

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 043271

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.05.04

(21) Номер заявки  
202092109

(22) Дата подачи заявки  
2019.03.07

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

---

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СТИМУЛЯТОРА SGС

---

(31) 62/639,846

(32) 2018.03.07

(33) US

(43) 2021.03.04

(86) PCT/US2019/021080

(87) WO 2019/173551 2019.09.12

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
САЙКЛЕРИОН ТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Нги-Аддае Кваме В., Прасад Лина  
Кумари, Сторц Томас (US)

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

(56) WO-A1-2016087342

LEE R ROBERTS ET AL.: "Acidic triazoles as soluble guanylate cyclase stimulators", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 21, 13 August 2011 (2011-08-13), pages 6515-6518, XP028308807, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.08.071 [retrieved on 2011-08-28], table 1

WO-A1-2018045276

---

(57) Изобретение относится к кристаллической форме А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, которая применима в качестве стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC). Изобретение также предоставляет фармацевтические композиции, содержащие кристаллическую форму А, и способы применения указанной формы А для лечения нарушений ЦНС.

---

B1

043271

043271  
B1

### Родственные заявки

По настоящей заявке в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) испрашивается приоритет по дате подачи предварительной заявки U.S. № 62/639846, поданной 7 марта 2018 г., которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение посредством ссылки.

### Уровень техники

sGC является первичным рецептором для NO in vivo. При связывании с sGC, NO активирует его каталитический домен, что приводит к превращению гуанозин-5'-трифосфата (GTP) во вторичный мессенджер cGMP. В свою очередь, увеличенное содержание cGMP модулирует активность в прямом направлении эффекторов, включая протеинкиназы, фосфодиэстеразы (PDEs) и ионных каналов. В организме NO синтезируется из аргинина и кислорода с помощью различных ферментов синтазы оксида азота (NOS) и с помощью последовательного восстановления неорганического нитрата. Экспериментальные и клинические данные показывают, что уменьшенные концентрации NO, уменьшенная биодоступность NO и/или уменьшенная ответная реакция на эндогенно образовавшийся NO способствуют развитию многочисленных заболеваний. Стимуляторы sGC являются гем-зависимыми агонистическими ферментами sGC, который действует синергетически с переменными количествами NO с увеличением происходящего с его участием ферментативного превращения GTP в cGMP. Стимуляторы sGC четко отличаются и структурно не связаны с другим классом независимых от NO, гем-независимых агонистов sGC, известных, как активаторы sGC.

Одним таким стимулятором sGC является 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозин, представленный ниже, как соединение формулы (I):



Необходимы формы этого соединения, которые являются кристаллическими и, кроме того, обладают физическими характеристиками, которые обеспечивают эффективную доставку этого соединения пациенту.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новой кристаллической форме А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллическую форму А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения ЦНС у нуждающегося в нем пациента, включающему введению указанному пациенту кристаллической формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина.

### Краткое описание чертежей

На фиг. 1А приведена порошковая рентгенограмма (XRPD) формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover.

На фиг. 1В приведена порошковая рентгенограмма (XRPD) формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a] пирозина, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Panalytical Empyrean.

На фиг. 2 приведены результаты анализа с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина.

На фиг. 3 приведены результаты термогравиметрического анализа (TGA) формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина.

На фиг. 4 приведены результаты анализа с помощью динамической сорбции паров (DVS) формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина.

### Подробное описание изобретения

#### Определения

При использовании по отдельности термин "форма А" означает кристаллическую полиморфную форму А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина. Термины "форма А", "форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина" и "кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина" используются взаимозаменяемым образом. Термины "форма А", "форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a] пирозина" и "кристаллическая

форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" включают только безводную форму 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина в виде свободной формы. Форму А можно охарактеризовать с помощью, например, только XRPD или XRPD в комбинации с одним или большим количеством следующих: DSC, DVS и TGA.

При использовании в настоящем изобретении термин "форма" как в форме А означает кристаллический твердый аддукт, содержащий только 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин (т.е. соединение формулы (I)).

При использовании в настоящем изобретении "кристаллическое" означает твердое вещество, обладающее кристаллической структурой, в которой отдельные молекулы обладают высокооднородными регулярными фиксированными химическими конфигурациями.

"Безводная" при использовании в настоящем изобретении означает, что кристаллическая форма практически не содержит воду в кристаллической решетке, например, содержит менее 1 мас.% по данным определения по Карлу Фишеру (KF), или менее 1 мас.% по данным определения с помощью другого количественного анализа.

При использовании в настоящем изобретении термин "сольват", такой как кристаллический сольват с этанолом, кристаллический сольват с метанолом, кристаллический сольват с метилэтилкетонем, кристаллический сольват с дихлорметаном и кристаллический сольват с ацетонитрилом означает кристаллический твердый аддукт, содержащий соединение формулы (I) и стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, включенного в его кристаллическую структуру. Методики определения количества содержащегося растворителя, известные специалисту в данной области техники, включают, например, HPLC, LCMS, GC, TGA, <sup>1</sup>H NMR и т.п.

При использовании в настоящем изобретении термин "гидрат" такой как гидрат 1, гидрат 2 и гидрат 3 означает кристаллический твердый аддукт, содержащий соединение формулы (I) и стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, включенной в его кристаллическую структуру. Методики определения количества содержащейся воды, известные специалисту в данной области техники, включают, например, TGA и KF.

Твердофазное упорядочение твердых веществ можно определить по стандартным методикам, известным в данной области техники, например, с помощью порошковой рентгенографии (XRPD), дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) или термогравиметрического анализа (TGA). Аморфные твердые вещества также можно отличить от кристаллических твердых веществ, например, по двулучепреломлению с использованием микроскопии в поляризованном свет. Аморфные твердые вещества состоят из разупорядоченных групп молекул и не обладают различной кристаллической решеткой.

Относительную интенсивность рассчитывают как отношение интенсивности рассматриваемого пика к интенсивности наибольшего пика. В некоторых вариантах осуществления относительные интенсивности пиков могут меняться вследствие предпочтительной ориентации образца. Предпочтительная ориентация образца влияет на интенсивности разных отражений, так что некоторые являются более интенсивными, а другие менее интенсивными по сравнению с ожидаемыми для полностью случайного образца. Обычно морфология многих кристаллических частиц склонна быть такой, что получается образец, который обладает до некоторой степени предпочтительной ориентацией в держателе для образца. Это особенно четко видно для игольчатых или пластинчатых кристаллов, когда уменьшение размера приводит к более тонким иглам или пластинкам.

В некоторых вариантах осуществления рентгенограммы XRPD снимали при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover, снабженной герметизированным источником трубки и детектором площади Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI). Генератор рентгеновского излучения работает при напряжении, равном 40 кВ, и токе, равном 40 мА, с анодом Cu в качестве источника рентгеновского излучения (излучение CuK $\alpha$ 1,  $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$ , 40 кВ, 40 мА). Порошкообразный образец помещают в держатель с низким фоном. Затем данные интегрируют в диапазоне 5000-45000° 2 $\theta$  с шагом 0,020° и объединяют в непрерывную рентгенограмму. Альтернативно, рентгенограммы XRPD снимали при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Panalytical Empyrean, снабженной герметизированным источником трубки и детектором PIXcel<sup>IP</sup>. Генератор рентгеновского излучения работает при напряжении, равном 45 кВ, и токе, равном 40 мА, с анодом Cu в качестве источника рентгеновского излучения (излучение CuK $\alpha$ 1,  $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$ , 40 кВ, 40 мА). Порошкообразный образец помещают в держатель с низким фоном. Затем данные интегрируют в диапазоне 4,0-40,0° 2 $\theta$  с шагом 0,026° и объединяют в непрерывную рентгенограмму.

В некоторых вариантах осуществления форма А обладает чистотой, равной не менее 70, 80, 90, 95, 98, 99, 99,5 или 99,9%. Чистоту формы А определяют путем деления массы формы А соединения формулы (I) в композиции, содержащей соединение формулы (I), на полную массу соединения формулы (I) в композиции.

#### Описание типичных соединений

Кристаллическая форма, раскрытая в настоящем изобретении, например форма А, обладает многими преимуществами и обеспечивает преодоление затруднений, связанных с сольватом с этилацетатом

соединения формулы (I), как это описано в международной заявке № PCT/US2017/049834, такими как высокая стабильность и применимость в фармацевтике. В частности, форма А является более стабильной, чем сольват с этилацетатом. Кроме того, форма А применима в фармацевтике, сольват с этилацетатом несовместим с препаратом, предназначенным для людей. Другие преимущества могут включать благоприятные фармакокинетические характеристики, легкость выделения, воспроизводимость способа, стабильность при крупномасштабном производстве.

Следует понимать, что при сопоставлении разрешены небольшие отклонения положений пиков от приведенных ниже для формы А и в таблицах 1А и 1В, такие как равные  $\pm 0,2^\circ 2\Theta$ . В предпочтительном варианте осуществления отклонение для данного пика равно  $\pm 0,2^\circ 2\Theta$ .

