

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390526** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.04.14

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

(22) Дата подачи заявки
2019.03.07

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СТИМУЛЯТОРА sGC**

(31) **62/639,846**

(32) **2018.03.07**

(33) **US**

(62) **202092109; 2019.03.07**

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

(72) Изобретатель:

**Нти-Аддае Кваме В., Прасад Лина
Кумари, Стоц Томас (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, которые применимы в качестве стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC). Настоящее изобретение также представляет фармацевтически приемлемые композиции, содержащие кристаллические формы, и способы применения указанных композиций для лечения различных нарушений.

202390526

A1

A1

202390526

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СТИМУЛЯТОРА sGC

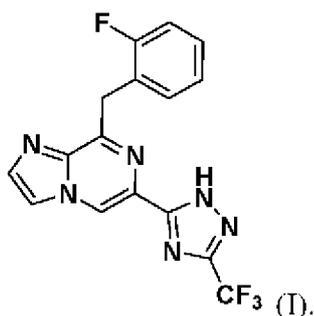
РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

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

Настоящее изобретение также относится к новому кристаллическому гидрату 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

Настоящее изобретение также относится к новому кристаллическому гидрату 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

Настоящее изобретение также относится к новому кристаллическому гидрату 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

Настоящее изобретение также относится к новому кристаллическому сольвату с этанолом 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

Настоящее изобретение также относится к новому кристаллическому сольвату с метанолом 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

Настоящее изобретение также относится к новому кристаллическому сольвату с метилэтилкетонем 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

Настоящее изобретение также относится к новому кристаллическому сольвату с дихлорметаном 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

Настоящее изобретение также относится к новому кристаллическому сольвату с ацетонитрилом 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллическую форму А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, к способам их получения и к их применению для лечения разных заболеваний, для которых желательно увеличение концентрации оксида азота (NO) или увеличение концентрации циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (сGMP) или обоих, или повышающая регуляция пути NO, таких как, например, заболевания ЦНС.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллическую форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, к способам их получения и к их применению для лечения разных заболеваний, для которых желательно увеличение концентрации оксида азота (NO) или увеличение концентрации циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (сGMP) или обоих, или повышающая регуляция пути NO, таких как, например, заболевания ЦНС.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, к способам их получения и к их применению для лечения разных заболеваний, для которых желательно увеличение концентрации оксида азота (NO) или увеличение концентрации циклического гуанозин-3',5'-монофосфата

(сGMP) или обоих, или повышающая регуляция пути NO, таких как, например, заболевания ЦНС.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, к способам их получения и к их применению для лечения разных заболеваний, для которых желательно увеличение концентрации оксида азота (NO) или увеличение концентрации циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (сGMP) или обоих, или повышающая регуляция пути NO, таких как, например, заболевания ЦНС.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, к способам их получения и к их применению для лечения разных заболеваний, для которых желательно увеличение концентрации оксида азота (NO) или увеличение концентрации циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (сGMP) или обоих, или повышающая регуляция пути NO, таких как, например, заболевания ЦНС (например, болезнь Альцгеймера и смешанное слабоумие).

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллический сольват с этанолом, кристаллический сольват с метанолом, кристаллический сольват с метилэтилкетонем, кристаллический сольват с дихлорметаном или кристаллический сольват с ацетонитрилом 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, к способам их получения и к их применению для лечения разных заболеваний, для которых желательно увеличение концентрации оксида азота (NO) или увеличение концентрации циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (сGMP) или обоих, или повышающая регуляция пути NO, таких как, например, заболевания ЦНС.

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-а]пиразина, 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-а]пиразина, 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-а]пиразина.

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-а]пиразина.

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-а]пиперазина.

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

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

На фиг. 6 приведены результаты анализа с помощью DSC формы В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина.

На фиг. 7 приведены результаты анализа с помощью TGA формы В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина.

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

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

На фиг. 9 приведены результаты анализа с помощью DSC гидрата 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина.

На фиг. 10 приведены результаты TGA анализа гидрата 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина.

На фиг. 11А приведена XRPD гидрата 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover.

На фиг. 11В приведена порошковая рентгенограмма (XRPD) гидрата 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Panalytical Empyrean.

На фиг. 12 приведены результаты анализа с помощью DSC гидрата 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина.

На фиг. 13 приведены результаты TGA анализа гидрата 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина.

