белого твердого вещества (292 г, выход 91%, >99% чистота по ВЭЖХ). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,52 (с, 2 Н); 9,33 (с, 2 Н); 9,18 (д, $J=1,53$ Гц, 1 Н); 7,88 (с, 1 Н); 7,29–7,38 (м, 1 Н); 7,19–7,25 (м, 1 Н); 7,10–7,16 (м, 1 Н); 7,03 (д, $J=1,53$ Гц, 1 Н); 6,92–6,98 (м, 1 Н); 5,91 (с, 2 Н). М.Р. 180–185°C.

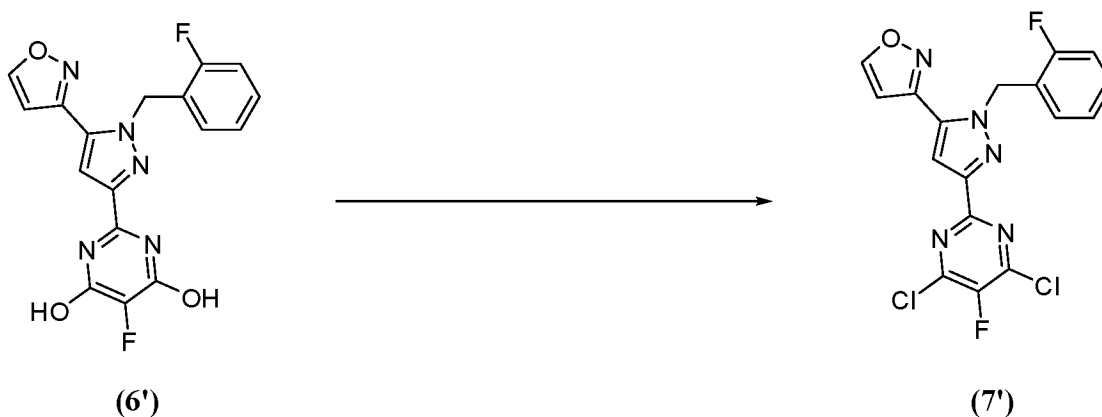
v): циклизация соединения (5'В) и диэтил фтормалоната с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил) пиримидин-4,6-диола (6')



Промежуточное соединение (5'В) (224,6 г, 698 ммоль, 1,0 эквив.), метанол (2250 мл) и диэтил фтормалонат (187 г, 1050 ммоль, 1,5 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Затем метоксид натрия в растворе метанола (567 г, 30% масс., 3149 ммоль, 4,5 эквив.) загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции 20–35°C. Смесь перемешивали при 20–35°C в течение 30 мин и получали светлую суспензию. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Раствор 1,5 н. HCl (2300 мл, 3450 ммоль, 4,9 эквив.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч при поддержании температуры реакции 20–30°C. Была получена белая суспензия. pH реакционной смеси должно быть ~1 по pH бумаги. Суспензию перемешивали при 20–30°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (500 мл/500

мл), и затем водой (1000 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 50–60°C в течение 16 часов с получением промежуточного соединения (6') в виде не совсем белого твердого вещества (264 г, выход 97%, >99% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,82 (шир.с, 1 H); 12,31 (шир.с, 1 H); 9,14 (д, J=1,53 Гц, 1 H); 7,55 (с, 1 H); 7,31–7,37 (м, 1 H); 7,18–7,25 (м, 1 H); 7,10–7,15 (м, 2 H); 6,97–7,02 (т, J=7,55 Гц, 1 H); 5,88 (с, 2 H).

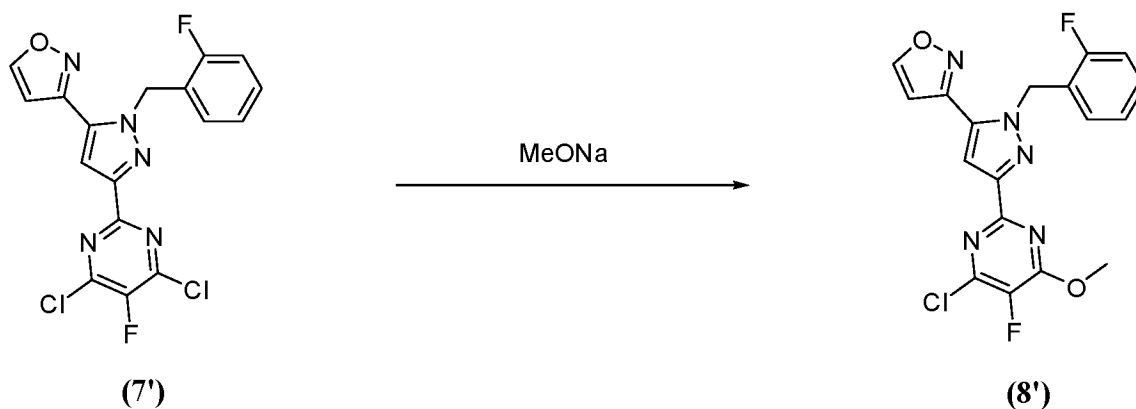
vi): хлорирование соединения (6') с получением 3-(3-(4,6-дихлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-5-ил)изоксазола (7')



Промежуточное соединение (6') (264 г, 711 ммоль, 1,0 эквив.), ацетонитрил (4000 мл) и N,N-диметиланилин (138 г, 1137 ммоль, 1,6 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Суспензионную смесь нагревали до 70–80°C. Затем оксихлорид фосфора (655 г, 4270 ммоль, 6,0 эквив.) загружали через капельную воронку в течение 1 ч при поддержании температуры реакции 70–80°C. Смесь перемешивали при 75–80°C в течение 22 ч и получали коричневый раствор. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Затем смесь охлаждали до от 0 до 5°C и хлопкоподобные твердые вещества выпадали в осадок при 25°C. Воду (3000 мл) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 0–10°C. Суспензию перемешивали при 0–10°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором

ацетонитрила и воды (500 мл/500 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 35-45°C в течение 16 часов с получением промежуточного соединения (7') в виде не совсем белого твердого вещества (283 г, выход 98%, >99% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,48 (д, J=1,68 Гц, 1 Н); 7,44 (с, 1 Н); 7,19-7,25 (м, 1 Н); 6,96-7,08 (м, 2 Н); 6,81-6,88 (м, 1 Н); 6,60 (д, J=1,68 Гц, 1 Н); 6,03 (с, 2 Н).

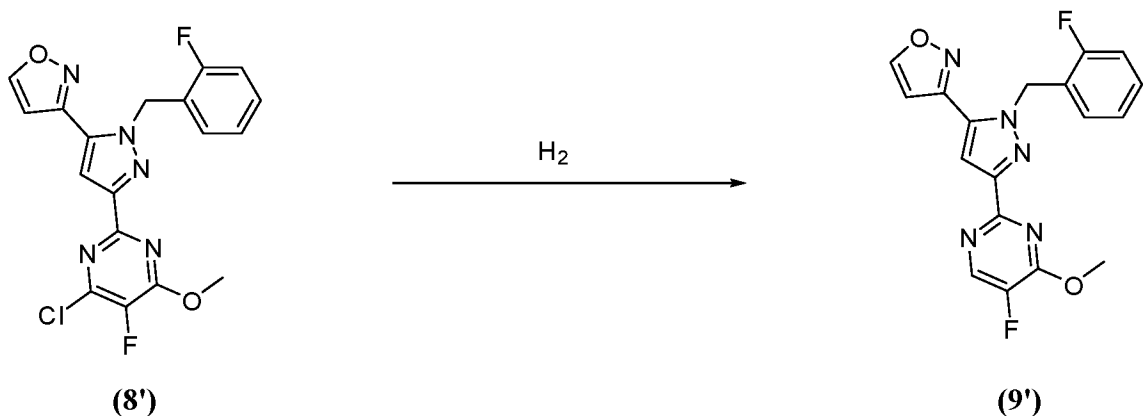
vii): замещение соединения (7') метоксидом с получением 3-(3-(4-хлор-5-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1Н-пирозол-5-ил)изоксазола (8')



Метанол (3400 мл) и метоксид натрия в метаноле (154 мл, 5,4 М, 832 ммоль, 1,2 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь нагревали до 23-27°C. Промежуточное соединение (7') (283 г, 693 ммоль, 1,0 эквив.) загружали в смесь небольшими порциями (5-10 г каждой порции) в течение 40 мин, поддерживая температуру реакции 23-27°C. Суспензию перемешивали при 23-27°C в течение 30 мин. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали метанолом (850 мл) и затем водой (850 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 35-45°C в течение 16 часов с получением промежуточного соединения (8') в виде не совсем белого твердого вещества (277 г, выход 99%, 97% чистота по ВЭЖХ). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,47 (д, J=1,83 Гц, 1 Н); 7,38 (с, 1 Н); 7,18-7,25 (м, 1 Н); 7,01-7,08 (м, 1 Н); 6,94-7,00 (м, 1 Н); 6,81-6,88 (м, 1 Н); 6,60 (д, J=1,68 Гц, 1 Н); 6,00 (с, 2 Н); 4,21 (с, 3

Н).

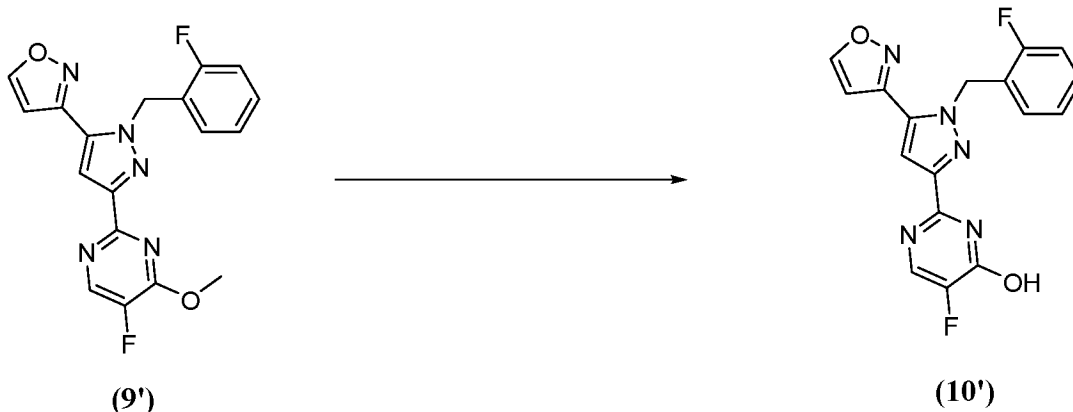
viii): гидрирование соединения (8') с получением 3-(3-(5-фтор-4-метоксипиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразол-5-ил)изоксазола (9')



Промежуточное соединение (8') (226 г, 560 ммоль, 1,0 эквив.), палладий (10% на активированном угле, номинально 50% воды мокрый, 22,6 г, 0,01 моль, 0,018 эквив.), тетрагидрофуран (3400 мл) и триэтиламин (91 г, 897 ммоль, 1,6 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Азот барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 10 мин при 20–30°C. Затем смесь нагревали до 40–50°C и газообразный водород барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 6 ч, поддерживая температуру реакции при 40–50°C. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Затем азот барботировали в реакционную смесь через тефлоновые трубки в течение 10 мин при 40–50°C. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии через Нуро Supercel™ и осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (2000 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема ~1300 мл, с получением суспензии. Затем тетрагидрофуран заменяли на метанол при пониженном давлении посредством непрерывной подачи метанола (3000 мл). Конечный объем после замены растворителя составил 1300 мл. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали метанолом (500 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 20–25°C в течение 16 часов с получением промежуточного соединения (9') в виде белого твердого

вещества (192 г, выход 93%, 98% чистота по ВЭЖХ). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,47 (д, $J=1,68$ Гц, 1 Н); 8,41 (д, $J=2,59$ Гц, 1 Н); 7,36 (с, 1 Н); 7,17–7,24 (м, 1 Н); 6,95–7,07 (м, 2 Н); 6,83–6,90 (м, 1 Н); 6,60 (д, $J=1,68$ Гц, 1 Н); 5,99 (с, 2 Н); 4,19 (с, 3 Н).

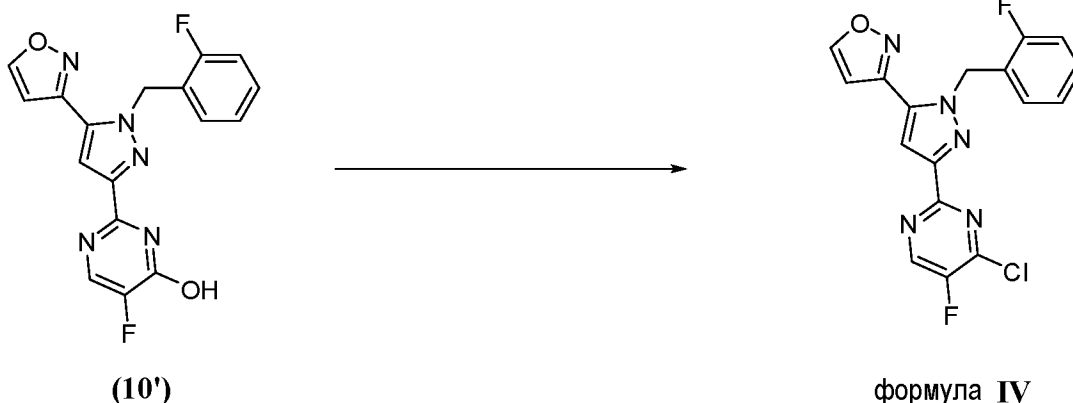
ix: деметилирование соединения (9') с получением 5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил) пиримидин-4-ола (10')



Промежуточное соединение (9') (230 г, 623 ммоль, 1,0 эквив.), MeOH (3450 мл) и конц. HCl (307 г, 37% масс., 3117 ммоль, 5,0 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь нагревали до 62–65°C и получали раствор. Затем смесь перемешивали при 60–65°C в течение 17 ч и получали суспензию. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Суспензию охлаждали до 20–25°C в течение 2 ч и перемешивали при 20–25°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали метанолом (1000 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 35–45°C в течение 16 часов с получением промежуточного соединения (10') в виде белого твердого вещества (214 г, выход 97%, >99% чистота по ВЭЖХ). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,90–13,61 (шир.с, 1 Н); 9,11 (д, $J=1,68$ Гц, 1 Н); 8,16 (с, 1 Н); 7,64 (с, 1 Н); 7,29–7,42 (м, 1 Н); 7,17–7,28 (м, 2 Н); 7,08–7,15 (м, 1 Н); 6,97 (с, 1 Н); 5,91 (с, 3 Н).