В одном объекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

В одном объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина характеризуется порошковой рентгенограммой. Порошковая рентгенограмма может быть снята при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover, описанной в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$ , выбранных из 7,0, 8,3, 11,1, 14,3 и  $15,0^\circ$ . Альтернативно кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью или по меньшей мере девятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и  $25,8^\circ$ . Альтернативно кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и  $25,8^\circ$ . Альтернативно кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью или по меньшей мере девятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 17,6, 19,1, 20,2 и  $21,6^\circ$ . Альтернативно, кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 17,6, 19,1, 20,2 и  $21,6^\circ$ . Альтернативно, кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$ , выбранных из 4,9, 7,0, 8,3, 10,6, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 18,2, 19,1, 19,7, 20,2, 21,6, 23,2, 24,9, 25,8, 27,1, 28,2, 28,8, 29,9, 30,8, 32,1 и  $33,1^\circ$ . В другой альтернативе кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  4,9, 7,0, 8,3, 10,6, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 18,2, 19,1, 19,7, 20,2, 21,6, 23,2, 24,9, 25,8, 27,1, 28,2, 28,8, 29,9, 30,8, 32,1 и  $33,1^\circ$ . В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллической формы А, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 1А.

В другом объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 1 А.

В одном объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина характеризуется порошковой рентгенограммой, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Panalytical Empyrean, описанной в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$ , выбранных из 8,3, 8,5, 11,3, 15,0, 15,2 и  $19,3^\circ$ . Альтернативно, кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 8,5, 11,3, 15,0, 15,2, 16,2, 17,0, 17,8, 19,3, 19,9, 21,6, 22,0 и  $22,2^\circ$ . Альтернативно, кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 8,5, 11,3, 15,0, 15,2, 16,2, 17,0, 17,8, 19,3, 19,9, 21,6, 22,0 и  $22,2^\circ$ . Альтернативно, кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$ , выбранных из 5,0, 7,0, 7,2, 8,3, 8,5, 10,4, 10,8, 11,3, 12,4, 14,2, 14,4, 14,6, 15,0, 15,2, 16,2, 17,0, 17,8, 18,5, 19,3, 19,9, 20,3, 21,6, 22,0, 22,2, 22,6, 22,9, 23,4, 24,2, 25,1, 25,7, 25,9, 26,4, 27,4, 28,4, 29,0, 29,6, 30,1, 30,2, 31,0, 31,8, 32,2, 33,3, 33,7, 36,2 и  $36,7^\circ$ . В другой

альтернативе кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  5,0, 7,0, 7,2, 8,3, 8,5, 10,4, 10,8, 11,3, 12,4, 14,2, 14,4, 14,6, 15,0, 15,2, 16,2, 17,0, 17,8, 18,5, 19,3, 19,9, 20,3, 21,6, 22,0, 22,2, 22,6, 22,9, 23,4, 24,2, 25,1, 25,7, 25,9, 26,4, 27,4, 28,4, 29,0, 29,6, 30,1, 30,2, 31,0, 31,8, 32,2, 33,3, 33,7, 36,2 и 36,7°. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллической формы А, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 1В.

В другом объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в табл. 1В.

В одном объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина обладает диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 2. В частности, кристаллическая форма А характеризуется определенной с помощью DSC температурой плавления, равной  $195^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ .

В одном объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 3.

В одном объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина обладает диаграммой DVS, которая является по существу такой же, как диаграмма DVS, приведенная на фиг. 4.

В одном объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$ , выбранных из 7,0, 8,3, 11,1, 14,3 и  $15,0^{\circ}$ ; необязательно вместе с одним, двумя или тремя из параметрами TGA, DSC, DVS, указанными выше для формы А. Альтернативно, кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$ , выбранных из 7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и  $25,8^{\circ}$  необязательно вместе с одним, двумя или тремя из параметрами TGA, DSC, DVS, указанными выше для формы А.

В одном объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$ , выбранных из 8,3, 8,5, 11,3, 15,0, 15,2 и  $19,3^{\circ}$ ; необязательно вместе с одним, двумя или тремя из параметрами TGA, DSC, DVS, указанными выше для формы А. Альтернативно, кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$ , выбранных из 7,0, 8,3, 8,5, 11,3, 15,0, 15,2, 16,2, 17,0, 17,8, 19,3, 19,9, 21,6, 22,0 и  $22,2^{\circ}$  необязательно вместе с одним, двумя или тремя из параметрами TGA, DSC, DVS, указанными выше для формы А.

В одном объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемью или по меньшей мере девятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 17,6, 19,1, 20,2 и  $21,6^{\circ}$  необязательно вместе с одним, двумя или тремя из параметрами TGA, DSC, DVS, указанными выше для формы А.

Следует понимать, что значения 2-тета на порошковых рентгенограммах для кристаллической формы А могут немного меняться при переходе от одного прибора к другому и зависят от изменений при приготовлении образца и меняются при переходе от партии к партии. Поэтому положения пиков XRPD для кристаллической формы А не следует считать абсолютными, и они могут меняться на  $\pm 0,2^{\circ}$ .

Как предполагается в настоящем изобретении, "по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 1А" и "по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 1В" означает, что для сопоставления содержатся по меньшей мере 90% пиков, приведенных на фиг. 1А и 1В. Также следует понимать, что для сопоставления допустимы небольшие отклонения положения пиков от приведенных на фиг. 1А и 1В, такие как равные  $\pm 0,2^{\circ}$ .

В одном объекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина. Такой способ включает, например, получение кристаллической формы А из смеси, включающей 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин, изопропилацетат (IPAC) и н-гептан, где

н-гептан составляет более 50 об.% от композиции. В одном объекте способ включает перемешивание смеси, включающей 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин и ПАС и н-гептан, где н-гептан составляет более 50 об.% от композиции в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре. В одном объекте способы, описанные выше, приводят к образованию кристаллической формы А.

В одном объекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозина. Такой способ включает, например, получение кристаллической формы А из смеси, включающей 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин и 100% н-гептан или циклогексан. В одном объекте способ включает перемешивание смеси, включающей 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин и 100% н-гептан или циклогексан в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре. В одном объекте способы, описанные выше, приводят к образованию кристаллической формы А.

В одном объекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозина. Такой способ включает, например, получение кристаллической формы А из смеси, включающей 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин и изопропилацетат, и нагревание смеси до 45°, проводимое сразу разбавление смеси н-гептаном и перемешивание в течение 2 ч при медленном охлаждении до 20°, и последующее перемешивание в течение еще 2 ч при охлаждении 5°. В одном объекте способы, описанные выше, приводят к образованию кристаллической формы А.

#### **Фармацевтические композиции и методики введения**

Полиморфные формы, раскрытые в настоящем изобретении (например, форма А соединения формулы (I)) можно приготовить в виде фармацевтических композиций или "препаратов".

Типичный препарат получают путем смешивания формы А соединения формулы (I) и носителя, разбавителя или инертного наполнителя. Подходящие носители, разбавители и инертные наполнители хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как углеводы, воска, растворимые и/или набухающие в воде полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, растворители, вода и т.п. То, какой конкретный носитель, разбавитель или инертный наполнитель используется, зависит от средств и цели, для которой приготовлено соединение формулы I. Растворители обычно выбирают из числа растворителей, известных специалистам в данной области техники, как безопасные (GRAS - признанные полностью безопасными) для введения млекопитающему. Обычно безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворимы в воде или смешиваются с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, PEG400, PEG300) и т.п. и их смеси. Препараты также могут включать другие типы инертных наполнителей, такие как один или большее количество буферов, стабилизирующих агентов, антиадгезивов, поверхностно-активных веществ, смачивающих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, связующих, суспендирующих агентов, разрыхлителей, наполнителей, сорбентов, покрытий (например, энтеросолюбильных или обеспечивающих медленное высвобождение), консервантов, антиоксидантов, замутняющих агентов, агентов, придающих скользкость, технологических добавок, окрашивающих агентов, подсластителей, отдушек, вкусовых агентов, и другие известные добавки с обеспечением привлекательного внешнего вида лекарственного средства (т.е. соединения формулы I или содержащей его фармацевтической композиции) или средства для приготовления фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

Приемлемые разбавители, носители, инертные наполнители и стабилизаторы представляют собой такие, которые являются нетоксичными для реципиента в используемых дозах и концентрациях, и включают буферы, такие как фосфатный, цитратный и основанные на других органических кислотах; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как октадецилдиметилбензилхлорид аммония; гексаметонийхлорид; бензалконийхлорид, бензэтонийхлорид; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; пирокатехин; 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, в том числе глюкоза, манноза, или декстрины; хелатные агенты, такие как EDTA; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как ион натрия; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белое); и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как TWEEN™, PLURONICS™ или полиэтиленгликоль (PEG). Активные фармацевтические ингредиенты также можно включить в полученные микрокапсулы, например, по методикам коацервации или с помощью межфазной полимеризации, например, в гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы из поли-(метилметакрилата) соответственно; в коллоидные системы доставки лекарственного средства (например, липосомы, микросферы из альбумина, микроэмульсии, наночастицы и наночапсулы) или в

макроэмульсии. Такие методики раскрыты в публикации Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Edition, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (далее "Remington's").

Препараты можно получить по обычным методикам растворения и смешивания. Термин "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает, что количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, у животного или человека, который ожидает получить исследователь, ветеринар, медик или другой клиницист. Терапевтически эффективное количество вводимого соединения зависит от таких соображений и является минимальным количеством, необходимым для облегчения, излечения или лечения заболевания или одного или большего количества его симптомов.

Термины "вводить", "введение" применительно к соединению, композиции или дозированной форме, предлагаемой в настоящем изобретении, означает введение соединения в систему нуждающегося в лечении субъекта или пациента. Если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, используют в комбинации с одним или большим количеством других активных средств, "введение" и его варианты включают одновременное и/или последовательное введение соединения и других активных средств.