На фиг. 14А приведена XRPD гидрата 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover.

На фиг. 15 приведены результаты анализа с помощью DSC гидрата 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина.

На фиг. 16 приведены результаты анализа с помощью TGA гидрата 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина.

На фиг. 17 приведена XRPD сольвата с этанолом 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover.

На фиг. 18 приведены результаты TGA анализа сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина с этанолом.

На фиг. 19 приведена XRPD сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина с метанолом, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover.

На фиг. 20 приведены результаты TGA анализа сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина с метанолом.

На фиг. 21 приведена XRPD сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина с метилэтилкетонем, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover.

На фиг. 22 приведена XRPD сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина с дихлорметаном, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover.

На фиг. 23 приведены результаты TGA анализа сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина с дихлорметаном.

На фиг. 24 приведена XRPD сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина с ацетонитрилом, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover.

На фиг. 25 приведены результаты TGA анализа сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина с ацетонитрилом.

На фиг. 26 приведена XRPD сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина с этилацетатом, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover.

На фиг. 27 приведены результаты TGA анализа сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина с этилацетатом.

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]пиперазина. Термины "форма А", "форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина" и "кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина" 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]пиперазина" и "кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-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 по отдельности термин "форма В" означает кристаллическую полиморфную форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина. Термины "форма В", "форма В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" и "кристаллическая форма В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" используются взаимозаменяемым образом. Термины "форма В", "форма В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" и "кристаллическая форма В 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 В можно охарактеризовать с помощью, например, только XRPD или XRPD в комбинации с одним или большим количеством следующих: DSC и TGA.

При использовании по отдельности термин "гидрат 1" означает кристаллический полиморф гидрата 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина. Термины "гидрат 1", "кристаллический гидрат 1" и "кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" используются взаимозаменяемым образом. Термины "гидрат 1", "гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" и "кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" включают только гидратированную форму 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина в виде свободной формы. Гидрат 1 можно охарактеризовать с помощью, например, только XRPD или XRPD в комбинации с одним или большим количеством следующих: DSC и TGA.

При использовании по отдельности термин "гидрат 2" означает кристаллический полиморф гидрата 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина. Термины "гидрат 2", "кристаллический гидрат 2" и "кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" используются взаимозаменяемым образом. Термины "гидрат 2", "гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" и "кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" включают только гидратированную форму 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина в виде свободной формы. Гидрат 2 можно охарактеризовать с помощью, например, только XRPD или XRPD в комбинации с одним или большим количеством следующих: DSC и TGA.

При использовании по отдельности термин "гидрат 3" означает кристаллический полиморф гидрата 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-

ил)имидазо[1,2-а]пиразина. Термины "гидрат 3", "кристаллический гидрат 3" и "кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" используются взаимозаменяемым образом. Термины "гидрат 3", "гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" и "кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина" включают только гидратированную форму 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина в виде свободной формы. Гидрат 3 можно охарактеризовать с помощью, например, только XRPD или XRPD в комбинации с одним или большим количеством следующих: DSC и TGA.

При использовании в настоящем изобретении термин "форма" как в форме А и форме В означает кристаллический твердый аддукт, содержащий только 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-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, ^1H 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 $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$, 40 кВ, 40 мА). Порошкообразный образец помещают в держатель с низким фоном. Затем данные интегрируют в диапазоне $5000^\circ - 45000^\circ 2\theta$ с шагом $0,020^\circ$ 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^{LD}. Генератор рентгеновского излучения работает при напряжении, равном 45 кВ, и токе, равном 40 мА, с анодом Cu в качестве источника рентгеновского излучения (излучение $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$, 40 кВ, 40 мА). Порошкообразный образец помещают в держатель с низким фоном. Затем данные интегрируют в диапазоне $4,0^\circ - 40,0^\circ 2\theta$ с шагом $0,026^\circ$ 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.

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

В некоторых вариантах осуществления гидрат 1 обладает чистотой, равной не менее 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%. Чистоту гидрата 1 определяют путем деления массы гидрата 1 соединения формулы (I) в композиции, содержащей

соединение формулы (I), на полную массу соединения формулы (I) в композиции.