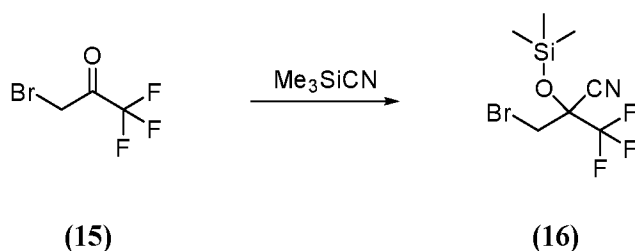
x): хлорирование соединения (10') с получением 3-(3-(4-хлор-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(2-фторбензил)-1Н-пиразол-5-

ил) изоксазола (формула IV)



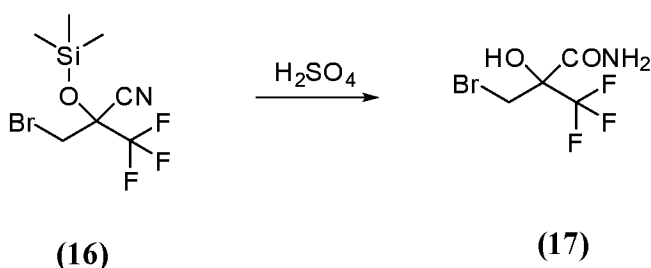
Промежуточное соединение (10') (214 г, 602 ммоль, 1,0 эквив.), ацетонитрил (3000 мл) и N,N-диметиланилин (109 г, 899 ммоль, 1,5 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Суспензионную смесь нагревали до 70–80°C. Затем оксихлорид фосфора (276 г, 1802 ммоль, 3,0 эквив.) загружали через капельную воронку в течение 30 мин, поддерживая температуру реакции 70–80°C. Смесь перемешивали при 75–80°C в течение 2 ч и получали зеленый раствор. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Затем смесь охлаждали до 0–5°C. Воду (1500 мл) медленно загружали через капельную воронку, поддерживая температуру реакции при 0–10°C. Суспензию перемешивали при 0–10°C в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором ацетонитрила и воды (500 мл/500 мл) и водой (500 мл). Осадок на фильтре сушили в вакууме при 30–40°C в течение 16 часов с получением промежуточного соединения формулы IV в виде твердого вещества от белого до розового цвета (214 г, выход 95%, >99% чистота по ВЭЖХ). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,65 (с, 1 H); 8,48 (д, $J=1,68$ Гц, 1 H); 7,44 (с, 1 H); 7,21–7,25 (м, 1 H); 6,97–7,06 (м, 2 H); 6,83–6,87 (м, 1 H); 6,61 (д, $J=1,68$ Гц, 1 H); 6,03 (с, 2 H).

а): Цианирование промежуточного соединения (15) с получением 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-((триметилсилил)окси)пропаннитрила (16)



Триметилсиланкарбонитрил (153 г, 1,54 моль, 0,97 эквив.) и триэтиламин (4,44 мл, 3,22 г, 0,032 моль, 0,02 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Смесь охлаждали до 5°C. 3-Бром-1,1,1-трифторпропан-2-он ((15), 304 г, 1,59 моль, 1,0 эквив.) загружали через капельную воронку в течение 35 мин, поддерживая температуру реакции от 10 до 20°C. Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 3 ч после добавления с получением промежуточного соединения (16) в виде густого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 3,68 (д, $J=11,14$ Гц, 1 H); 3,57 (д, $J=11,14$ Гц, 1 H), 0,34-0,37 (м, 9 H).

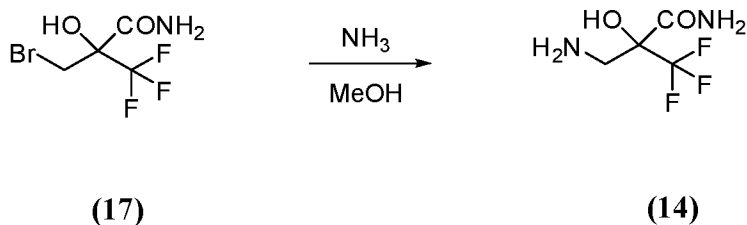
b): Превращение нитрила соединения (16) в амид с получением 2-(бромметил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (17)



Концентрированную серную кислоту (339 мл, 6,37 моль, 4,0 эквив.) перемешивали в подходящем реакционном сосуде, снабженном механической мешалкой, цифровым термометром и капельной воронкой. Серную кислоту нагревали до 45°C. Вышеуказанное промежуточное соединение (16) добавляли через капельную воронку в течение 50 мин, сохраняя температуру ниже 75°C. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч и затем давали остыть до комнатной температуры. ^1H -ЯМР показал, что реакция завершена.

Реакционную смесь охлаждали до -15°C и разбавляли этилацетатом (1824 мл) через капельную воронку в течение 45 мин (очень экзотерическая), поддерживая температуру от -15 до 5°C . Воду (1520 мл) медленно добавляли через капельную воронку в течение 1 ч 20 мин (очень экзотерическая) от -10 до 0°C . Слои разделяли и органический слой промывали 15% водным раствором хлорида натрия (1520 мл), 25% водным раствором карбоната натрия (911 мл), а затем 15% водным раствором хлорида натрия (911 мл). Органический слой фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 348 г промежуточного соединения (17) в виде светло-желтого масла. Это масло растворяли в метаноле (1200 мл) и концентрировали, с получением 380 г промежуточного соединения (17). (296 г скорректированной массы, выход 79%). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,61-6,94 (м, 1 H); 5,92-6,26 (м, 1 H); 3,93-4,00 (м, 1 H); 3,68 (д, $J=11,14$ Гц, 1 H).

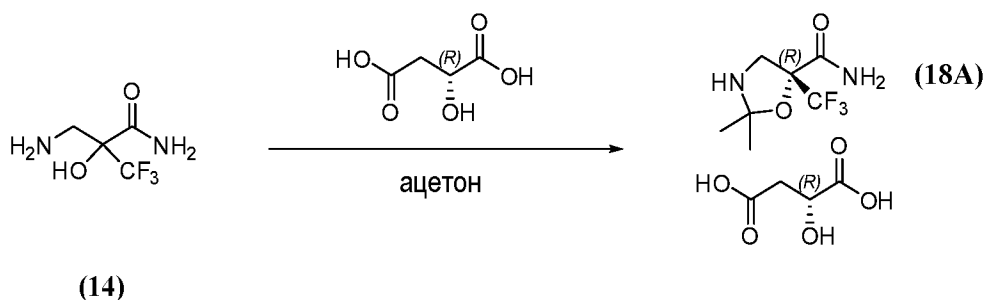
с): N-алкилирование соединения (17) с получением 2-(аминометил)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропанамида (14)



7 н раствор аммиака в метаноле (600 мл, 4,28 моль, 10 эквив.) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Раствор охлаждали до $0-5^{\circ}\text{C}$. Затем промежуточное соединение (17) (102 г, 0,432 моль, 1 эквив.) добавляли через капельную воронку в течение 30 мин при $0-5^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь нагревали до $20-25^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч и выдерживали в течение 72 ч. Реакция была завершена по данным ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до $0-5^{\circ}\text{C}$ и метоксид натрия (78 мл, 5,4 М, 0,421 моль, 0,97 эквив.) добавляли в течение 2 мин. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении до объема 300 мл. Добавляли 2 л этилацетата и концентрирование продолжали при пониженном давлении до объема до 700 мл, чтобы

получить суспензию. 700 мл этилацетата добавляли к суспензии, чтобы довести конечный объем до 1400 мл. 102 мл воды добавляли и перемешивали в течение 2 мин, с получением двухфазного раствора. Слои разделяли. Этилацетатный слой концентрировали при пониженном давлении до объема 600 мл. Этилацетатный слой концентрировали при пониженном давлении до объема 600 мл. Затем этилацетатный слой нагревали до $>60^{\circ}\text{C}$ и медленно добавляли гептан (600 мл) от 55 до 60°C . Смесь охлаждали до $15\text{--}20^{\circ}\text{C}$ с получением суспензии. Суспензию перемешивали при $15\text{--}20^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч и фильтровали. Твердые вещества сушили в вакууме при 25°C в течение 16 ч, с получением амина (14) в виде белого твердого вещества (48 г, выход 64%). ^1H -ЯМР (500 МГц, MeOH-d_4) δ ppm 2,94 (д, $J=13,73$ Гц, 1H); 3,24 (д, $J=13,58$ Гц, 1H).

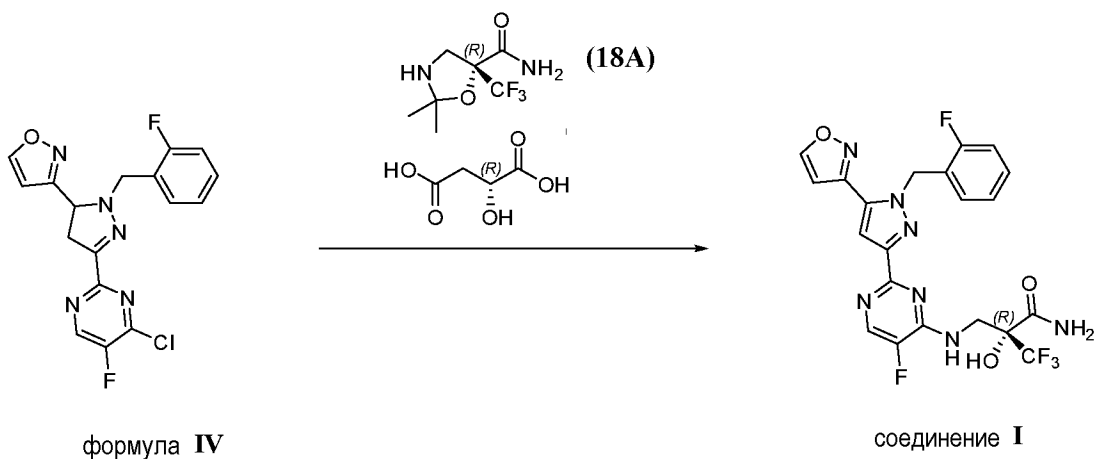
d): хиральное разделение амина (14) в виде 1:1 соли (R)-2,2-диметил-5-(трифторметил)оксазолидин-5-карбоксамид (18A) и (D)-яблочной кислоты.



Амин (14) (105 г, 0,608 моль, 1,0 эквив.), (D)-яблочную кислоту (82 г, 0,608 моль, 1,0 эквив.) и ацетон (1571 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь перемешивали при $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ в течение 16 ч. Полученную суспензию фильтровали и влажный осадок промывали ацетоном (300 мл). Влажный осадок загружали обратно в реакционный сосуд и загружали ацетон (625 мл). Суспензию нагревали до 53°C и выдерживали в течение 6 часов. Суспензию охлаждали до $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$ и выдерживали при этой температуре в течение 16 часов. Суспензию фильтровали и влажный осадок промывали ацетоном (200 мл). Влажный осадок

сушили в вакууме при 40°C в течение 4 ч, с получением 82,4 г соли (18А) и (D)-яблочной кислоты 1:1 в виде белого твердого вещества (82,4 г, выход 39%, 97% э.и.). ^1H -ЯМР (500 МГц, D_2O) δ ppm 4,33 (шир.с, 1H); 3,61 (шир.д, $J=13,58$ Гц, 1H); 3,40-3,47 (м, 1H); 2,76 (шир.д, $J=15,87$ Гц, 1H); 2,53-2,63 (м, 1H); 2,16 (шир.с, 4H).

е): Сочетание 1:1 соли (D)-яблочной кислоты промежуточного соединения (18А) и формула IV с получением (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил) пиримидин-4-ил) амино) метил)-2-гидроксипропанамида (Соединение I)



1:1 соль промежуточного соединения (18А) и (D)-яблочной кислоты (74,1 г, 0,214 моль, 2,5 эквив.) и воду (44,8 мл) загружали в подходящий реакционный сосуд, снабженный механической мешалкой и цифровым термометром. Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 20 мин. Образующийся во время реакции ацетон удаляли продувкой азотом. Реакционную смесь охлаждали до 30-40°C и загружали соединение формулы IV (32 г, 0,086 моль, 1,0 эквив.), DMSO (448 мл) и основание Хунига (44,7 мл, 0,257 моль, 3,0 эквив.). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали при 90°C в течение 17 ч. Реакцию завершали с помощью ВЭЖХ. Затем смесь охлаждали до 60°C. Затем смесь охлаждали до 60°C. Загружали еще одну порцию основания Хунига (104 мл, 0,599 моль, 7,0 эквив.), затем воду (224 мл) при 55-62°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 55-60°C

для формирования затравочного слоя. Воду (320 мл) добавляли через капельную воронку при 55-62°C в течение 30 мин, и полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при 55-60°C. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали предварительно смешанным раствором метанола и воды (320 мл/320 мл), затем водой (640 мл). Затем осадок на фильтре высушивали в вакууме при 40°C в течение 16 ч с получением соединения I в виде не совсем белого твердого вещества (40 г, выход 92%, 99% чистота по ВЭЖХ, 98% э.и.). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (с, 1 Н); 8,33 (д, J=2,90 Гц, 1 Н); 7,93 (с, шир, 1 Н); 7,90 (с, 1 Н); 7,78 (с, шир, 1 Н); 7,69 (с, шир, 1 Н); 7,52 (с, 1 Н); 7,33 (кв, J=7,02 Гц, 1 Н); 7,17-7,25 (м, 1 Н); 7,17-7,25 (м, 1 Н); 7,10 (т, J=7,48 Гц, 1 Н); 6,98 (т, J=7,55 Гц, 1 Н); 5,90 (с, 2 Н); 3,92-4,05 (м, 2 Н).