Композиции, описанные в настоящем изобретении можно вводить системно или местно, например, перорально (включая, но не ограничиваясь только ими твердые дозированные формы, включая твердые или мягкие капсулы (например, желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, порошки, сублингвальные таблетки, пастилки, лепешки и гранулы; и жидкие дозированные формы, включая, но не ограничиваются только ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, водные или масляные растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, путем ингаляции (например, используя аэрозоль, газ, ингалятор, небулайзер и т.п.), в уши (например, используя ушные капли), местно (например, используя кремы, гели, средства для ингаляции, линименты, примочки, мази, пластыри, пасты, порошки, растворы, спреи, чрескожные пластыри и т.п.), в глаза (например, используя глазные капли, офтальмологические гели, офтальмологические мази), ректально (например, используя клизмы или суппозитории), назально, буккально, вагинально (например, используя спринцевание, внутриматочные устройства, вагинальные суппозитории, вагинальные кольца или таблетки и т.п.), используя ушные капли, используя имплантируемый резервуар и т.п., или парентерально в зависимости от тяжести и типа подвергающегося лечению заболевания. Термин "парентеральный" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, интраартикулярной, внутрисуставной, надчревной, интратекальной, внутрипеченочной, внутрь пораженных тканей и внутривенной инъекции или инфузии. Композиции предпочтительно, вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно.

Препараты соединения, предназначенного для перорального применения, можно получить по любой методике, известной в области приготовления фармацевтических композиций.

В твердых дозированных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным, фармацевтически приемлемым инертным наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или а) наполнителями или средствами, увеличивающие объем, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь акации, с) влагоудерживающими средствами, такими как глицерин, d) разрыхляющими агентами, такими как агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедляющими растворение агентами, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. Таблетки могут быть без покрытия или на них можно нанести покрытие по известным методикам, включая микрокапсулирование, для маскировки неприятного вкуса или для задержки разрыхления и всасывания в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечения замедленного воздействия в течение более длительного периода. Например, можно использовать задерживающий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, по отдельности или с воском. Можно использовать растворимый в воде маскирующий вкус материал, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза.

В дополнение к активным соединениям жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбита и их смеси. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Пероральные композиции (твердые или жидкие) также могут включать инертные наполнители и

вспомогательные вещества, такие как диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксидетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром, образованным из жирной кислоты и ангидридом гексита (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат); эмульгирующие и суспендирующие агенты, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллоза, повидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и камедь акации; подсластители, ароматизаторы и отдушки; и/или один или большее количество консервантов, таких как этил- или n-пропил-p-гидроксибензоат, один или большее количество окрашивающих агентов, один или большее количество вкусовых агентов и один или большее количество подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Фармацевтические композиции также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают по методикам, хорошо известным в области фармацевтических препаратов и их можно получить в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов всасывания для улучшения биодоступности, фторзамещенных углеводов и/или других обычных солубилизирующих или диспергирующих агентов. Препараты, подходящие для внутрилегочного или назального введения, обладают частицами с размерами, например, в диапазоне от 0,1 до 500 мкм (включая частицы с размерами в диапазоне от 0,1 до 500 мкм с шагом в доли микрометра, такие как с размерами 0,5, 1, 30, 35 мкм и т.п.), которые вводят путем быстрого вдыхания через носовой ход или путем вдыхания через рот, так чтобы они попали в альвеолярные мешочки.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении также можно вводить местно, в особенности если объектом лечения включает участки или органы, легко доступные путем местного введения, включая заболевания глаз, ушей, кожи или нижней части кишечника. Подходящие местные препараты легко приготовить для каждого из этих участков или органов. Активный компонент в стерильных условиях смешивают с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться.

Для местного ведения фармацевтические композиции можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве носителей. Носители для местного введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, жидкое вазелиновое масло, белое вазелиновое масло, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, фармацевтические композиции можно приготовить в виде подходящей примочки или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Подходящие носители включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Альтернативно, активные ингредиенты можно приготовить в виде крема в основе для крема типа масло-в-воде. При желании в водную фазу основы для крема можно включать многоатомный спирт, т. е. спирт, содержащий две или большее количество гидроксигрупп, такой как пропиленгликоль, бутан 1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая PEG 400) и их смеси. В местные препараты желательно включать соединение, которые увеличивают проницаемость или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные области. Примеры таких кожных средств, улучшающих проницаемость, включают диметилсульфоксид и родственные аналоги.

Масляную фазу эмульсии, полученной с использованием соединения формулы I, можно образовать из известных ингредиентов известным образом. Хотя фаза может включать просто эмульгатор (также известный, как эмульгирующее вещество), желательно, чтобы он включал смесь по меньшей мере одного эмульгатор с жиром или маслом или с жиром и маслом. Гидрофильный эмульгатор можно включать вместе с липофильным эмульгатором, который действует, как стабилизатор. В некоторых вариантах осуществления эмульгатор включает масло и жир. Вместе эмульгатор(ы) со стабилизатором (стабилизаторами) или без стабилизатора (стабилизаторов) образуют так называемый эмульгирующий воск и воск вместе с маслом и жиром образуют основу для так называемой эмульгирующей мази, которая образует масляную дисперсную фазу для препаратов - кремов. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для использования для получения соединения формулы I, включают Tween™-60, Span™-80, цетостеариловый спирт, бензиловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат и лаурилсульфат натрия.

Кроме того, настоящее изобретение включает использование чрескожных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом обеспечения регулируемой доставки соединения в организм. Такие дозированные формы можно приготовить путем растворения или диспергирования соединения в соответствующей среде. Усилители всасывания также можно использовать для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать с помощью регулирующей скорости мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Для применения в офтальмологии фармацевтические композиции можно приготовить в виде мик-

ронизированной суспензии в изотоническом с установленным значением pH стерильном физиологическом растворе или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом с установленным значением pH стерильном физиологическом растворе с добавлением или без добавления консерванта, такого как бензилалконийхлорид. Альтернативно, для применения в офтальмологии фармацевтические композиции можно приготовить в виде мази, такой как с вазелиновым маслом. Для лечения глаз или других наружных тканей, например, рта и кожи препараты можно использовать в виде местной мази или крема, содержащего активный ингредиент(ы) в количестве, равном, например, от 0,075 до 20% мас./мас. Для приготовления в виде мази активные ингредиенты можно использовать с основой для мази на основе масла, парафина или смешивающейся с водой основы.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получить путем смешивания соединений, описанных в настоящем изобретении, с подходящими нераздражающими инертным наполнителями или носителями, такими как масло какао, пчелиный воск, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидким при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активные соединения. Другие препараты, подходящие для вагинального введения, можно приготовить в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пенки или спреев.

Стерильные формы для инъекции композиций, описанных в настоящем изобретении (например, для парентерального введения), могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии можно приготовить по методикам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов (включая описанные в предыдущем абзаце). Стерильные препараты для инъекции также могут представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекции в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых разбавителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно использовать любое светлое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, применимы для приготовления форм для инъекции, поскольку они являются натуральными фармацевтически приемлемыми маслами, такие как растительное масло, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, в особенности их полиоксиэтилированные варианты, или минеральное масло, такое как жидкий парафин. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергирующее средство, такое как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгирующие агенты или усилитель биодоступности, которые также обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых твердых, жидких, или других дозированных форм, также можно использовать для приготовления препаратов для инъекции. Масляные суспензии могут содержать загущающий агент, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как указанные выше, и вкусовые агенты можно добавить и получить пероральный препарат с привлекательным вкусом. Эти композиции можно консервировать путем добавления антиоксиданта, такого как бутилированный гидроксанизол или альфа-токоферол.

В другом объекте форму А соединения формулы (I) можно приготовить в виде ветеринарной композиции, включающей ветеринарный носитель. Ветеринарные носители представляют собой материалы, применимые для введения композиции, и они могут быть твердыми, жидкими или газообразными материалами, которые в остальном инертны. В ветеринарии они совместимы с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции можно вводить парентерально, перорально или любым другим желательным путем.

#### Способы лечения

В другом объекте настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания у нуждающегося в нем субъекта, включающему введение, по отдельности или в комбинированной терапии, терапевтически эффективного количества формы А соединения формулы (I) субъекту; где заболеванием является такое, для которого полезно стимулирование sGC или увеличение концентрации NO или cGMP, или обоих, или повышающая регуляция пути NO. Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания у нуждающегося в нем субъекта, включающему введение субъекту, по отдельности или в комбинированной терапии, фармацевтической композиции, включающей форму А, или дозированной формы, включающей фармацевтическую композицию, где заболеванием является такое, для которого полезно стимулирование sGC или увеличение концентрации NO или cGMP, или обоих, или повышающая регуляция пути NO.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем изобретении, являются стимуляторами sGC, которые могут быть применимы для предупреждения и/или лечения заболеваний,

характеризующихся сниженной биодоступностью и/или чувствительностью к NO, такие как связанные с патологическими состояниями окислительного стресса или нитрозативного стресса.

Повышенные концентрации sGMP приводят к вазодилатации, подавлению агрегации и адгезии тромбоцитов, гипотензивным эффектам, препятствующим ремоделированию эффектам, антиапоптотическим эффектам, противовоспалительным, антифиброзным эффектам, метаболическим эффектам и воздействиям на передачу сигналов нейронами. Таким образом, стимуляторы sGC можно использовать для лечения и/или предупреждения разных заболеваний.