В некоторых вариантах осуществления гидрат 2 обладает чистотой, равной не менее 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%. Чистоту гидрата 2 определяют путем деления массы гидрата 2 соединения формулы (I) в композиции, содержащей соединение формулы (I), на полную массу соединения формулы (I) в композиции.

В некоторых вариантах осуществления гидрат 3 обладает чистотой, равной не менее 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%. Чистоту гидрата 3 определяют путем деления массы гидрата 3 соединения формулы (I) в композиции, содержащей соединение формулы (I), на полную массу соединения формулы (I) в композиции.

В некоторых вариантах осуществления кристаллический сольват с этанолом, кристаллический сольват с метанолом, кристаллический сольват с метилэтилкетонем, кристаллический сольват с дихлорметаном или кристаллический сольват с ацетонитрилом обладает чистотой, равной не менее 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99,5% или 99,9%. Чистоту кристаллического сольвата с этанолом, кристаллического сольвата с метанолом, кристаллического сольвата с метилэтилкетонем, кристаллического сольвата с дихлорметаном или кристаллического сольвата с ацетонитрилом определяют путем деления массы кристаллического сольвата с этанолом, кристаллического сольвата с метанолом, кристаллического сольвата с метилэтилкетонем, кристаллического сольвата с дихлорметаном или кристаллического сольвата с ацетонитрилом соединения формулы (I) в композиции, содержащей соединение формулы (I), на полную массу соединения формулы (I) в композиции.

ОПИСАНИЕ ТИПИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Кристаллические формы, раскрытые в настоящем изобретении, например, форма А, форма В, гидрат 1, гидрат 2 и гидрат 3, обладают многими преимуществами и обеспечивают 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 и форма В являются более стабильными, чем сольват с этилацетатом. Кроме того, форма А, форма В, гидрат 1, гидрат 2 и гидрат 3 все применимы 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, формы В, гидрата 1, гидрата 2 и гидрата 3 и в таблицах 1А, 1В, 2А, 2В, 3А, 3В, 4А, 4В, 5А, 6, 7, 8, 9, 10 и 11, такие как равные $\pm 0,2$ градусов 2-тета. В предпочтительном варианте осуществления отклонение для данного пика равно $\pm 0,2$ градусов 2-тета.

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)-1H-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 2Θ , выбранных из $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$ 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, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,9^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$, $21,6^\circ$, $24,9^\circ$ и $25,8^\circ$. Альтернативно, кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,9^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$, $21,6^\circ$, $24,9^\circ$ 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 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$ и $21,6^\circ$. Альтернативно, кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$ 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 2Θ , выбранных из $4,9^\circ$, $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $10,6^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,9^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $18,2^\circ$, $19,1^\circ$, $19,7^\circ$, $20,2^\circ$, $21,6^\circ$, $23,2^\circ$, $24,9^\circ$, $25,8^\circ$, $27,1^\circ$, $28,2^\circ$, $28,8^\circ$, $29,9^\circ$, $30,8^\circ$, $32,1^\circ$ и $33,1^\circ$. В другой альтернативе кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $4,9^\circ$, $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $10,6^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,9^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $18,2^\circ$, $19,1^\circ$, $19,7^\circ$, $20,2^\circ$, $21,6^\circ$, $23,2^\circ$, $24,9^\circ$, $25,8^\circ$, $27,1^\circ$, $28,2^\circ$, $28,8^\circ$, $29,9^\circ$, $30,8^\circ$, $32,1^\circ$ 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)-1H-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)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 1А.