Взаимосвязь между неочищенным соединением I и его полиморфными формами, формой А, формой В, формой D, формой Е, формой F, формой G и формой Н, проиллюстрирована на фиг. 12.

Пример 2: рекристаллизация неочищенного (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил) пиримидин-4-ил) амино) метил)-2-гидроксипропанамида (неочищенное соединение I) в полиморфную форму В

Неочищенное соединение I (0,68 кг, 1,33 моль) и ацетонитрил (20,4 л) загружали в 30 л реакционный сосуд с рубашкой. Реакционную смесь перемешивали на низкой скорости и нагревали до 70-75°C до растворения большинства твердых веществ. Раствор в реакционном сосуде с рубашкой на 30 л в потоке фильтровали через газодисперсионную трубку (крупная фритта) в реакционный сосуд на 100 литров с рубашкой. Затем реакционную смесь нагревали до 70-75°C и загружали воду (20,4 л), поддерживая температуру партии >65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 52-62°C и перемешивали в течение минимум 1 ч при 52-62°C для формирования затравочного слоя. Полученную суспензию охлаждали до 0-5°C в течение минимум 4 ч и выдерживали при 0-5°C в течение минимум 1 ч. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали

предварительно смешанным раствором ацетонитрила и воды (3,4 л/3,4 л). Затем осадок на фильтре высушивали в вакууме при 90–100°C в течение минимум 30 ч с получением соединения I в виде полиморфной формы В в виде белого твердого вещества (0,58 кг, выход 85%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (с, 1 H); 8,33 (д, J=2,90 Гц, 1 H); 7,93 (с, шир, 1 H); 7,90 (с, 1 H); 7,78 (с, шир, 1 H); 7,69 (с, шир, 1 H); 7,52 (с, 1 H); 7,33 (кв, J=7,02 Гц, 1 H); 7,17–7,25 (м, 1 H); 7,17–7,25 (м, 1 H); 7,10 (т, J=7,48 Гц, 1 H); 6,98 (т, J=7,55 Гц, 1 H); 5,90 (с, 2 H); 3,92–4,05 (м, 2 H).

Пример 3: рекристаллизация неочищенного (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамида (Соединение I) в полиморфную форму Е

В четырехгорлую круглодонную колбу на 5 л, снабженную механической мешалкой, конденсатором, капельной воронкой, впускным-выпускным отверстием для азота, термопарой и нагревательно-охлаждающей емкостью, загружали неочищенное соединение I (67,4 г, 132 ммоль) и метанол (2500 мл). Смесь нагревали до >60°C (например, выше 70°C) с получением раствора. Раствор фильтровали и фильтрат нагревали до >60°C. Воду (1500 мл) добавляли к смеси при поддержании температуры >60°C. Смеси давали остыть до комнатной температуры в течение 1 ч и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом/водой (600 мл, 1/1 об/об). Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме при 80°C в течение 72 ч с получением соединения I в виде полиморфной формы Е в виде белого твердого вещества (59,5 г, выход 88%).

Пример 4А: рекристаллизация полиморфной формы Е (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамида в полиморфную форму А

В 4 круглодонную колбу на 1 л, снабженную механической мешалкой, конденсатором, капельной воронкой, впускным-выпускным отверстием для азота, термопарой и нагревательно-охлаждающей

емкостью, загружали соединение I в виде полиморфной формы E (19,3 г, 38 ммоль) и этилацетат (600 мл). Смесь нагревали до >70°C с получением раствора. Раствор фильтровали и фильтрат перемешивали при 20–25°C в течение 16 ч с получением суспензии. Суспензию концентрировали в вакууме до конечного объема ~150 мл. Гептан (300 мл) добавляли к суспензии в течение 20 минут и смесь концентрировали в вакууме до конечного объема ~350 мл. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали гептаном (50 мл). Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме при 100°C в течение 3 ч с получением полиморфной формы A в виде белого твердого вещества (19,1 г, выход 99%).

Пример 4В: рекристаллизация неочищенного (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил) пиримидин-4-ил) амино) метил)-2-гидроксипропанамида (Соединение I) в полиморфную форму A

Полиморфную форму A также получали непосредственно из неочищенного соединения I путем выделения из этилацетата способом, аналогичным описанному в примере 4А, с использованием неочищенного соединения I вместо формы E в качестве исходного материала.

Полиморфную форму A также получали непосредственно из неочищенного соединения I путем выделения из DMSO/воды после нагревания при температуре выше, чем 60°C.

Полиморфную форму A также выделяли, когда неочищенное соединение I суспендировали в любом из растворителей гептан, (изопропилацетат) IPAC, этанол, этилацетат или декан при комнатной температуре и оставляли перемешиваться в течение 14–30 часов. Образцы фильтровали и остаточные твердые вещества анализировали с помощью порошковой рентгеновской дифракции.

Пример 5А: рекристаллизация полиморфной формы E (R)-3,3,3-трифтор-2-(((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1H-пиразол-3-ил) пиримидин-4-ил) амино) метил)-2-гидроксипропанамида в полиморфную форму D

В 4 круглодонную колбу на 2 л, снабженную механической мешалкой, конденсатором, капельной воронкой, впускным-выпускным

отверстием для азота, термopарой и нагревательно-охлаждающей емкостью, загружали соединение I в виде полиморфной формы E (14,0 г, 28 ммоль) и н-декан (560 мл). Смесь нагревали до 145–155°C и выдерживали при 145–155°C в течение 45 мин. Полученную суспензию охлаждали до 20–30°C в течение 1 ч и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали гептаном (280 мл). Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме при 80°C в течение 72 ч с получением соединения I в виде формы D в виде белого твердого вещества (12,9 г, выход 92%).

Пример 5В: другие способы получения полиморфной формы D

Полиморфную форму D также получали путем нагревания многих других полиморфных форм (чистых) при 180°C, как показано на фиг. 12 и описано ниже. В некоторых вариантах осуществления, соединение I нагревали с получением полиморфа формы D. В некоторых вариантах осуществления, полиморф формы F нагревали с получением полиморфа формы D. В некоторых вариантах осуществления, полиморф формы B нагревали с получением полиморфа формы D. В некоторых вариантах осуществления, полиморф формы E нагревали с получением полиморфа формы D. В некоторых вариантах осуществления, полиморф формы G нагревали с получением полиморфа формы D. В некоторых вариантах осуществления, полиморф формы H нагревали с получением полиморфа формы D.

В круглодонную колбу 100 мл загружали Соединение I, форма F, форма B, форма E, форма G или форма H (5 г). Твердое вещество нагревали до 180°C и выдерживали при 180°C в течение 5 мин. Все твердое соединение I медленно расплавляется и растворяется, давая твердое вещество. Твердое вещество измельчали с помощью ступки и пестика с получением ~4,8 г порошка. ВЭЖХ показала чистоту 99,8%. Порошковая рентгеновская дифракция показала, что это форма D. DSC показал резкий пик при 196°C.

Пример 6: Получение формы F

Новая полиморфная форма F была получена, когда форму A нагревали в чистом виде при 160°C. Эта форма кажется нестабильной при комнатной температуре и не была выделена чистой.

Пример 7: рекристаллизация неочищенного (R)-3,3,3-трифтор-

2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамида (Соединение I) в полиморфную форму G

В колбу, снабженную мешалкой, загружали неочищенное соединение I (2,0 г) и ацетон (15,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре (22-25°C) в течение двух часов. Полученную суспензию затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетоном (5 мл). Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме при 40°C в течение 15 ч с получением полиморфа формы G в виде белого твердого вещества.

Полиморфную форму G также получали путем перемешивания полиморфной формы H, полученной, как описано ниже, в ацетоне при комнатной температуре, с последующей фильтрацией и сушкой в вакууме при 30-40°C.

Пример 8: рекристаллизация неочищенного (R)-3,3,3-трифтор-2-((5-фтор-2-(1-(2-фторбензил)-5-(изоксазол-3-ил)-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)метил)-2-гидроксипропанамида в полиморфную форму H

В колбу, снабженную мешалкой, загружали неочищенное соединение I (2,0 г) и ацетон (15,0 мл). Смесь нагревали до 45-50°C и перемешивали пока не образуется раствор. Горячий раствор затем фильтровали и медленно охлаждали до комнатной температуры при перемешивании. Перемешивали в течение дополнительных 15 часов и полученную суспензию затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетоном (5 мл). Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме при 40°C в течение 15 ч с получением полиморфной формы H в виде белого твердого вещества.

Пример 9: Характеристика полиморфа

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD):

Следы при порошковой рентгеновской дифракции получали с использованием прибора D8 Advance, Bruker; используя один из двух методов:

Сканирование 5-45° 2-тета, размер шага 0,02°, 1 с на шаг; или

Сканирование 3-40° 2-тета, размер шага 0,037°, 1,5 с на шаг

Инфракрасная спектроскопия с использованием преобразования Фурье (FTIR):

Следы при FTIR были получены с использованием устройства Nicolet iS10 FTIR от ThermoFisher Scientific

Способ: Анализировали по нарушенному полному внутреннему отражению с 32 сканированием и разрешением 4 в диапазоне волновых чисел 525–4000 см^{-1} с фоном, полученным перед каждым измерением

Пример 10: Получение HCl соли

Протокол 1: 50,5 мг соединения I в виде его полиморфной формы D и 98,2 мл 1 М HCl суспендировали в 2 мл i-PrOH. Суспензию перемешивали при температуре от 20 до 40°C. Использовали скорость нагревания 40°C/час и скорость охлаждения 5°C/час. Через 8 дней суспензию фильтровали и твердое вещество сушили в вакууме (приблизительно 5 мбар, 1 час).

Протокол 2: 299,9 мг соединения I в виде его полиморфной формы D и несколько кристаллов полученной выше соли хлористоводородной кислоты (из протокола 1) суспендировали в 5 мл i-PrOH. Затем добавляли 589 мл 1 М HCl и 5 мл i-PrOH, и суспензию перемешивали при температуре, колеблющейся от 20 до 40°C. Использовали скорость нагревания 40°C/час и скорость охлаждения 5°C/час. Через 6 дней суспензию фильтровали и твердое вещество сушили в вакууме (приблизительно 5 мбар, 1 час).

Пример 11: Характеристика соли HCl

HCl соль соединения I характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой на фиг. 11.

HCl соль Соединения I характеризовали элементным анализом, дающим измеренные и рассчитанные значения для соотношения 1:1 (Форма D:HCl), показанные в таблице ниже:

Элемент	Измеренные значения	Рассчитанные значения Форма D:HCl=1:1
C	45,8% масс.	46,2% масс.
H	3,3% масс.	3,1% масс.
N	18,0% масс.	18,0% масс.

О	8,8% масс.	8,8% масс.
С1	6,3% масс.	6,5% масс.

Терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения изобретения. Как используется в настоящем документе, формы единственного числа предназначены также для включения форм множественного числа, если контекст явно не указывает на иное. Далее будет понятно, что термины «содержать» (и любые его формы, такие как «содержит» и «содержащий»), «иметь» (и любые его формы, такие как «имеет» или «имеющий»), «включать» (и любые его формы, такие как «включает» и «включающий») и «вмещают» (и любые его формы, такие как «вмещает» и «вмещающий») и любые другие их грамматические варианты являются открытыми глаголами-связками. В результате способ или средство, которое «содержит», «имеет», «включает» или «вмещает» одну или несколько стадий или элементов, обладает этой одной или несколькими стадиями или элементами, но не ограничивается наличием только этой одной или нескольких стадиями или элементами. Аналогично, стадия способа или элемент средства, которые «содержат», «имеют», «включают» или «вмещают» одну или несколько особенностей, обладают этими одной или несколькими особенностями, но не ограничиваются обладанием только одной или несколькими особенностями. Кроме того, способ или структура, которые сконфигурированы определенным образом, сконфигурированы, по меньшей мере, таким образом, но также могут быть сконфигурированы способами, которые не перечислены.

Как используется в настоящем документе, термины «содержащий», «имеет», «включающий», «вмещающий» и другие их грамматические варианты охватывают термины «состоящий из» и «состоящий по существу из».

Фраза «состоящий в основном из» или ее грамматические варианты при использовании в настоящем документе должны восприниматься как указывающие заявленные признаки, целые числа, стадии или компоненты, но не исключают добавления одного или

нескольких их дополнительных признаков, целых чисел, стадий, компонентов или групп, но только если их дополнительные признаки, целые числа, стадии, компоненты или группы существенно не изменяют основные и новые характеристики заявленной композиции, средства или способа.

Все публикации, процитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылки так, как если бы каждая отдельная публикация была конкретно и индивидуально указана для включения в качестве ссылки в настоящем описании, как если бы она была полностью изложена.

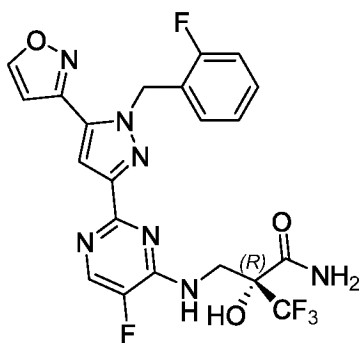
Объект, включенный посредством ссылки, не считается альтернативой каким-либо ограничениям формулы изобретения, если не указано иное.

В тех случаях, когда в настоящем описании упоминается один или несколько диапазонов, предполагается, что каждый диапазон предназначен для краткого представления информации, где подразумевается, что диапазон охватывает каждую дискретную точку в пределах диапазона, как если бы он был полностью изложен в данном документе.

Хотя несколько аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения были описаны и изображены в настоящем документе, специалисты в данной области могут повлиять на альтернативные аспекты и варианты осуществления для достижения тех же целей. Соответственно, настоящее раскрытие и прилагаемая формула изобретения предназначены для охвата всех таких дополнительных и альтернативных аспектов и вариантов осуществления, которые соответствуют истинному духу и объему изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая свободная форма формы Е соединения I:

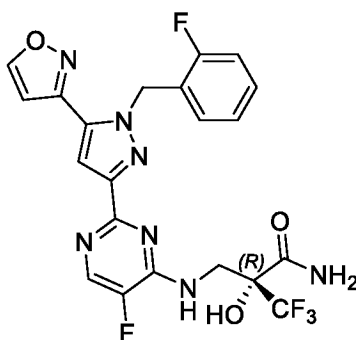


соединение I.