Конкретные заболевания или нарушения, которые можно лечить и/или предупреждать путем введения стимулятора sGC, предлагаемого в настоящем изобретении (например, формы А), включают, но не ограничиваются только ими: беталипопротеинемия, ахалазию (например, ахалазию пищевода), острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), адгезивный капсулит, возрастные нарушения способности к обучению и памяти, возрастную потерю памяти, алкоголизм, алопецию или выпадение волос, высотную болезнь, болезнь Альцгеймера (включая предболезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера от слабой до средней тяжести и болезнь Альцгеймера от средней до высокой тяжести), боковой амиотрофический склероз (ALS или болезнь Лу Герига), анальные трещины, аневризму, стенокардию (например, стабильную или нестабильную стенокардию, вариантную стенокардию, стенокардию Принцметала, микрососудистую стенокардию), состояние тревоги или тревожные нарушения, аргинин-янтарную аминокислоту, артериальные и венозные тромбозы, артрит, синдром Аспергера, астму и астматические заболевания, атаксию, телеангиэктазию, атеросклероз (например, атеросклероз, связанный с эндотелиальным поражением, адгезию и агрегацию тромбоцитов и моноцитов, пролиферацию и миграцию гладких мышц), атрофический вагинит, синдром нарушения внимания (ADD) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), аутизм и нарушения аутистического спектра, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (BPH) или гипертрофию или разрастание, биполярное расстройство, синдром инфравезикальной обструкции, болевой синдром мочевого пузыря (BPS), блефарит, нарушения метаболизма костей и углеводов, срастание перелома (например, срастание перелома после остеокластного ремоделирования кости, остеокластная резорбция кости, образование новой кости), аневризму головного мозга, гипоксию головного мозга, метастазирование рака, амилоидную ангиопатию головного мозга (CAA) или конгофильную ангиопатию, церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL или синдром CADASIL), перфузию головного мозга, болезнь мелких сосудов головного мозга, спазм мозговых сосудов, хемо мозг, детское дезинтегративное расстройство, хронический бронхит, хроническую усталость, хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ), цилиопатии, цирроз (например, цирроз печени, цирроз печени, связанный с хроническим заболеванием печени, первичный билиарный цирроз), связанная с заболеванием ЦНС сексуальная дисфункция, связанные с заболеванием ЦНС нарушения сна, нарушение познавательной способности, связанное с болезнью Гентингтона, когнитивную дисфункцию, нарушения познавательной способности (например, сосудистые нарушения познавательной способности, слабое нарушение познавательной способности, нарушения познавательной способности, связанные с диабетом, нарушения познавательной способности, связанные с рассеянным склерозом, нарушения познавательной способности, связанные с обструктивным апноэ во сне, нарушения познавательной способности, связанные с шизофренией (CIAS), нарушения познавательной способности, связанные с серповидно-клеточной анемией, сотрясение мозга, врожденный миастенический синдром, заболевание соединительной ткани, последствия инфаркта головного мозга (апоплексический удар), сохранение заменителей крови у травмированных пациентов, крест-синдром, болезнь Крона, муковисцидоз (CF), бредовое расстройство, слабоумие (например, мультиинфарктное слабоумие, слабоумие после удара, слабоумие с тельцами Леви, слабоумие с дегенерацией лобной доли, слабоумие с долевой лобно-височной дегенерацией, слабоумие с кортикобазальной дегенерацией, слабоумие Крейтцфельда-Якоба, HIV-слабоумие, мультиинфарктное слабоумие, послеоперационное слабоумие, стратегическое моноинфарктное слабоумие, HIV-ассоциированное слабоумие (включая бессимптомное нейропсихологическое нарушение (ANI), легкое нейрокогнитивное нарушение (MND), HIV-ассоциированное слабоумие (HAD, также называющийся, как AIDS-дементный комплекс [ADC] или HIV энцефалопатия), предстарческое слабоумие (слабое нарушение познавательной способности, MCI), смешанное слабоумие, слабоумие Бинсвангера (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия), слабоумие при болезни Паркинсона), демиелинизацию, депрессию, депрессивное нарушение, дерматомиозит, диабетическую ангиопатию, диабетический отек желтого пятна, диабетические микроангиопатии, диабетические язвы или раны (например, диабетическую язву стопы), заболевания, связанные с или относящиеся к метаболическому синдрому (например, ожирение, диабет, резистентность к инсулину, повышенное содержание глюкозы натощак, повышенное содержание инсулина натощак, повышенное содержание липидов), заболевания, включающие подавленные нейротрансмиттеры, заболевания, включающие нарушенное мозговое кровообращение, заболевания, включающие нарушенную нейродегенерацию, заболевания, включающие нарушенную синаптическую функцию, заболевания, включающие нейровоспаление, заболевания, включающие нарушенную синаптическую функцию, заболевания органов мужской и женской мочеполовой системы (доброкачественные и злокачественные), нарушения концентрации у детей с затруднениями обучения и запоминания, синдром Дауна, привыкание к чрезмерному упот-

реблению лекарственного средства или наркотика, вызванный наркотиками психоз, сухой кератит, мышечную дистрофию Дюшенна, контрактуру Дюпоитрена, дискинезию (например, острая дискинезия, хроническая или поздняя дискинезия, немоторная дискинезия, вызванная лево-допа дискинезия (LID)), дисменорею (например, первичная дисменорея, вторичная дисменорея), диспареунию, дисфагию, дистонию (например, генерализованная дистония, фокальная дистония, сегментальная дистония, половая дистония, промежуточная дистония, острая дистоническая реакция, генетическая или первичная дистония), отек, электролитные нарушения (например, гиперкалиемия, гипонатриемия), эмфизему, эндометриоз, эндотелиальную дисфункцию или поражение и заболевания, связанные с эндотелиальной дисфункцией, эректильную дисфункцию, ахалазию кардии, болезнь Фабри, женскую половую дисфункцию (например, нарушение сексуального возбуждения у женщин), фибромиалгию, фиброз (например, эндомикардиальный фиброз, предсердный фиброз, интерстициальный фиброз сердца, фиброз сердца, фиброз легких, фиброз зрачка, фиброз кожи, интестинальный фиброз, фиброз почек, интерстициальный фиброз почек, фиброз легких, идиопатический фиброз легких, прогрессирующий массивный фиброз легких, фиброз печени, медиастинальный фиброз, ретроперитонеальный фиброз, артрофиброз, фиброз костного мозга, миелофиброз, остеомиелофиброз, вызванный облучением фиброз, фиброз поджелудочной железы), синдром ломкой X-хромосомы, функциональную диспепсию, гастропарез, болезнь Гоше, общие нарушения концентрирования, общий психоз, глаукома, глиобластома, гломерулопатии (например, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, фокальный сегментный гломерулосклероз), гранулемы, травму головы, нарушение слуха (например, частичная тугоухость, полная тугоухость, частичная глухота, полная глухота, тугоухость в результате воздействия шума), заболевание сердца (например, ремоделирование миокарда левого желудочка, систолическая дисфункция левого желудочка, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, алкогольная кардиомиопатия, кардиомиопатии хранения, врожденные пороки сердца, сниженный кровоток в коронарной артерии, дисастолическая или систолическая дисфункция, коронарная недостаточность, острый коронарный синдром, заболевание коронарной артерии, аритмии, снижение желудочкового конечно-диастолического давления, гипертрофия сердца, гипертрофия правых отделов сердца, нарушения предсердного и желудочкового ритма и нарушения проводимости сердца, атриовентрикулярные блокады степени I-III (AVB I-III), наджелудочковая тахикардия, ранняя желудочковая экстрасистола, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, желудочковая тахикардия, тахикардия *torsade-de-pointes*, предсердные и желудочковые экстрасистолы, экстрасистолы AV-узла, синдром слабости синусового узла, AV узловая реципрокная тахикардия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, миокардиальная недостаточность, хронический, острый или вирусный миокардит, кардиогенный шок, ремоделирование сердца), сердечную недостаточность (HF; например: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFPEF), сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFREF), острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, острые фазы имеющейся хронической сердечной недостаточности (ухудшение HF), транзиторная сердечная недостаточность, пост-острая сердечная недостаточность, систолическая сердечная недостаточность, диастолическая сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, полная сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, сердечная недостаточность с поражением клапанов сердца, диабетическая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность/почечно-сердечный синдром, недостаточность правых отделов сердца), высокую концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1 (PA-1), высокие содержания фибриногена и DLD низкой плотности, гистиоцитоз X, болезнь Гентингтона или хорею (HD), гипераммониемию и родственные заболевания, гипертензию (например, артериальная гипертензия, резистентная гипертензия, диабетическая гипертензия, идиопатическая гипертензия, эссенциальная гипертензия, вторичная гипертензия, гестационная гипертензия, портальная гипертензия, системная гипертензия, преэклампсия, повышенное острое и хроническое коронарное кровяное давление), гипертонию, гипертрофические рубцы, гипоактивные нарушение полового возбуждения, недостаточную перфузию, импотенцию, воспалительную болезнь кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит), воспаление, вызванное малярией головного мозга, воспаление, вызванное инфекционным заболеванием, воспалительный ответ на периоперационный уход, агрегацию тромбоцитов, умственную неполноценность, перемежающуюся хромоту, интерстициальный цистит (IC), интрадиализную гипотензию, ишемию (например, ишемия головного мозга, ишемия миокарда, тромбоэмболическая ишемия, критическая ишемия конечности), келоиды, заболевание почек (например, хроническое заболевание почек, острая и хроническая почечная недостаточность, острая и хроническая почечная недостаточность, остаточные проявления почечной недостаточности, почечная недостаточность, связанная с отеком легких, почечная недостаточность, связанная с HF, почечная недостаточность, связанная с уремией или анемией, первичное заболевание почек, наследственное заболевание почек, прогрессирование поликистозного заболевания почек, отторжение трансплантата почки, вызванное иммунным комплексом заболевание почек, аномально сниженное выведение креатинина и/или воды, аномально увеличенные концентрации мочевины, азота, калия и/или креатинина в крови, измененную активность почечных ферментов (например, глутамилсинтазы), измененную осмоляльность мочи или объем мочи, усиленную микроальбуминурию, макроальбу-