характеризующаяся пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими: 7,4, 18,8-19,3, 21,1, 24,8 и 25,5 °2θ.

2. Кристаллическая свободная форма формы Е соединения I по п.1, дополнительно характеризующаяся (i) пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими 7,4, 13,9, 15,1, 16,3, 17,6, 18,8-19,3, 21,1, 22,3-22,5, 24,8, 25,5 и 27,1 °2θ; (ii) ИК-спектром, который показывает максимальный пик при 1690 см⁻¹; (iii) ИК-спектром, который показывает максимальный пик при 1515 см⁻¹; или ИК-спектром, который показывает полосу с максимумом при 1690 и 1515 см⁻¹.

3. Кристаллическая свободная форма формы А соединения I:



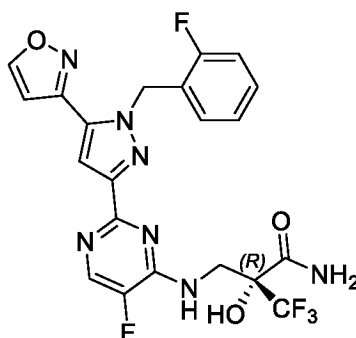
Соединение I,

характеризующаяся пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими 6,0, 18,3, 19,3, 20,2 и 22,0 °2θ.

4. Кристаллическая свободная форма формы А соединения I по п.3, дополнительно характеризующаяся одним или несколькими пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими: 6,0, 8,5, 9,5, 12,4-12,9, 13,4, 17,1, 18,3, 19,3, 20,2, 22,0,

30,1 и 34,1 °2 θ ; (ii) пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими: 6,0, 6,7, 8,5, 9,5, 10,9, 12,4-12,9, 13,4, 16,2, 17,1, 18,3, 19,3, 20,2, 22,0, 23,0, 24,1-24,8, 25,8, 30,1 и 34,1 °2 θ ; (iii) пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими: 6,1 (80,81% отн. инт.), 9,6 (40,35%), 12,6 (41,26%), 13,6 (43,19%), 18,4 (53,57%), 19,4 (100,00%), 20,3 (57,01%) и 22,0 (56,64) °2 θ ; или (iv) ИК-спектром, который показывает полосу с максимумом при 1730 см⁻¹.

5. Кристаллическая свободная форма формы D соединения I:

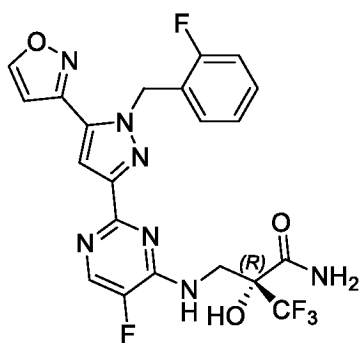


Соединение I,

характеризующаяся пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, выбранными из: 17,1, 18,1, 18,8 и 25,0 °2 θ .

6. Кристаллическая свободная форма формы D соединения I по п.5, дополнительно характеризующаяся (i) пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими: 8,8, 17,1, 18,1, 18,8 и 25,0 °2 θ ; (ii) пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими: 4,7 (97,11% отн. инт.), 8,3 (64,04%), 18,1 (80,97%), 18,6 (100,00%), и 26,8 (65,25) °2 θ ; (iii) ИК-спектром, который показывает полосу с максимумом при 1665 см⁻¹; (iv) ИК-спектром, который показывает полосу с максимумом при 1639 см⁻¹; (v) ИК-спектром, который показывает полосу с максимумом при 968 см⁻¹; или ИК-спектром, который показывает полосу с максимумом при 1665, 1639 и 968 см⁻¹.

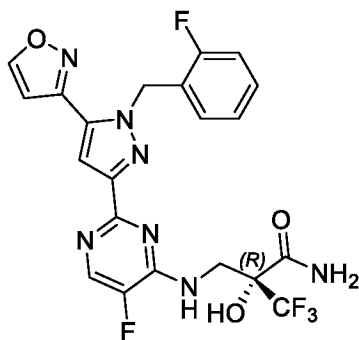
7. Кристаллическая свободная форма формы F соединения I:



Соединение I,

характеризующаяся пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими: 5,3 (100,00% отн. инт.), 8,6 (58,80%), 16,4 (62,95%), и 19,0 (48,51%) °2θ.

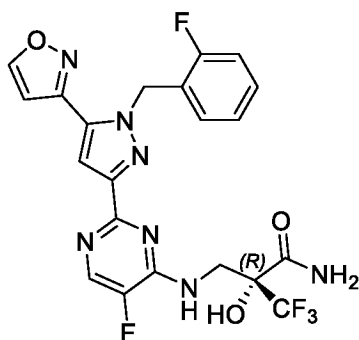
8. Кристаллическая свободная форма формы G соединения I:



Соединение I,

характеризующаяся пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими: 10,7 (55,47% отн. инт.), 13,9 (42,47%), 18,33 (100,00% %), и 21,6 (40,73%) °2θ.

9. Кристаллическая свободная форма формы H соединения I:



Соединение I,

характеризующаяся пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими: 5,77 (89,22% отн. инт.), 6,39 (100,00% %), 9,1 (84,17%), и 18,5 (67,04%) °2θ.

10. Кристаллическая свободная форма формы H соединения I по

п.9, дополнительно характеризующаяся пиками на порошковой рентгеновской дифрактограмме, включающими: 5,77 (89,22% отн. инт.), 6,39 (100,00% %), 9,1 (84,17%), 18,5 (67,04%), и 18,83 (67,04%) $\circ 2\theta$.

11. Способ получения кристаллической свободной формы Е соединения I по п.1, включающий:

а. растворение неочищенного соединения I в MeOH при минимум 60°C с получением раствора;

б. фильтрование указанного раствора и нагревание фильтрата при минимум 60°C;

с. добавление воды к указанному фильтрату с образованием водного раствора и охлаждение указанного водного раствора до комнатной температуры;

д. фильтрование указанного водного раствора и сушка фильтрата в вакууме.

12. Способ получения кристаллической свободной формы А соединения I по п.3, включающий:

(i) следующие стадии:

а. растворение кристаллической свободной формы Е по п.п.1 или 2 в этилацетате при минимум 70°C с получением раствора;

б. фильтрование указанного раствора и перемешивание полученного фильтрата при 20-25°C в течение 16 часов с образованием суспензии;

с. концентрирование и фильтрация, и сушка указанной суспензии под вакуумом; или

(ii) следующие стадии:

а. растворение неочищенного соединения I в этилацетате при минимум 70°C с получением раствора;

б. фильтрование указанного раствора и перемешивание полученного фильтрата при 20-25°C в течение 16 часов с образованием суспензии; и

с. концентрирование и фильтрация, и сушка указанной суспензии под вакуумом; или

(iii) следующие стадии:

а. нагревание неочищенного соединения I в DMSO при минимум

60°C с образованием раствора;

b. добавление воды с образованием суспензии и

c. фильтрование указанной суспензии с выделением кристаллической свободной формы А; или

(iv) следующие стадии:

a. суспендирование неочищенного соединения I в растворителе, выбранном из гептана, IPAC, этанола, этилацетата или декана или их смеси;

b. перемешивание в течение 14-30 часов при комнатной температуре; и

c. фильтрование до указанной суспензии и сушка в вакууме.

13. Способ получения кристаллической свободной формы D соединения I по п.5, включающий

(i) следующие стадии:

a. смешивание кристаллической свободной формы E по п.п.1 или 2 с н-деканом при 145-155°C с получением суспензии;

b. охлаждение суспензии до 20-30°C в течение 1 часа; и

c. фильтрование указанной суспензии и сушка в вакууме; или

(ii) нагревание любой одной из кристаллических свободных форм формы F по п.7, формы E по п.п.1 или 2, формы G по п.8 или формы H по п.п.9 или 10, или их смесей, чистых при 180°C.

14. Способ получения кристаллической свободной формы F соединения I по п.7, включающий нагревание формы А по п.п.3 или 4 в чистом виде при 160°C.

15. Способ получения кристаллической свободной формы G соединения I по п.8, включающий

(i) следующие стадии:

a. смешивание неочищенного соединения I в ацетоне при комнатной температуре в течение примерно 2 часов с образованием суспензии; и

b. фильтрование указанной суспензии и сушка в вакууме; или

(ii) следующие стадии:

a. перемешивание формы H по п.п.9 или 10 в ацетоне при комнатной температуре в течение примерно 2 часов с образованием суспензии; и

b. фильтрование указанной суспензии и сушка в вакууме.

16. Способ получения кристаллической свободной формы Н соединения I по п.п.9 или 10, включающий:

a. смешивание неочищенного соединения I с ацетоном при 45-50°C с получением раствора;

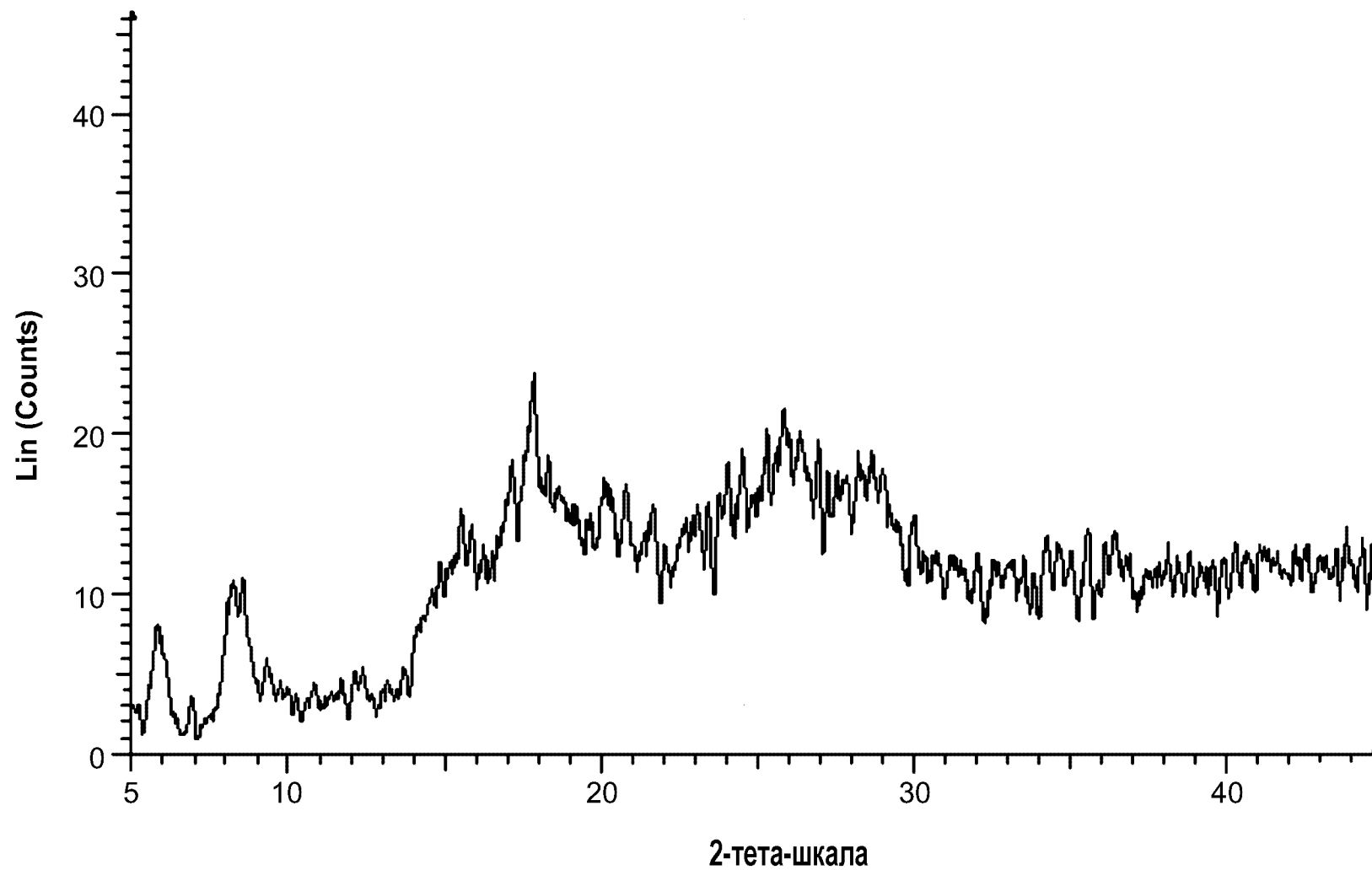
b. фильтрация и охлаждение с образованием суспензии; и

c. перемешивание и фильтрование указанной суспензии и сушка в вакууме.

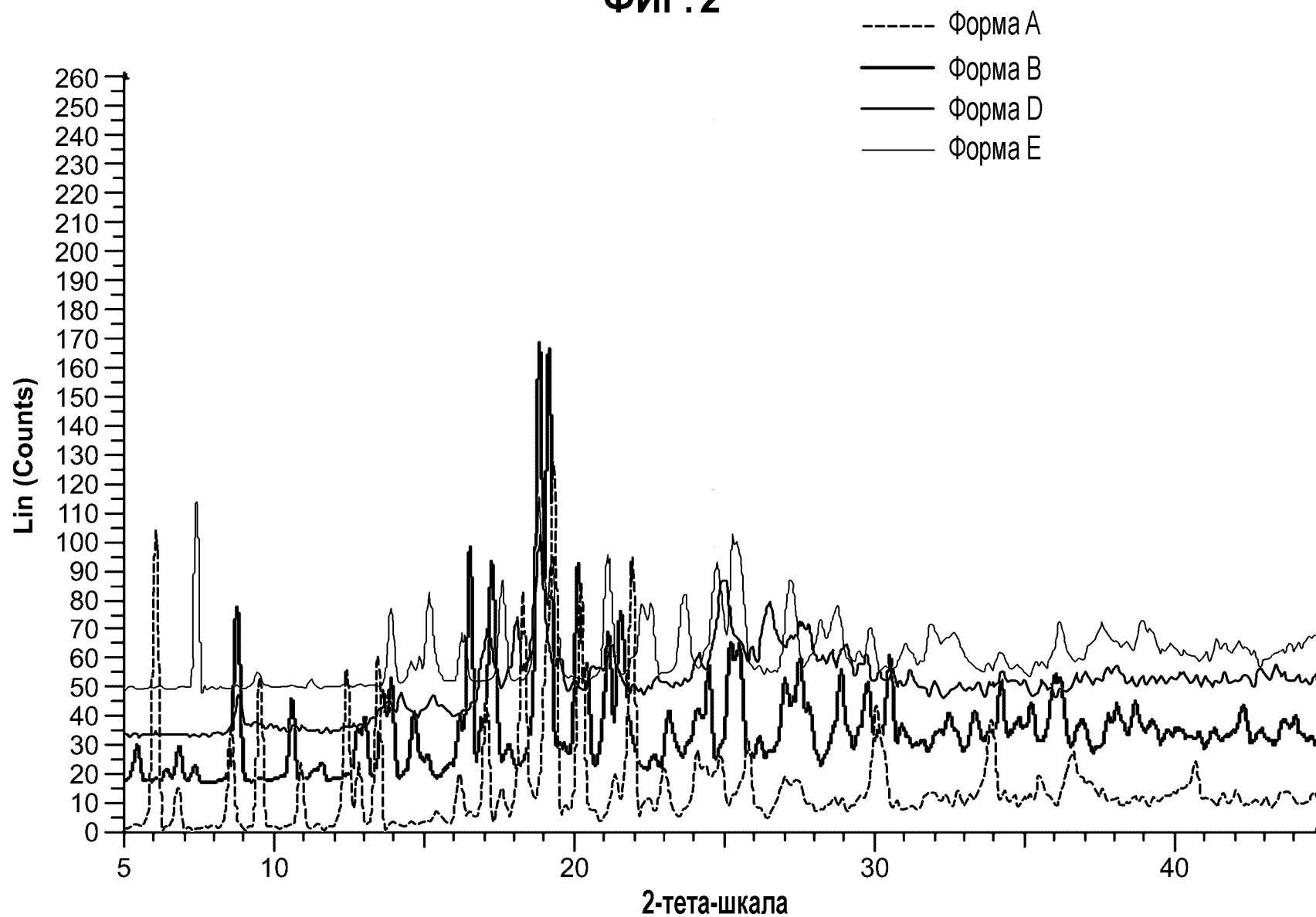
17. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую свободную форму соединения I по любому из п.п.1-10 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