минурию, поражение клубочков и артериол, расширение канальцев, гиперфосфатемия, сосудистое заболевание почек, кисты почек, отек почек вследствие), корсаковский психоз, активацию лейкоцитов, вызванное лево-допа поведение, обнаруживающее склонность к потреблению наркотиков, склерозирующий лишай, связанные с липидами нарушения (например, избыточное ожирение, избыточный подкожный жир, гиперлипидемии, дислипидемия, гиперхолестеринемии, сниженные содержания липопротеина холестерина высокой плотности (HDL-холестерин), умеренное повышение содержания липопротеина холестерина низкой плотности (LDL-холестерин), гипертриглицеридемии, гиперглицеридемия, гиполipoproteinемии, ситостеринемия, жировую инфильтрация печени, стеатоз печени или аномальное накопление липидов в печени, стеатоз сердца, почек или мышц, ситостеринемия, ксантоматоз, болезнь Танжера), заболевания печени (например, сосудистые заболевание печени, активация звездчатых клеток печени, накопление печеночного фиброзного коллагена и общего коллагена, заболевание печени некротического и/или иммунологического характера, холестатическое заболевание печени, связанное с гранулематозными заболеваниями печени, холестатическое заболевание печени, связанное со злокачественными новообразованиями в печени, холестатическое заболевание печени, связанное с внутрипеченочным холестазом беременных, холестатическое заболевание печени, связанное с гепатитом, холестатическое заболевание печени, связанное с сепсисом, холестатическое заболевание печени, связанное с лекарственными средствами или токсинами, холестатическое заболевание печени, связанное с реакцией "трансплантат против хозяина", холестатическое заболевание печени, связанное с состоянием после трансплантации печени, холестатическое заболевание печени, связанное с холедохолитиазом, холестатическое заболевание печени, связанное с опухолями желчного протока, холестатическое заболевание печени, связанное с карциномой поджелудочной железы, холестатическое заболевание печени, связанное с синдромом Мирицци, холестатическое заболевание печени, связанное с AIDS, холангиопатией, холестатическое заболевание печени, связанное с паразитами, холестатическое заболевание печени, связанное с шистозоматозом, гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), неалкогольная жировая инфильтрация печени (NAFLD), вазоокклюзионное заболевание печени (VOD), синдром синусоидальной обструкции печени (SOS), печеночная энцефалопатия), локализованный тромбоз, синдромы нижних мочевых путей (LUTS), поясничный стеноз позвоночного канала, волчаночный нефрит, волчанку или системная красную волчанку, микроальбуминурию, аномалии микроциркуляции, мигрени, легкое нейрокогнитивное нарушение (MND), кольцевидная склеродермия, мoyaю, множественный лакунарный инфаркт, синдром полиорганной дисфункции (MODS), полиорганная недостаточность (MOF), рассеянный склероз (MS, включая клинически выделенный синдром (CIS), рецидивирующий-ремиттирующий MS (RRMS), первичный прогрессирующий MS (PPMS), вторичный прогрессирующий MS (SPMS)), мультисистемную атрофию (MSA), инфаркт миокарда или сердечный приступ (например, инфаркт миокарда с подъемом ST-сегмента, инфаркт миокарда без подъема ST-сегмента, давний инфаркт миокарда), миопическую хориоидальную неоваскуляризацию, невусы, наркотическую зависимость, нефропатии (например, диабетическая нефропатия, недиабетическая нефропатия, нефрит, нефропатия, вызванная токсинами, нефропатия, вызванная контрастной средой, диабетический или недиабетический нефросклероз, нефротический синдром, пиелонефрит, нефрогенный фиброз), нейродегенеративные заболевания, нейрогенный мочевой пузырь и недержание, невровоспаление, неврологические нарушения, связанные со сниженной выработкой оксида азота, нейромышечные заболевания (например, мышечная дистрофия Дюшенна (DMD), мышечная дистрофия Беккера (BMD), поясничноконечностные мышечные дистрофии, дистальные миопатии, миотонические дистрофии типа I и типа II, лице-лопаточно-перонеальную мышечную дистрофию, аутосомная и X-сцепленная мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, окулофаренгиальная мышечная дистрофия, боковой амиотрофический склероз, спинальная мышечная атрофия (SMA)), нейромиеелит зрительного нерва, невропатии (например, периферическая невропатия, автономная невропатия, невропатия центральной нервной системы, вызванная химиотерапией невропатия, диабетическая невропатия, болезненные невропатии, невропатическая боль, неболезненные невропатии, болезненная диабетическая невропатия, неболезненная диабетическая невропатия, невропатии, связанные с заболеванием ЦНС (например, рассеянный склероз, MS), вызванная облучением невропатия), невропатическая боль, вызванная опоясывающим лишаем, невропатическая боль, связанная с операцией позвоночника), обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), обструктивный тромбангиит, обструктивную уропатию, атонический фасциит, остеопороз, гиперактивный мочевой пузырь, боль (например, острая боль, центральный болевой синдром, воспалительная боль, послеоперационная боль, тоническая боль, висцеральная боль, боль при перемежающейся хромоте, симптомы орфанной боли (например, ацетазоламид-чувствительная миотония, синдром аутоэритроцитарной сенсбилизации, аутосомно доминантная болезнь Шарко-Мари-Тута типа 2V, аутосомно-доминантная промежуточная болезнь Шарко-Мари-Тута с невропатической болью, аутосомно-рецессивная конечностно-поясная мышечная дистрофия типа 2A, связанная с каналопатией врожденная нечувствительность к боли, хроническая боль, требующая внутриспинальной анальгезии, комплексный региональный болевой синдром, комплексный региональный болевой синдром типа 1, комплексный региональный болевой синдром типа 2, врожденная нечувствительность к боли с гипергидрозом, врожденная нечувствительность к боли с тяжелой умственной неполноценностью, врожденная нечувствительность к боли с тяжелой умственной неполноценностью, врожденная нечувствительность к

боли-синдром гипергидроза, диффузная ладонно-подошвенная кератодермия с болезненными трещинами, синдром врожденной эпизодической боли, синдром врожденной эпизодической боли с участием преимущественно нижних конечностей, синдром врожденной эпизодической боли с участием преимущественно верхней части тела, врожденные болезненные келоиды, врожденная сенсорная и автономная невропатия типа 4, врожденная сенсорная и автономная невропатия типа 5, врожденная сенсорная и автономная невропатия типа 7, интерстициальный цистит, болезненный орбитальный и системный синдром нейрофибромы-марфаноидной внешности, пароксизмальное нарушение, сопровождающееся болью, стойкая идиопатическая лицевая боль, качественные или количественные недостатки кальпаина, синдром Толоса-Ханта, панкреатит, паническое расстройство, болезнь Паркинсона, паркинсонизм плюс, болезнь Паркинсона, дисфагию, патологические пищевые расстройства, тазовую боль, заболевание периферических сосудов (например, заболевание периферической артерии, окклюзионное заболевание периферической артерии, периферическая эмболия, нарушения периферической перфузии), перитонит, распространенное нарушение развития, болезнь Пейрони, синдром Пика, полихондрию, полимиозит, постгерпетическую невралгию, посттравматическое поражение головы, посттравматическое стрессовое нарушение (PTSD), преждевременную эякуляцию, прогрессирующий ядерный паралич, гипертрофию предстательной железы, заболевание легких (например, плексогенная легочная артериопатия, бронхостеноз или легочный бронхостеноз, заболевание сосудов легких, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), легочный капиллярный гемангиоматоз, лимфангиоматоз и сжатие сосудов легких (например, вследствие аденопатии, опухоли или фибромедиастинита), ремоделирование сосудов легких, легочная гипертензия), легочная гипертензия (PH, например, легочная артериальная гипертензия (PAH), первичная PH, вторичная PH, спорадическая PH, прекапиллярная PH, идиопатическая PH, PH, связанная с заболеванием левого желудочка, PH, связанная с HIV, PH, связанная с SCD, PH, связанная с тромбоэмболией (хроническая тромбоэмболическая PH или СТЕPH), PH, связанная с саркоидозом, PH, связанная с хроническим обструктивным заболеванием легких, PH, связанная с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS), PH, связанная с острым поражением легких, PH, связанная с дефицитом альфа-1-антитрипсина (AATD), PH, связанная с эмфиземой легких (например, вызванная курением эмфизема), PH, связанная с заболеванием легких, PH, связанная с гипоксемией, PH, связанная со склеродермией, PH, связанная с муковисцидозом (CF), PH, связанная с нарушением функции левого желудочка, PH, связанная с гипоксемией, PH (WHO группы I, II, III, IV и V), PH, связанная с заболеванием митрального клапана, PH, связанная с перикардитом, PH, связанная с констриктивным перикардитом, PH, связанная со стенозом устья аорты, PH, связанная с дилатационной кардиомиопатией, PH, связанная с гипертрофической кардиомиопатией, PH, связанная с рестриктивной кардиомиопатией, PH, связанная с медиастинальным фиброзом, PH, связанная с фиброзом легких, PH, связанная с аномальным легочным венозным дренажем, PH, связанная с легочным венозным окклюзивным заболеванием, PH, связанная с легочным васкулитом, PH, связанная с коллагеновым заболеванием сосудов, PH, связанная с врожденным заболеванием сердца, PH, связанная с легочной венозной гипертензией, PH, связанная с интерстициальным заболеванием легких, PH, связанная с нарушением дыхания во сне, PH, связанная с хронической обструкцией дыхательных путей, PH, связанная с обструктивным апноэ во сне, PH, связанная с центральным апноэ во сне, PH, связанная со смешанным апноэ во сне, PH, связанная с нарушениями альвеолярной гиповентиляции, PH, связанная с длительным нахождением на большой высоте, PH, связанная с заболеванием легких у новорожденных, PH, связанная с дисплазией легочных альвеол, PH, связанная с серповидно-клеточной анемией, PH, связанная с другими нарушениями коагуляции, PH, связанная с хронической тромбоэмболией), радикулопатию, болезнь Рейно, синдром Рейно (первичный или вторичный), стойкую эпилепсию, синдром Реппеннинга, реперфузионное поражение (например, ишемия-реперфузионное поражение, ишемия-реперфузия, связанная с трансплантатом органа), рестеноз (например, рестеноз, развившийся после тромболитического лечения, после подкожной транслюминальной ангиопластики (PTAs), после транслюминальной коронарной ангиопластики (PTCAs), после пересадки сердца или после операций шунтирования), ретинопатии (например, диабетическая ретинопатия, недиабетическая ретинопатия, непролиферативная диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия, периферическая дегенерация сетчатки, окклюзия вены сетчатки), синдром Ретта, ревматоидное или ревматическое заболевание (например, артрит, ревматоидный артрит), саркоидоз, саркоиды, шистозоматоз, шизоаффективное расстройство, шизофрению, шизофрению со слабоумием, склеродермию (например, локализованная склеродермия или очаговая склеродермия, системная склеродермия), склероз (например, склероз почкам, прогрессирующий склероз, склероз печени, первичный склерозирующий холангит, склероз желудочно-кишечного тракта, склероз гиппокампа, фокальный склероз, первичный боковой склероз, остеосклероз, отосклероз, атеросклероз, туберозный склероз, системный склероз), сепсис или септический шок или анафилактический шок, серповидноклеточная анемия, серповидно-клеточная болезнь, синдром Шегрена, нарушения сна-бодствования, синдром Снеддона, спазмы (например, коронарные спазмы, сосудистые спазмы, спазмы периферических артерий), повреждение спинного мозга, спинальную мышечную атрофию, спинальные подвывихи, спинально-церебеллярные атаксии, болезнь Стила-Ричардсона-Ольжевского (прогрессирующий супрануклеарный паралич), удар, субарахноидальное кровоизлияние, субкортикальную артериосклеротическую энцефалопатию, синкопе, тауопатии, ригидность, дегенера-

цию таламуса, тромбоэмболические или тромбогенные нарушения, преходящие ишемические нарушения (ТИAs), травматическое повреждение головного мозга, тубулоинтерстициальные заболевания, язвы, фибромы матки, вагинальную атрофию, пороки клапанов (например, стеноз митрального клапана, регургитация, недостаточность митрального клапана, стеноз клапана аорты, недостаточность клапана аорты, недостаточность трикуспидального клапана, стеноз клапана легочного ствола, недостаточность клапана легочного ствола, объединенные пороки клапанов), заболевание сосудов головного мозга, сусудистые нарушения, обусловленные сердечными и почечными осложнениями, просачивание или проникновение жидких компонентов крови через сосуды или, васкулит (например, тромботический васкулит, окклюзивный тромботический васкулит, болезнь Kawasaki, артериит, аортит), вазоокклюзивный кризис, недостаточность венозного трансплантата, влажную форму возрастной дегенерации желтого пятна и синдром Вильямса.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, заболевание выбрано из группы, включающей, например, болезнь Альцгеймера (включая предболезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера от слабой до средней тяжести и болезнь Альцгеймера от средней до высокой тяжести), слабоумие (например, мультиинфарктное слабоумие, осложнение после удара слабоумие, слабоумие с тельцами Леви, слабоумие с дегенерацией лобной доли, слабоумие с долевой лобно-височной дегенерацией, слабоумие с кортикобазальной дегенерацией, слабоумие Крейтцфельда-Якоба, HIV-слабоумие, мультиинфарктное слабоумие, послеоперационное слабоумие, стратегическое моноинфарктное слабоумие, HIV-ассоциированное слабоумие (включая бессимптомное нейропсихологическое нарушение (ANI), легкое нейрокогнитивное нарушение (MND), HIV-ассоциированное слабоумие (HAD, также называемый, как AIDS-дементный комплекс [ADC] или HIV энцефалопатия), предстарческое слабоумие (слабое нарушение познавательной способности, MCI), смешанное слабоумие, слабоумие Бинсвангера (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия), слабоумие при болезни Паркинсона); -хроническая травматическая энцефалопатия (СТЕ); удар; травматическое повреждение головного мозга; сотрясение мозга; ишемия (например, ишемия головного мозга, ишемия миокарда, тромбоэмболическая ишемия, критическая ишемия конечности) и невропатии (например, периферическая невропатия, автономная невропатия, невропатия центральной нервной системы, вызванная химиотерапией невропатия, диабетическая невропатия, болезненные невропатии, невропатическая боль, неболезненные невропатии, болезненная диабетическая невропатия, неболезненная диабетическая невропатия, невропатии, связанные с заболеванием ЦНС (например, рассеянный склероз, MS), вызванная облучением невропатия), невропатическая боль, вызванная опоясывающим лишаем, невропатическая боль, связанная с операцией позвоночника).

Термин "заболевание" при использовании в настоящем изобретении означает любое отклонение от или нарушение нормальной структуры или функции любой части организма, органа или системы, которое проявляется характеристическим набором симптомов и признаков и этиология, патология и прогноз для которого может быть известен или неизвестен. Термин заболевание включает другие родственные термины, такие как нарушение и патологическое состояние (медицинское состояние), а также синдромы, которые определяются, как комбинация симптомов, обусловленных одной причиной, или обычно проявляющихся совместно с проявлением особой клинической картины. В некоторых вариантах осуществления термин заболевание означает sGC, cGMP и/или NO опосредуемое медицинское или патологическое заболевание.

При использовании в настоящем изобретении термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемым образом. Термины "субъект" и "пациент" означают животное (например, птицу, такую как курица, перепелка или индюшка, или млекопитающее), в частности, "млекопитающее", включая не являющееся приматом (например, корова, свинья, лошадь, овца, кролик, морская свинка, крыса, кошка, собака и мышь) и примата (например, обезьяна, шимпанзе и человека) и более предпочтительно человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является животное, не являющееся человеком, такое как сельскохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья или овца), или домашнее животное, или комнатное животное (например, собака, кошка, мышь, крысы, хомяки, песчанка, морская свинка или кролик). В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения одного из указанных выше заболеваний у субъекта, включающему введение терапевтически эффективного количества формы А, формы В, гидрата 1, гидрата 2, гидрата 3, сольвата с этанолом, сольвата с метанолом, сольвата с метилэтилкетонем, сольвата с дихлорметаном или сольвата с ацетонитрилом нуждающемуся в лечении субъекту. Альтернативно, настоящее изобретение относится к применению формы А, формы В, гидрата 1, гидрата 2, гидрата 3, сольвата с этанолом, сольвата с метанолом, сольвата с метилэтилкетонем, сольвата с дихлорметаном или сольвата с ацетонитрилом для лечения одного из этих заболеваний у нуждающегося в лечении субъекта. В настоящее изобретение также включено применение формы А, формы В, гидрата 1, гидрата 2, гидрата 3, сольвата с этанолом, сольвата с метанолом, сольвата с метилэтилкетонем, сольвата с дихлорметаном или сольвата с ацетонитрилом для приготовления лекарственного средства для лечения одного из указанных выше заболеваний у нуждающегося в лечении субъекта. Настоящее изобретение также относится к способу получения или приготовления лекарственного средства, применимого для лечения одного из этих заболеваний, включающему, применению формы А, формы В, гидрата 1, гидрата 2, гидра-

та 3, сольвата с этанолом, сольвата с метанолом, сольвата с метилэтилкетонем, сольвата с дихлорметаном или сольвата с ацетонитрилом.

Термин "биологический образец" при использовании в настоящем изобретении означает *in vitro* или *ex vivo* образец и включает, без наложения ограничений, клеточные культуры или их экстракты; биоптический материал, взятый у млекопитающего, или его экстракты; кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезы, лимфатическую жидкость, глазную жидкость, стекловидное тело глаза, спинномозговую жидкость (CSF) или другие жидкости организма или их экстракты.

"Лечить", "лечение" применительно к заболеванию, означает облегчение или устранение причины и/или проявлений заболевания. В одном варианте осуществления термины "лечить", "лечение" означает уменьшение или облегчение прогрессирования, тяжести и/или длительности заболевания, или смягчение одного или большего количества симптомов заболевания (т. е. "лечение" без "излечения" заболевания). В предпочтительных вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" означают уменьшение по меньшей мере одного измеримого физического параметра заболевания. В других вариантах осуществления термины "лечить", "лечение" означают подавление прогрессирования заболевания, физически, например, путем стабилизации проявляющегося симптома, или физиологически, например, путем стабилизации физиологического параметра, или и то, и другое.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении можно использовать по отдельности или в комбинированной терапии для лечения заболевания, опосредуемого, регулируемого или подвергающегося влиянию sGC, cGMP и/или NO.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу стимуляции активности sGC в биологическом образце, включающему взаимодействие указанного биологического образца с соединением или композицией, предлагаемой в настоящем изобретении. Использование стимулятора sGC в биологическом образце применимо для разных целей, известных специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, без наложения ограничений, биологические анализы и хранение биологического образца.