ФИГ. 1

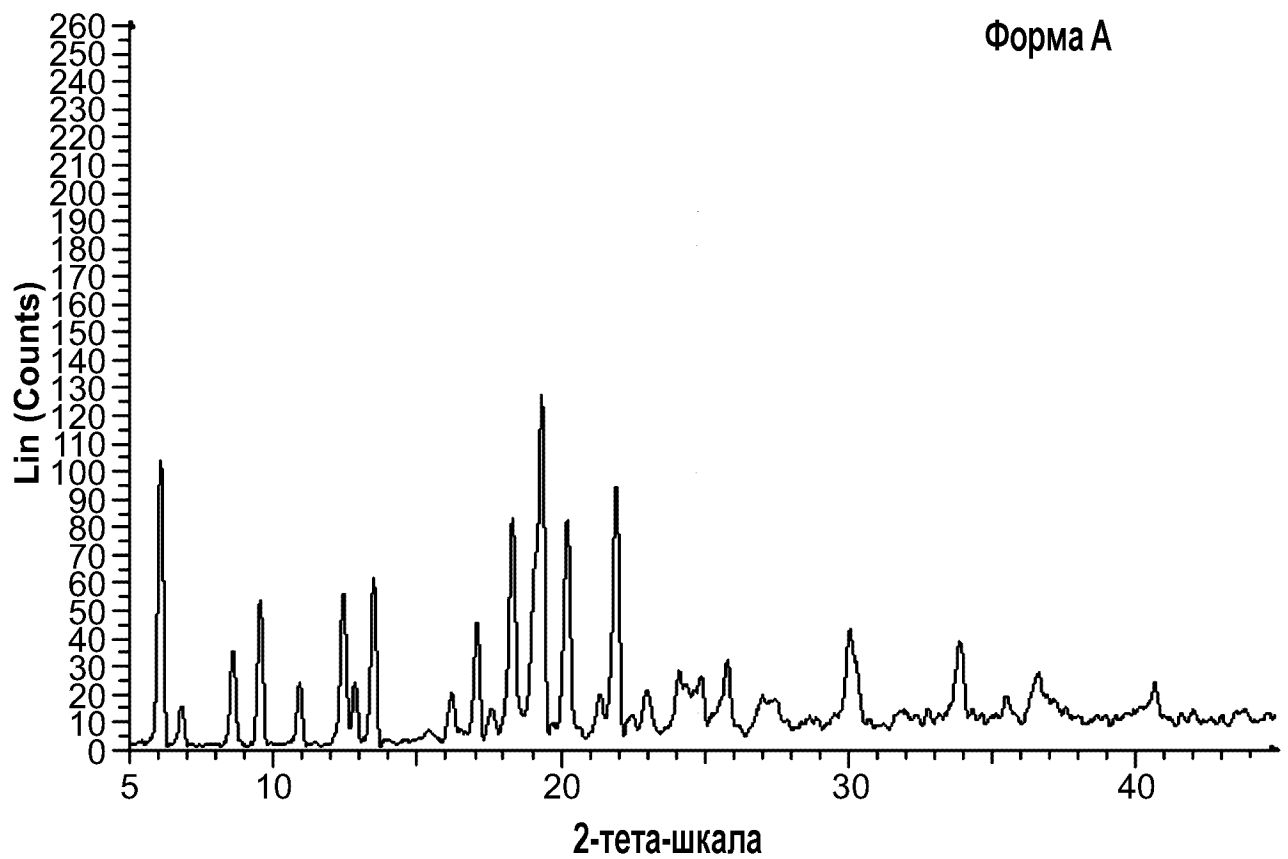
Аморфный



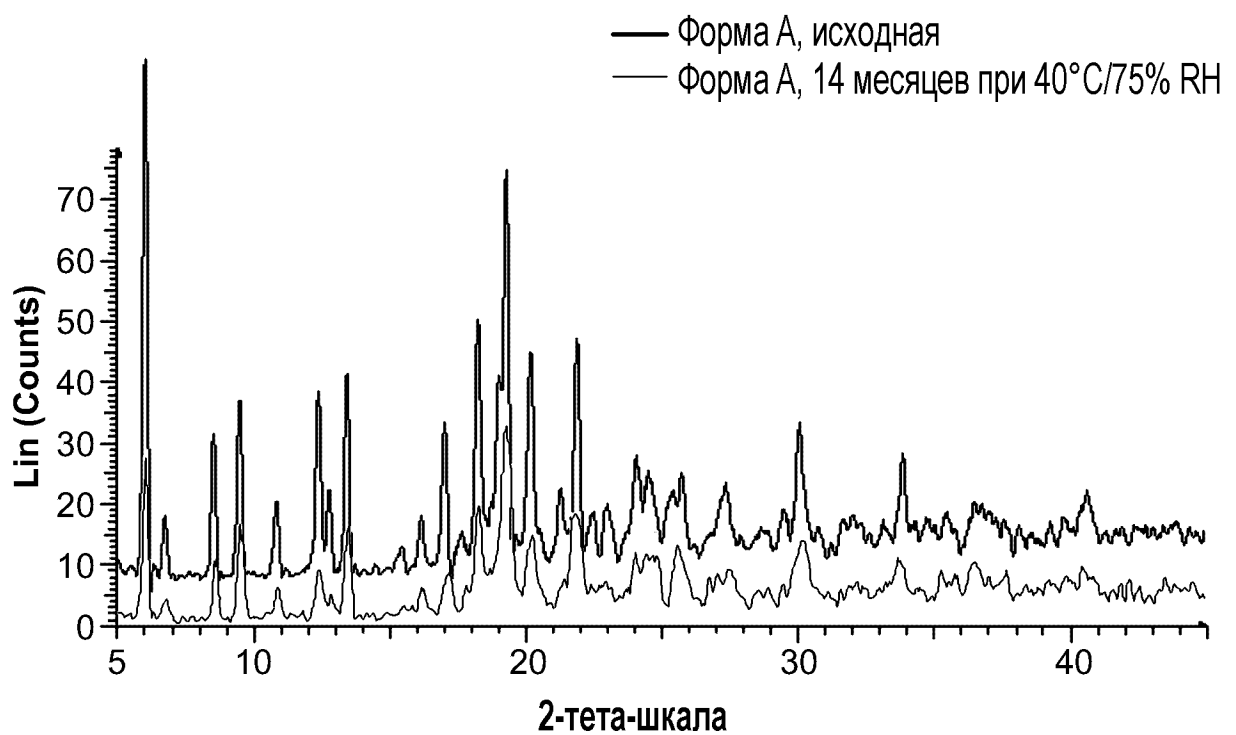
ФИГ. 2



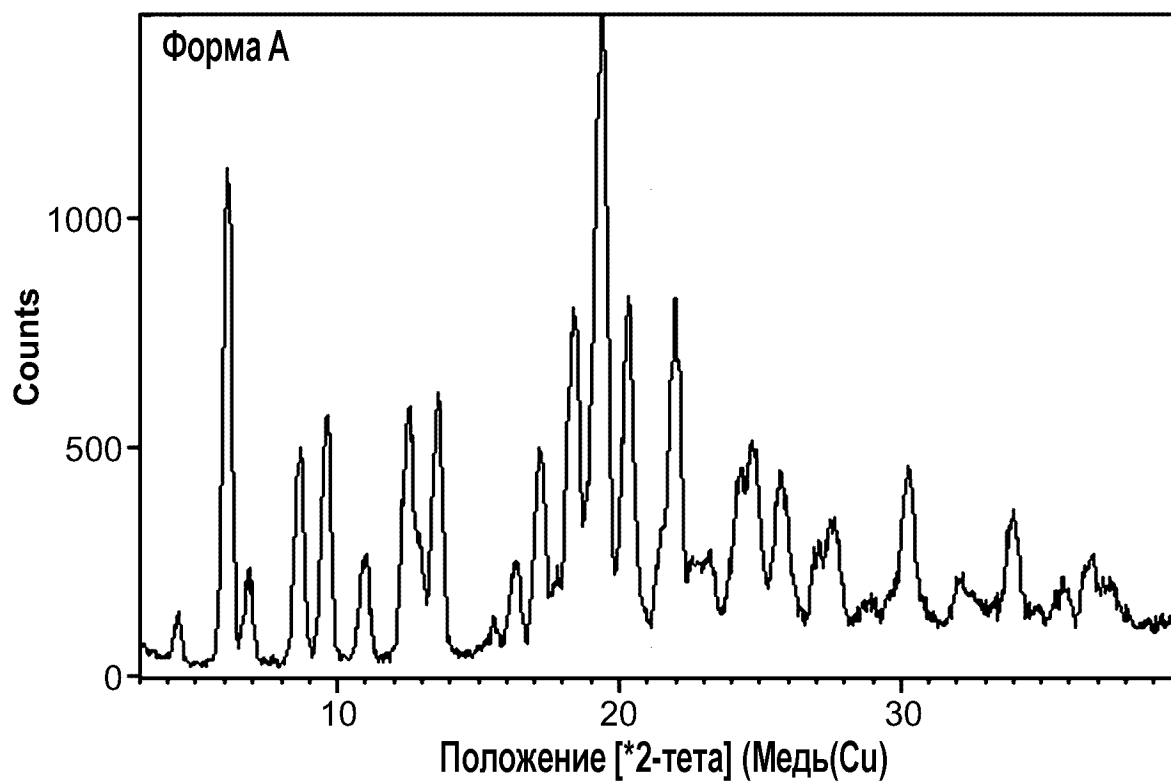
ФИГ. 3А



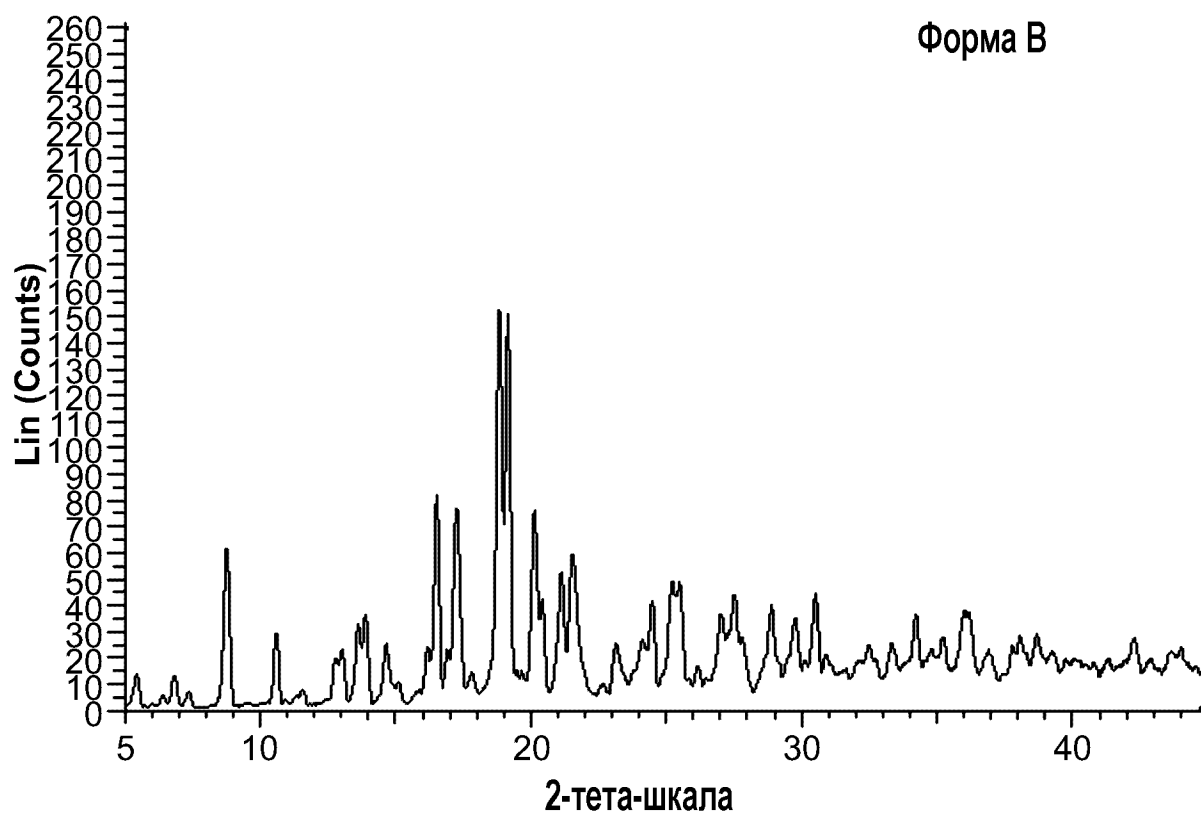
ФИГ. 3В



ФИГ. 3С

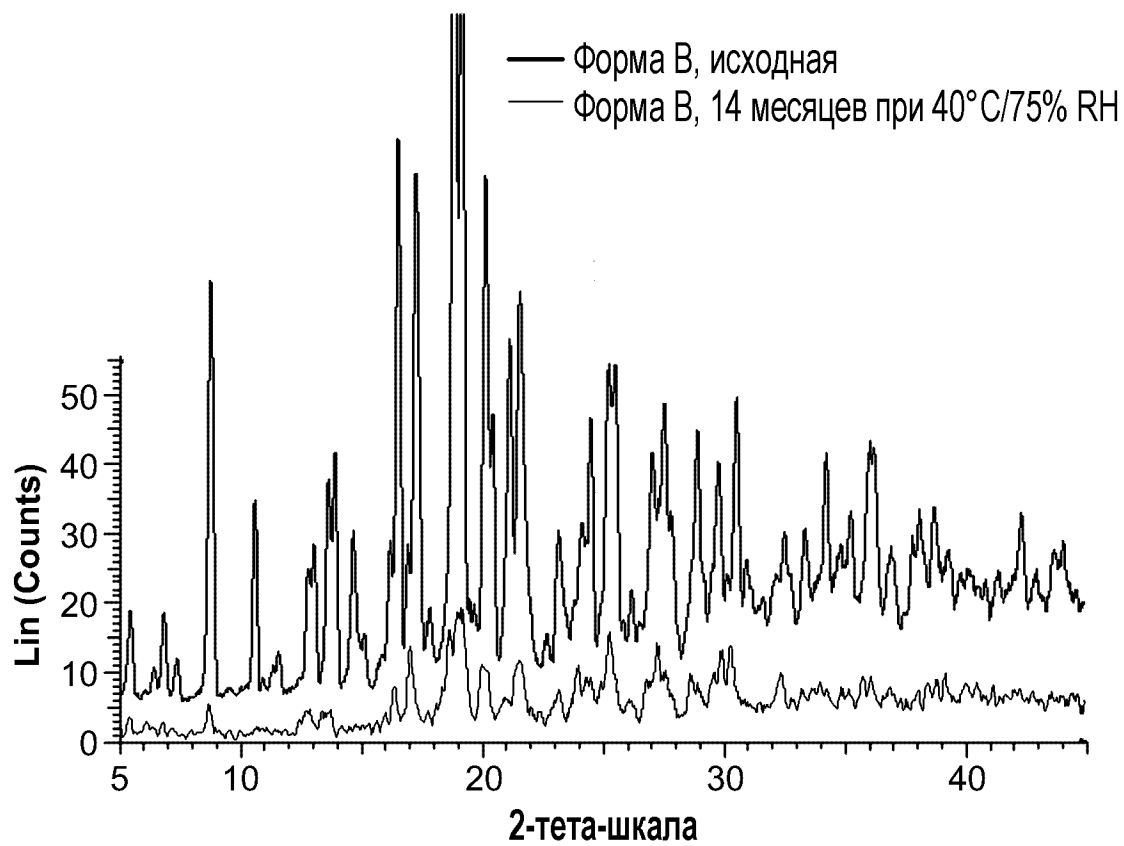


ФИГ. 4А

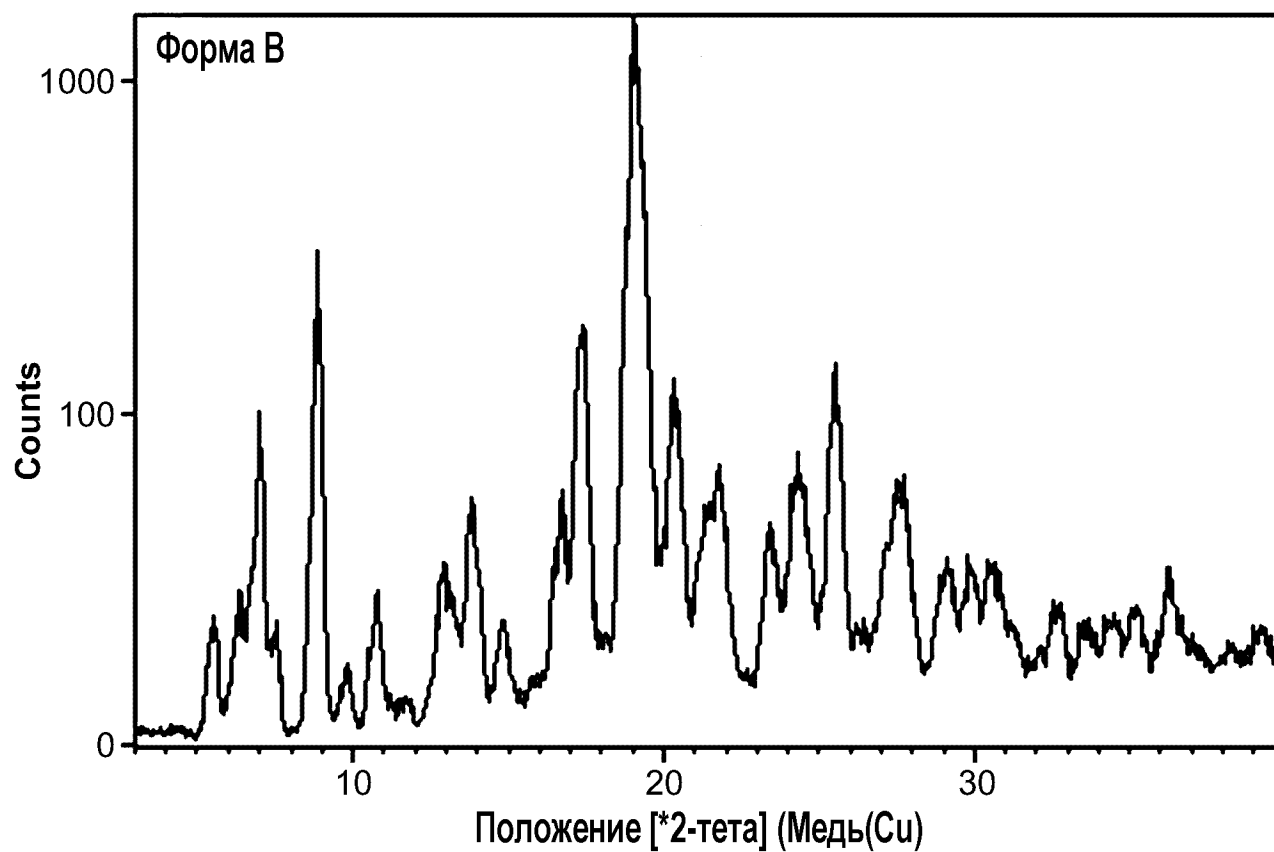


5/12

ФИГ. 4В

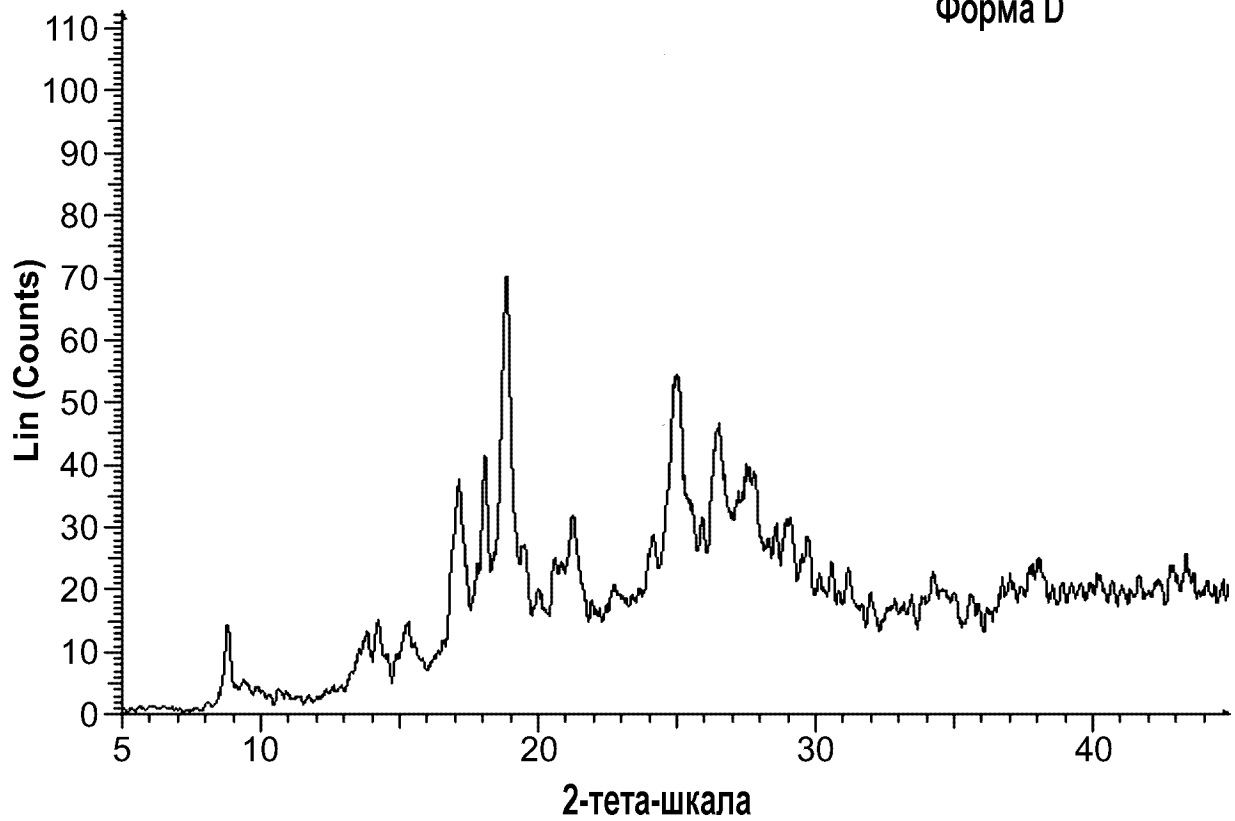


ФИГ. 4С

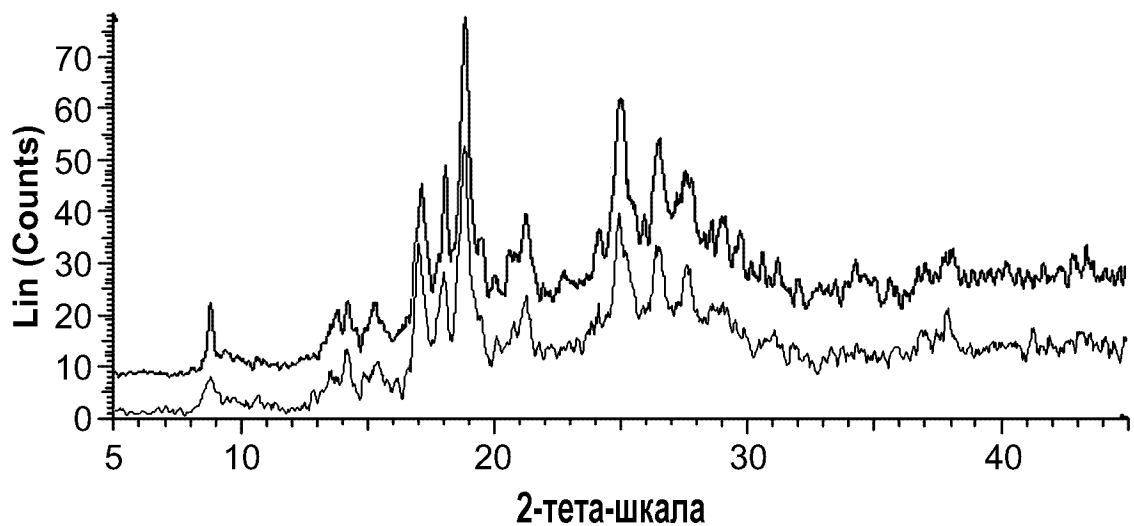


ФИГ. 5А

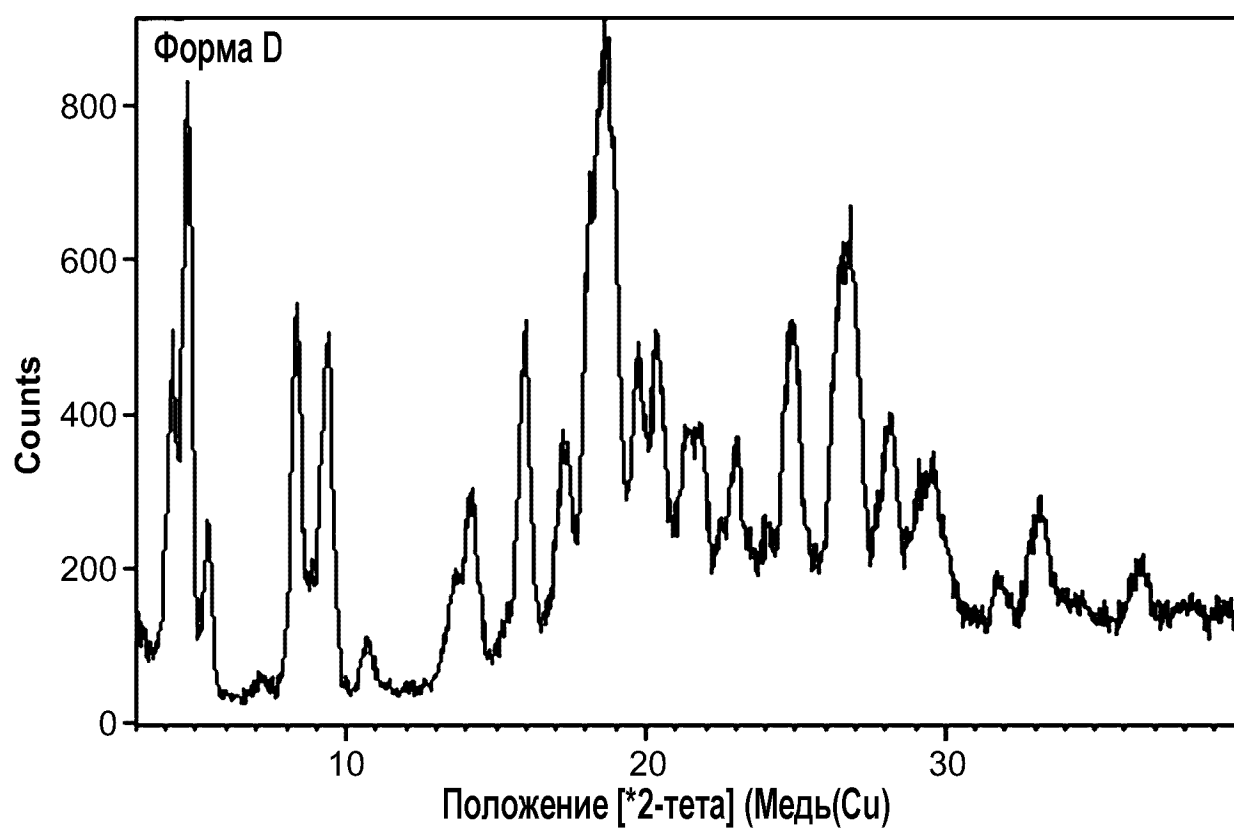
Форма D

**ФИГ. 5В**

— Форма D, исходная
— Форма D, 14 месяцев при 40°C/75% RH

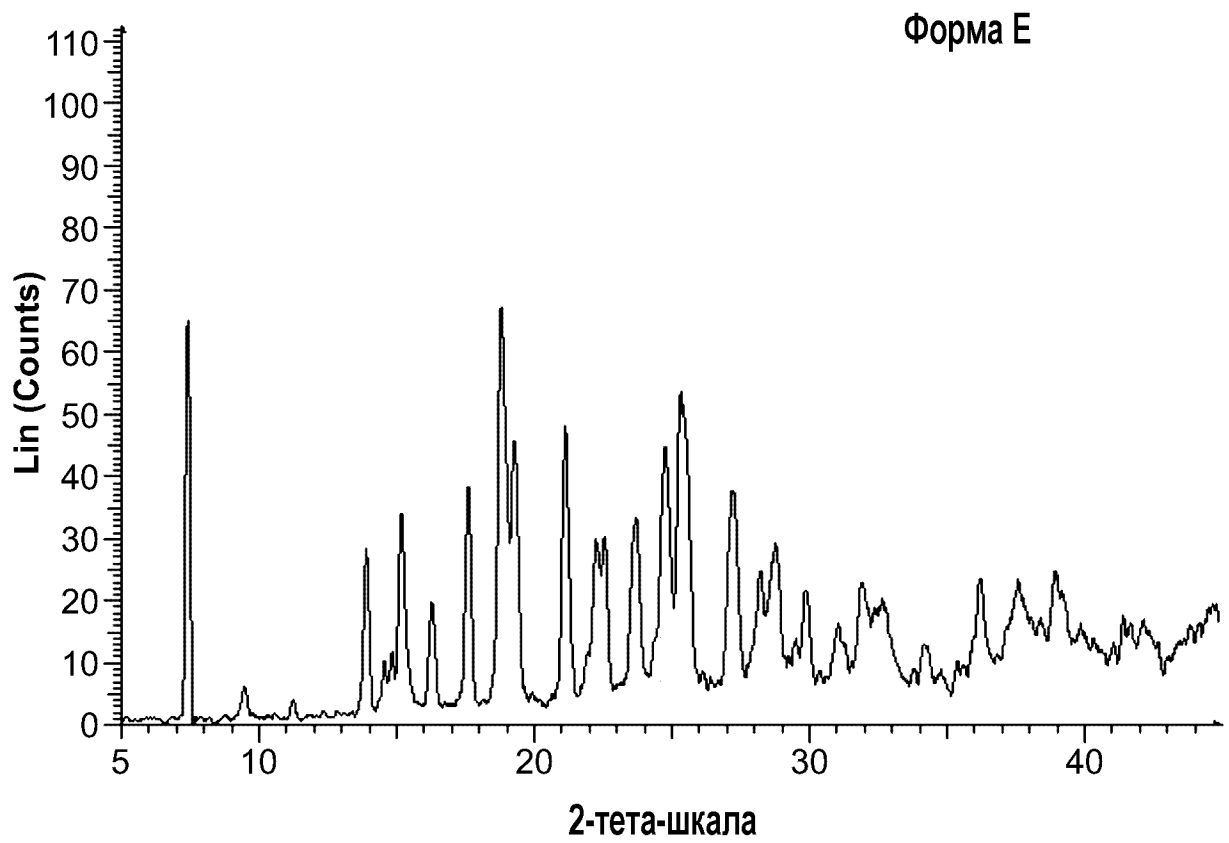


ФИГ. 5С

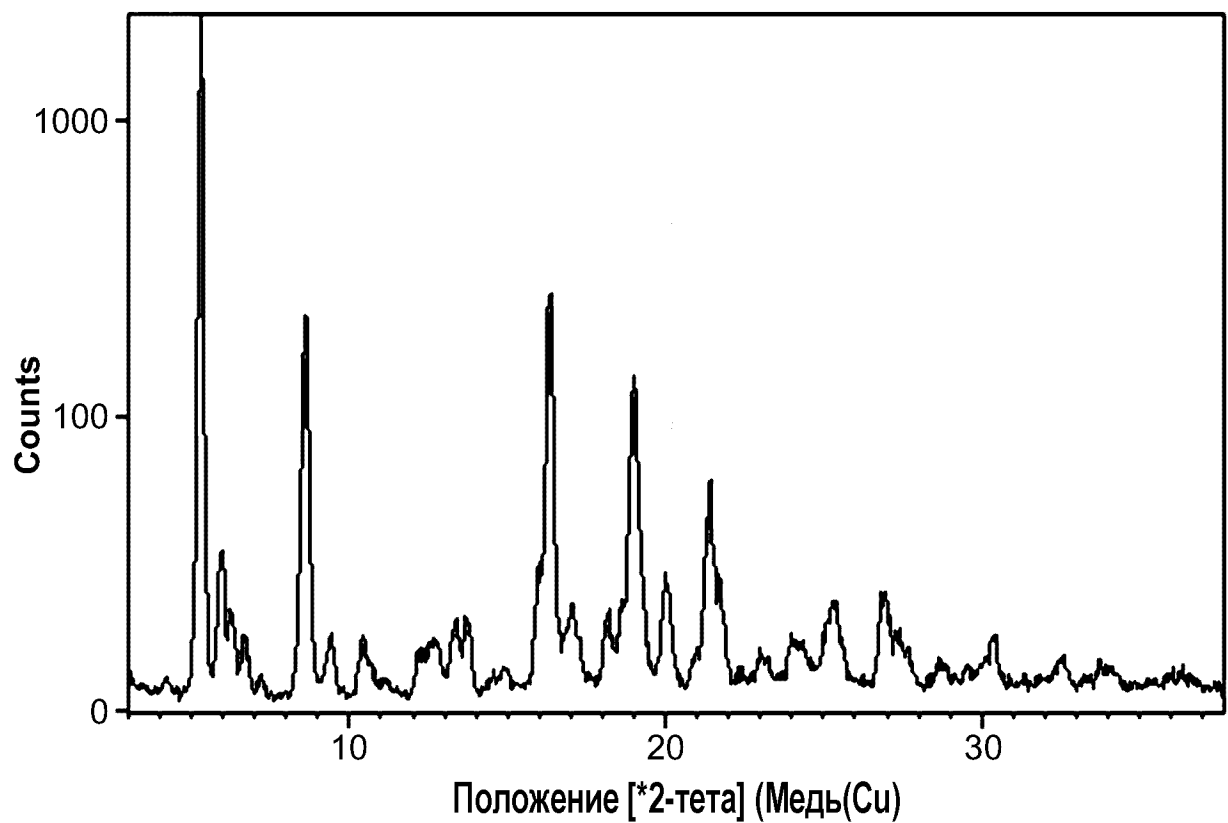


8/12

ФИГ. 6

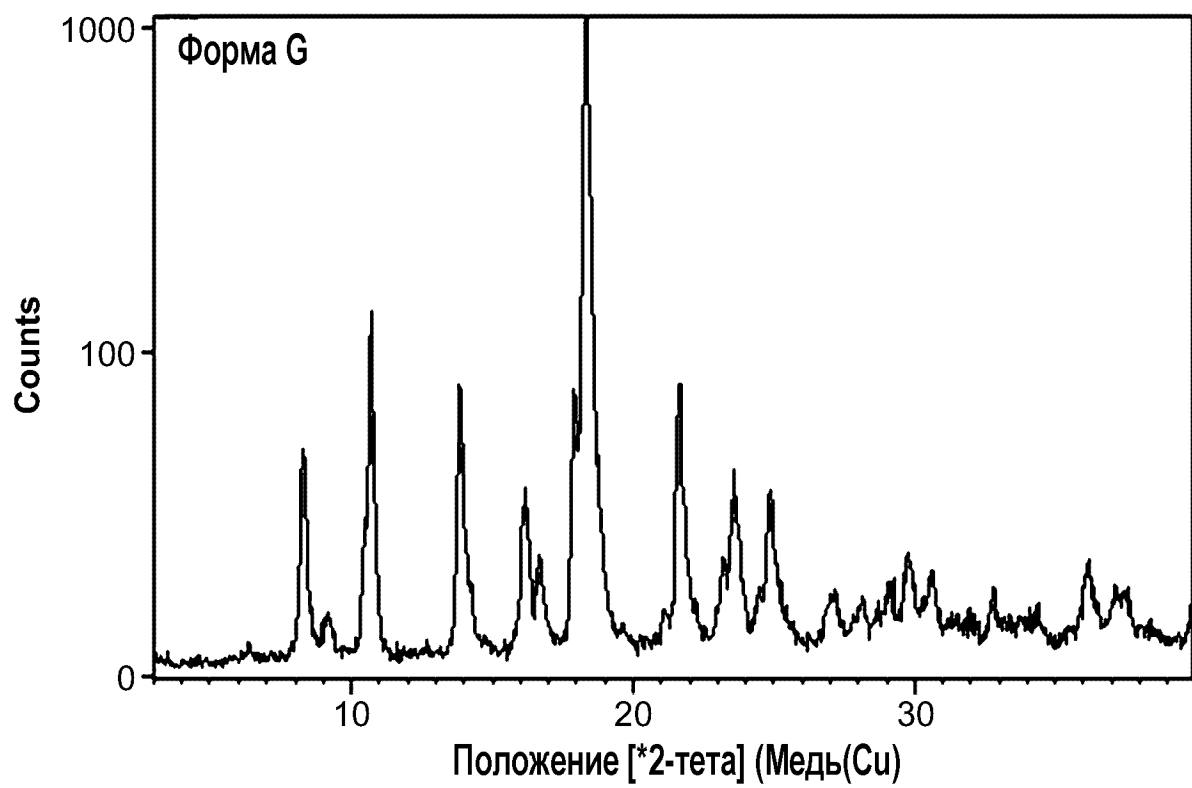


ФИГ. 7

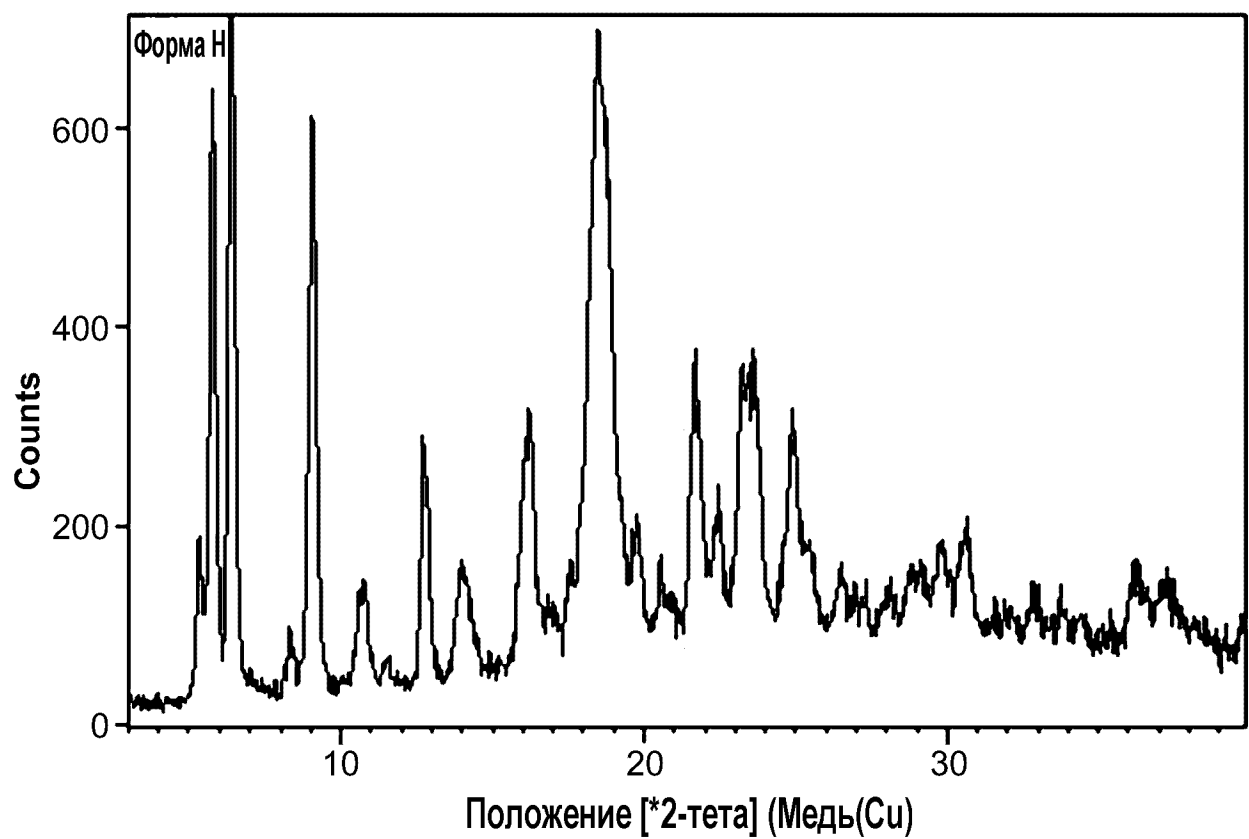


9/12

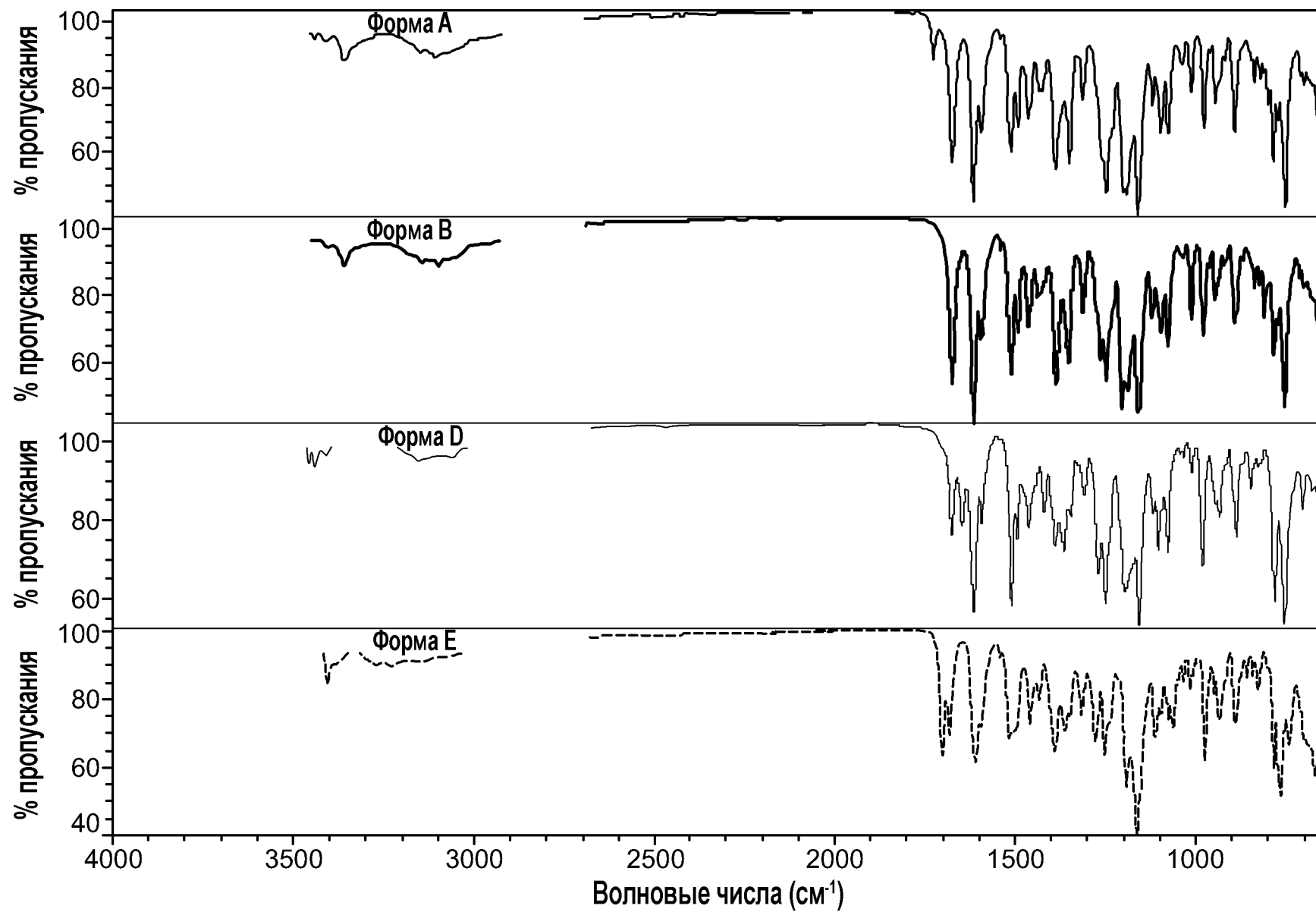
ФИГ. 8



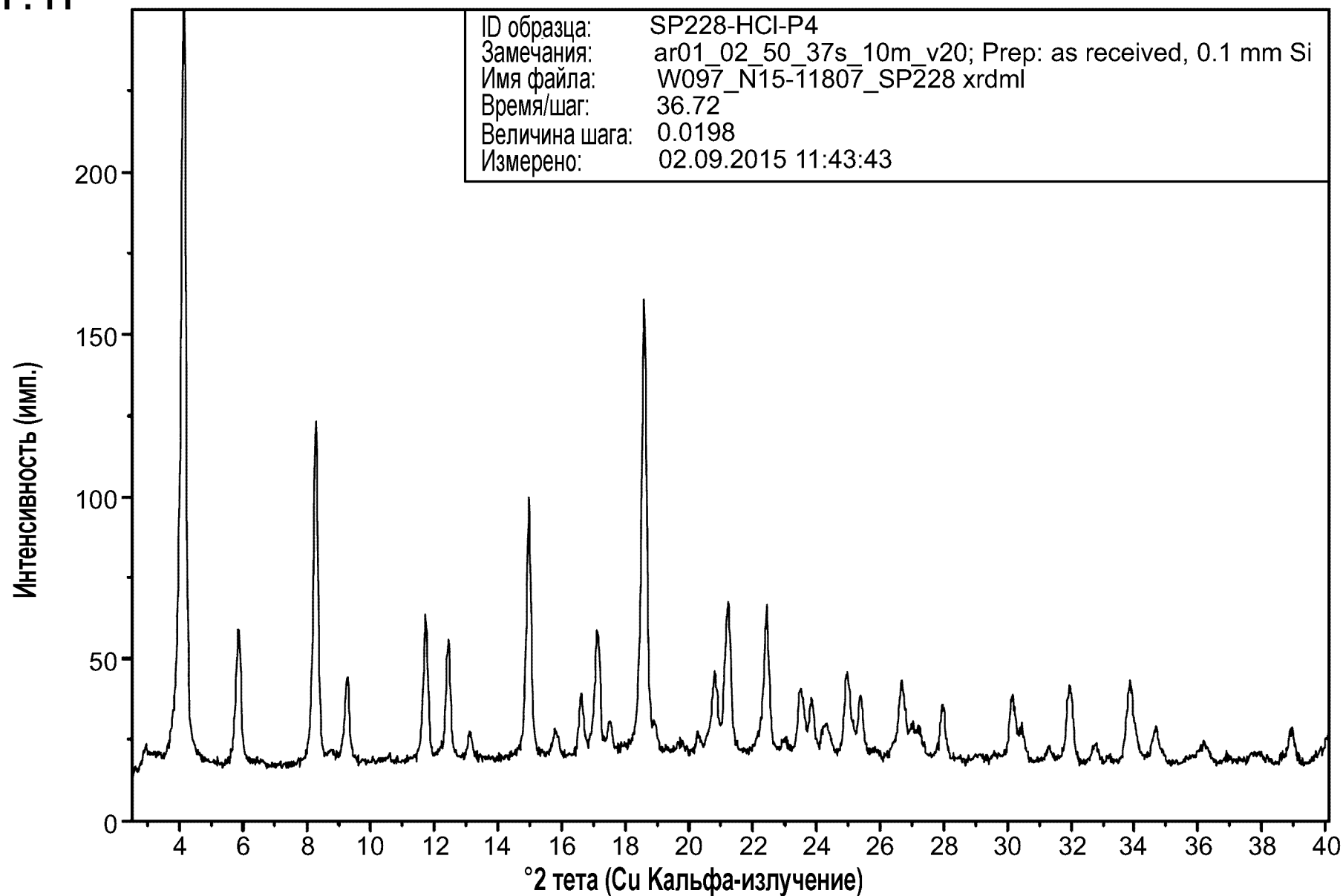
ФИГ. 9