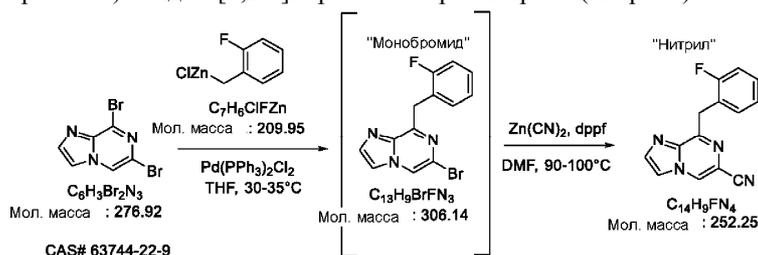
#### Упаковка

Фармацевтическую композицию (или препарат) для применения можно упаковать разным образом в зависимости от методики, используемой для введения лекарственного средства. Обычно изделие для распределения включает контейнер, содержащий помещенный в него фармацевтический препарат в подходящей форме. Подходящие контейнеры хорошо известны специалистам в данной области техники и включают материалы, такие как флаконы (пластмассовые и стеклянные), саше, ампулы, пластиковые пакеты, металлические цилиндры и т.п. Контейнер также может включать защищающее от несанкционированного доступа устройство для предупреждения несанкционированного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнер нанесена маркировка, в которой описано содержимое контейнера. Маркировка также может включать соответствующие предупреждения.

#### Примеры

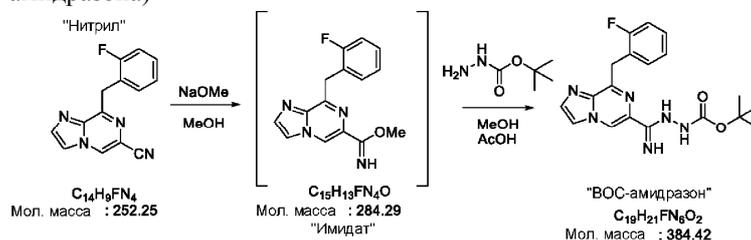
Получение и определение характеристик 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина форма А

Синтез 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-карбонитрила (нитрила)



Искомое соединение синтезировали в 2 стадии по методике, описанной в патентной литературе (WO 2015/187470 A1) в виде желтого твердого вещества (0,60 г, выход за 2 стадии 39%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Метанол-d<sub>4</sub>) ((част./млн) 9,09 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 4,60 (s, 2H).

Синтез трет-бутил-2-((8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-a]пиразин-6-ил)(имино)метил)гидразин-1-карбоксилата (ВОС-амидразона)



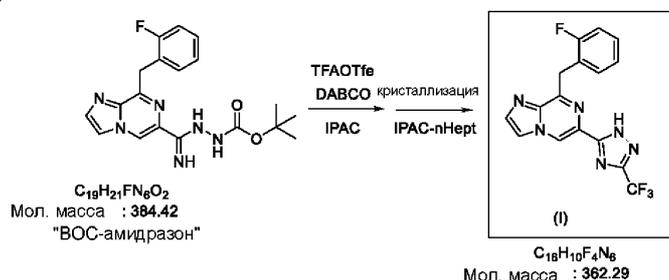
В цилиндрический реактор объемом 2 л, снабженный механической мешалкой, помещали 1 моль (252,25 г) нитрила, затем сухой метанол (1,5 л). Перемешивали при 120-140 об/мин и получали коричнево-желтую зернистую суспензию. К суспензии при комнатной температуре добавляли 5 мол.% (100 мл 0,5М раствора) метоксида натрия в метаноле. Температуру кожуха реактора устанавливали равной 18°C и смесь перемешивали в атмосфере азота, пока HPLC не указывала на полное превращение в промежуточный метилимидат (LC-MS: 100А% МН<sup>+</sup> 285). Затем порциями в течение 15 мин добавляли 1,03 экв. (136 г) трет-бутилкарбазата. Температура снижалась до 9,2°C и уксусную кислоту (0,1 экв., 5,7 мл) медленно добавляли шприцем через мембрану. Температура реакционной смеси медленно повышалась от 11,2 до 17,2°C, что давало прозрачный кофейно-коричневый раствор. Температуру кожуха реактора повышали до 18°C и скорость перемешивания увеличивали до 165 об/мин. Через 1 ч образовывалась очень густая желтая суспензия (температура реакционной смеси становилась равной ~ 21°C). Затем дополнительно добавляли сухой MeOH (550 мл). Через ~24 ч LC-MS указывала на полное превращение в ВОС-амидразон (МН<sup>+</sup> 385) и LC-MS не обнаруживала метилимидат.

Суспензию охлаждали до 8-10°C и добавляли 0,06 экв. (60 мл) 1М водного раствора NaOH, затем насыщенный водный раствор NaCl (150 мл) и дистиллированную воду (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение нескольких часов, затем 10% водным раствором карбоната натрия устанавливали рН, равный 8-9. Затем полученную смесь разбавляли водой (250 мл) и фильтровали через стеклянный фильтр средней пористости объемом 2 л, промывали дистиллированной водой (3×300 мл) и сушили с отсасыванием на фильтре в течение ~45 мин. Влажный осадок на фильтре промывали н-гептаном (4×200 мл) и сушили с отсасыванием на фильтре в течение 1 ч, затем сушили до постоянной массы в вакуумной печи при 40°C. Продукт получали в виде светло-желтого, порошкообразного вещества 358,86 г (93%). Мр (DSC) 18ГС. HPLC (RP) [240 нм]: 99,8 А%. MS: МН<sup>+</sup> 385 (100%).

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): (част./млн 1,47 (s, 9H), 4,56 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 7,12 (t, J=7,48 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,42 (t, J=7,63 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,00-9,09 (m, 1H), 9,13 (br s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): (част./млн 28,15, 31,91, 78,44, 115,04, 116,28, 116,50, 124,14, 124,37, 128,56, 131,58, 131,79, 135,40, 139,09, 142,53, 149,66, 152,87, 160,39.

Синтез 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (соединение формулы (I)).



В грушевидную колбу объемом 500 мл со стержнем для магнитной мешалки помещали 50 ммоль (19,22 г) ВОС-амидразона и 2,2 экв. DABCO (12,34 г). Затем добавляли изопропилацетат (300 мл) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 2 мин при комнатной температуре и получали белую жидкую суспензию. К суспензии добавляли трифторэтилтрифторацетат (2,5 экв., 25 г), и суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота, пока HPLC и LC-MS не указывали на полное превращение в исходное вещество. Полученную суспензию последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным водным раствором хлорида натрия и дистиллированной водой. Органическую фазу фильтровали через тонкий слой силикагель/целит и концентрировали до небольшого объема (~50-70 мл) в ротормном испарителе (температура водяной бани: 45-50°C). Теплую суспензию сразу разбавляли н-гептаном (150 мл), перемешивали в течение 2 ч и одновременно медленно охлаждали до 20°, и затем перемешивали в течение еще 2 ч с охлаждением до 5°, и фильтровали. Влажный осадок на фильтре промывали н-гептаном (2×50 мл) и сушили в вакуумной печи до постоянной массы. Форму А получали в виде снежно-белого порошкообразного вещества 16,7 г (92%). Мр (DSC) 196°C. HPLC (RP) [240 нм]: 99,8 А%. MS: МН<sup>+</sup> 363 (100%).

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ част./млн 4,60 (s, 2 H) 7,05-7,11 (m, 1H) 7,14-7,20 (m, 1H) 7,22-7,29 (m, 1H) 7,43 (br t, J=7,63 Hz, 1H) 7,84 -7,87 (m, 1H) 8,23-8,27 (m, 1H) 9,44 (d, J=1,83 Hz, 1H) 15,43 (br s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ част./млн 160,90, 158,95, 154,13, 152,73, 152,43, 151,76, 138,89, 135,50, 130,91, 130,87, 128,34, 128,27, 126,39, 124,11, 124,02, 122,47, 120,33, 119,12, 118,18, 116,68, 116,04, 115,01, 114,84, 31,64, 31,61.

<sup>19</sup>F-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ част./млн -116,96, -63,93.

Форму А также можно получить путем суспендирования (например, путем смешивания соединения с растворителем и непрерывного перемешивания) соединения формулы (I) с использованием смеси изо-

пропилацетата (IPAC) и н-гептана, где н-гептан составляет более 50 об.% от композиции, в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре, форма А также образуется, когда 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин суспендируют или перекристаллизовывают в 100% н-гептане или циклогексане.

Порошковая рентгенограмма.

На фиг. 1А приведена рентгенограмма XRPD, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover, снабженной герметизированным источником трубки и детектором площади Hi-Star (Bruker AXS, Madison, WI). Генератор рентгеновского излучения работает при напряжении, равном 40 кВ, и токе, равном 40 мА. Порошкообразный образец помещают в держатель с низким фоном. Затем данные интегрируют в диапазоне 5000-45000° 2 $\theta$  с шагом 0,020° и объединяют в непрерывную рентгенограмму. Порошковую рентгенограмму снимают с использованием излучения CuK $\alpha$ 1 (Cu длина волны равна 1,54060 нм).

На фиг. 1В приведены рентгенограмма XRPD, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Panalytical Empyrean, снабженной герметизированным источником трубки и детектором PIXcel<sup>1D</sup>. Генератор рентгеновского излучения работает при напряжении, равном 45 кВ, и токе, равном 40 мА. Порошкообразный образец помещают в держатель с низким фоном. Затем данные интегрируют в диапазоне 4,0-40,0° 2 $\theta$  с шагом 0,020° и объединяют в непрерывную рентгенограмму. Порошковую рентгенограмму снимают с использованием излучения CuK $\alpha$ 1 (Cu длина волны равна 1,54060 нм).

Порошковая рентгенограмма (XRPD) формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозина приведена на фиг. 1А. Порошковая рентгенограмма (XRPD) формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозина приведена на фиг. 1В.

Таблица 1А

Перечень пиков XRPD для формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозина, полученных при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover, описанной выше

Положение [° 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
4,9	30,23
7,0	47,45
8,3	70,53
10,6	19,37
11,1	46,04
14,3	32,81
15,0	100,00
15,9	31,97
16,7	44,41
17,6	52,26
18,2	32,66
19,1	80,49
19,7	28,22
20,2	46,45
21,6	25,63
23,2	49,29
24,9	62,00
25,8	62,32
27,1	13,02
28,2	11,48
28,8	14,15
29,9	23,42
30,8	18,52
32,1	19,45
33,1	13,93

Таблица 1В

Перечень пиков XRPD для формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, полученных при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Panalytical Empyrean, описанной выше

Положение [° 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
5,0	9,0
7,0	38,5
7,2	28,2
8,3	75,6
8,5	60,0
10,4	5,9
10,8	11,9
11,3	32,4
12,4	3,3
14,2	12,1
14,4	18,7
14,6	18,2
15,0	71,3
15,2	100,0
16,2	15,9
17,0	19,3
17,8	35,5
18,5	13,7
19,3	55,0
19,9	18,9
20,3	10,1
21,6	19,4
22,0	20,3
22,2	20,7
22,6	11,1
22,9	12,4
23,4	17,9
24,2	5,8
25,1	14,8
25,7	10,5
25,9	18,3
26,4	6,2
27,4	5,4
28,4	2,9
29,0	4,0
29,6	8,5
30,1	10,2
30,2	10,9
31,0	6,6
31,8	5,1
32,2	7,3
33,3	3,1
33,7	3,8
36,2	1,6
36,7	2,0

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) использована для определения температуры плавления кристаллических материалов и для установления различий разных полиморфов. Анализ проводили на приборах Q200 V24.3 Build 115. Образцы массой от 0,5 до 2,0 мг отвешивали в тарированные чашки из чистого алюминия, герметизировали и в них проделывали точечные отверстия. Образцы приводили в равновесие при 25°C, затем нагревали со скоростью 5,0°C/мин до 250°C. Данные анализировали с помощью программного обеспечения Universal Analysis 2000.

Анализ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина показал, что форма А обладает температурой плавления, равной 195-196°C (фиг. 2).

Термогравиметрический анализ (TGA).

Данные термогравиметрического анализа (TGA) для оставшихся твердых веществ получали на приборе TA Instruments model Q5000 TGA V3.8 Build 256. Образцы массой от 2 до 10 мг помещали в та-

рированные платиновые чашки и нагревали со скоростью 5°C/мин от комнатной температуры до 250°C. Данные анализировали с помощью программного обеспечения Universal Analysis 2000.

Термогравиметрический анализ (TGA) формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина показал отсутствие потери массы до плавления и это указывало, что форма А является безводной (фиг. 3).

Динамическая сорбция паров (DVS).

Исследование адсорбции/десорбции проводили на приборе Q5000 V3.3 TGA-SA. Образцы помещали в тарированные платиновые чашки и исследовали при линейном увеличении влажности от 10% относительной влажности (RH) до 90% RH и затем в обратном направлении до 10% RH с шагом 10% RH. Линейный режим был изотермическим при 25°C. В качестве растворителя для всех анализов DVS использовали воду. Данные анализировали с помощью программного обеспечения Universal Analysis 2000.

Анализ с помощью динамической сорбции паров (DVS) 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина показал, что форма А является безводной, поглощающей менее 0,4% воды при RH вплоть до 95% (фиг. 4).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$ , выбранных из 7,0, 8,3, 11,1, 14,3 и 15,0°.

2. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$ , выбранных из 7,0, 8,3, 11,1, 14,3 и 15,0°.

3. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3 и 15,0°.

4. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере тремя пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и 25,8°.

5. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и 25,8°.

6. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и 25,8°.

7. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере шестью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и 25,8°.

8. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере семью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и 25,8°.

9. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере восемью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и 25,8°.

10. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере девятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и 25,8°.

11. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере десятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и 25,8°.

12. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере одиннадцатью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и 25,8°.

13. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере двенадцатью пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и 25,8°.

14. Кристаллическая форма А по п.1, где кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах  $2\Theta$  7,0, 8,3, 11,1, 14,3, 15,0, 15,9, 16,7, 17,6, 19,1, 20,2, 21,6, 24,9 и 25,8°.

15. Кристаллическая форма А по любому из пп.1-14, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%.

16. Кристаллическая форма А по п.15, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 15%.

17. Кристаллическая форма А по п.15, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 20%.

18. Кристаллическая форма А по п.15, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 25%.

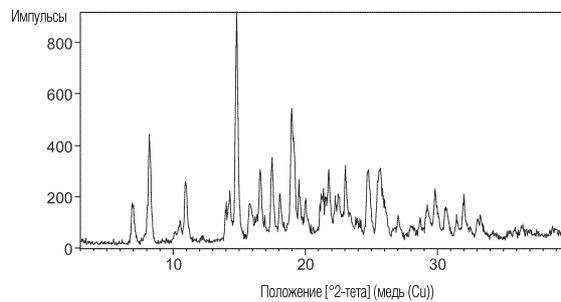
19. Кристаллическая форма А по любому из пп.1-18, где кристаллическая форма обладает диаграммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 2.

20. Кристаллическая форма А по любому из пп.1-19, где кристаллическая форма обладает диаграммой термогравиметрического анализа (TGA), которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 3.

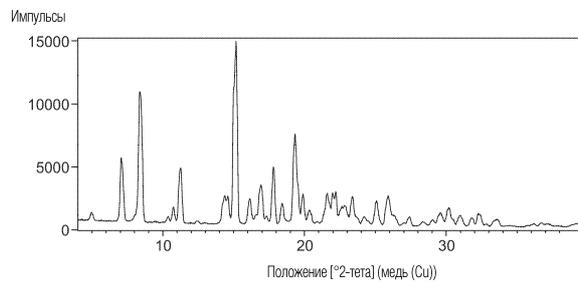
21. Кристаллическая форма А по любому из пп.1-20, где кристаллическая форма обладает диаграммой динамической сорбции паров (DVS), которая является по существу такой же, как диаграмма DVS, приведенная на фиг. 4.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп.1-21; и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

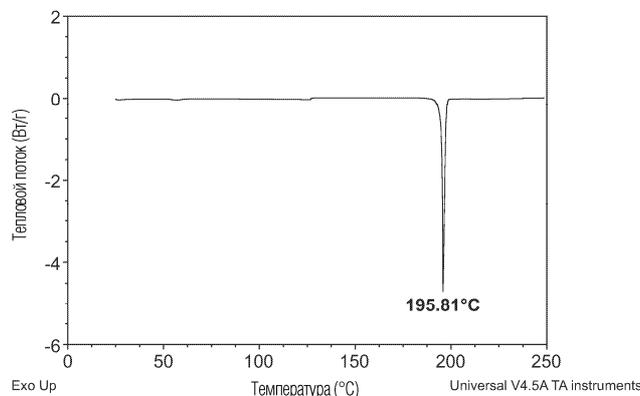
23. Способ лечения нарушения ЦНС у нуждающегося в нем пациента, включающий стадию введения указанному пациенту кристаллической формы по любому из пп.1-21.



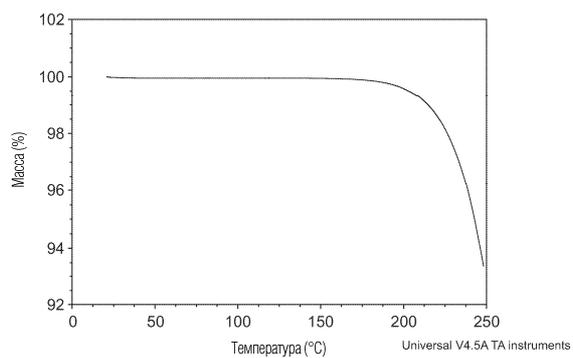
Фиг. 1А



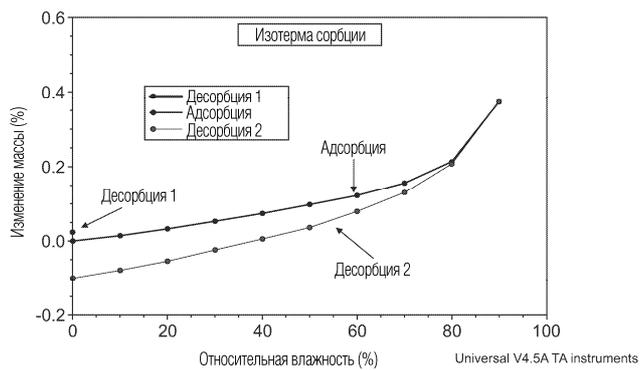
Фиг. 1В



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