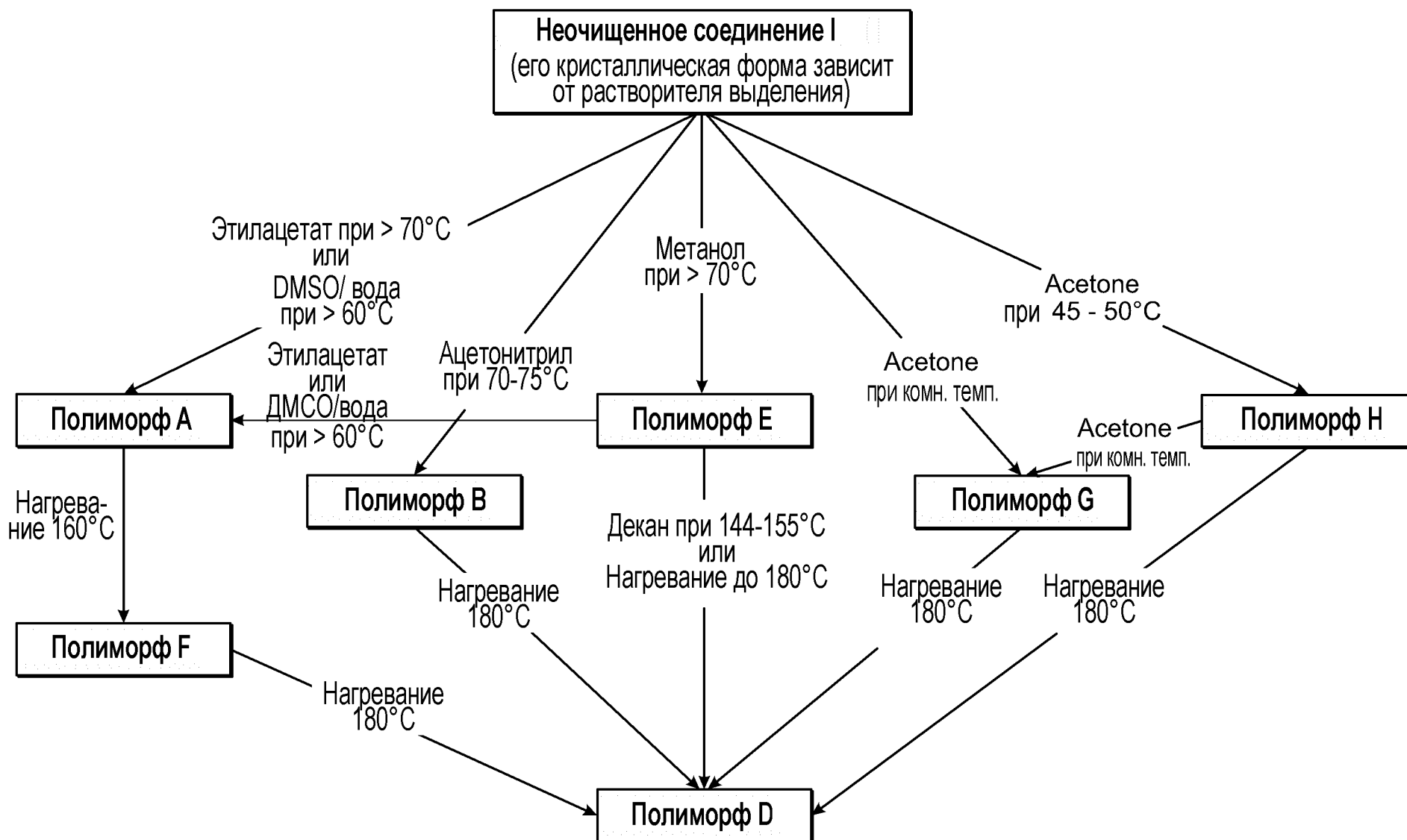
ФИГ. 10



ФИГ. 11



ФИГ. 12



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 127553-03820	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2017/040827	International filing date (<i>day/month/year</i>) 6 July 2017 (06-07-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 7 July 2016 (07-07-2016)
Applicant IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 2

- ☒ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/040827

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/14 A61K31/4439 A61P21/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/144100 A2 (NAKAI TAKASHI [US]; MOORE JOEL [US]; PERL NICHOLAS ROBERT [US]; IYENGA) 18 September 2014 (2014-09-18) cited in the application compound I-531 on page 149 and on page 437;	1-70
X	----- WO 2015/106268 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]) 16 July 2015 (2015-07-16) compound I-531 on page 154; -----	1-70



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 2017

Date of mailing of the international search report

10/10/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/040827

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014144100 A2	18-09-2014	AU 2014227862 A1	12-11-2015
		CA 2907111 A1	18-09-2014
		CN 105408328 A	16-03-2016
		EA 201591743 A1	29-02-2016
		EP 2970243 A2	20-01-2016
		HK 1213541 A1	08-07-2016
		HK 1221723 A1	09-06-2017
		JP 2016517432 A	16-06-2016
		KR 20150129002 A	18-11-2015
		US 2016031903 A1	04-02-2016
		US 2016347738 A1	01-12-2016
		US 2016375022 A1	29-12-2016
		US 2017136019 A1	18-05-2017
		US 2017137439 A1	18-05-2017
		WO 2014144100 A2	18-09-2014

WO 2015106268 A1	16-07-2015	EP 3094327 A1	23-11-2016
		US 2016324856 A1	10-11-2016
		WO 2015106268 A1	16-07-2015