В одном объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-

1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина 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 2Θ , выбранных из $8,3^\circ$, $8,5^\circ$, $11,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,2^\circ$ 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 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $8,5^\circ$, $11,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,2^\circ$, $16,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,8^\circ$, $19,3^\circ$, $19,9^\circ$, $21,6^\circ$, $22,0^\circ$ и $22,2^\circ$. Альтернативно, кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $8,5^\circ$, $11,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,2^\circ$, $16,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,8^\circ$, $19,3^\circ$, $19,9^\circ$, $21,6^\circ$, $22,0^\circ$ 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 2Θ , выбранных из $5,0^\circ$, $7,0^\circ$, $7,2^\circ$, $8,3^\circ$, $8,5^\circ$, $10,4^\circ$, $10,8^\circ$, $11,3^\circ$, $12,4^\circ$, $14,2^\circ$, $14,4^\circ$, $14,6^\circ$, $15,0^\circ$, $15,2^\circ$, $16,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,8^\circ$, $18,5^\circ$, $19,3^\circ$, $19,9^\circ$, $20,3^\circ$, $21,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,2^\circ$, $22,6^\circ$, $22,9^\circ$, $23,4^\circ$, $24,2^\circ$, $25,1^\circ$, $25,7^\circ$, $25,9^\circ$, $26,4^\circ$, $27,4^\circ$, $28,4^\circ$, $29,0^\circ$, $29,6^\circ$, $30,1^\circ$, $30,2^\circ$, $31,0^\circ$, $31,8^\circ$, $32,2^\circ$, $33,3^\circ$, $33,7^\circ$, $36,2^\circ$ и $36,7^\circ$. В другой альтернативе кристаллическая форма А характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $5,0^\circ$, $7,0^\circ$, $7,2^\circ$, $8,3^\circ$, $8,5^\circ$, $10,4^\circ$, $10,8^\circ$, $11,3^\circ$, $12,4^\circ$, $14,2^\circ$, $14,4^\circ$, $14,6^\circ$, $15,0^\circ$, $15,2^\circ$, $16,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,8^\circ$, $18,5^\circ$, $19,3^\circ$, $19,9^\circ$, $20,3^\circ$, $21,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,2^\circ$, $22,6^\circ$, $22,9^\circ$, $23,4^\circ$, $24,2^\circ$, $25,1^\circ$, $25,7^\circ$, $25,9^\circ$, $26,4^\circ$, $27,4^\circ$, $28,4^\circ$, $29,0^\circ$, $29,6^\circ$, $30,1^\circ$, $30,2^\circ$, $31,0^\circ$, $31,8^\circ$, $32,2^\circ$, $33,3^\circ$, $33,7^\circ$, $36,2^\circ$ и $36,7^\circ$. 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)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 1B.

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

В одном объекте кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина 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)-

1H-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)-1H-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)-1H-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 2Θ , выбранных из $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$ 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 2Θ , выбранных из $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,9^\circ$, $16,7^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$, $21,6^\circ$, $24,9^\circ$ 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)-1H-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 2Θ , выбранных из $8,3^\circ$, $8,5^\circ$, $11,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,2^\circ$ 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 2Θ , выбранных из $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $8,5^\circ$, $11,3^\circ$, $15,0^\circ$, $15,2^\circ$, $16,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,8^\circ$, $19,3^\circ$, $19,9^\circ$, $21,6^\circ$, $22,0^\circ$ 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)-1H-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 2Θ $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$, $15,0^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,2^\circ$ и $21,6^\circ$ необязательно вместе с одним, двумя или тремя из параметрами TGA, DSC, DVS, указанными выше для формы А.

В одном объекте кристаллическая форма В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-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 В характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $17,2^\circ$ и $21,0^\circ$. Альтернативно, кристаллическая форма В 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 2Θ , выбранных из $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,7^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, $23,9^\circ$, $25,0^\circ$, $26,7^\circ$ и $27,6^\circ$. Альтернативно, кристаллическая форма В характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,7^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, $23,9^\circ$, $25,0^\circ$, $26,7^\circ$ и $27,6^\circ$. Альтернативно, кристаллическая форма В 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 2Θ , выбранных из $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$ и $23,9^\circ$. Альтернативно, кристаллическая форма В характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$ и $23,9^\circ$. В другой альтернативе кристаллическая форма В характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, $23,9^\circ$, $24,2^\circ$, $25,0^\circ$, $25,6^\circ$, $26,7^\circ$, $27,6^\circ$ и $29,6^\circ$. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллической формы В, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

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

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

В одном объекте кристаллическая форма В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина 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 В характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$, $18,5^\circ$ и $21,2^\circ$. Альтернативно, кристаллическая форма В 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 2Θ , выбранных из $9,1^\circ$, $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $14,8^\circ$, $16,0^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$, $18,5^\circ$, $21,2^\circ$, $22,9^\circ$, $24,1^\circ$, $24,5^\circ$, $27,8^\circ$,

30,0°. Альтернативно, кристаллическая форма В характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ 9,1°, 10,9°, 12,4°, 13,8°, 14,8°, 16,0°, 17,4°, 18,0°, 18,5°, 21,2°, 22,9°, 24,1°, 24,5°, 27,8°, 30,0°. В другой альтернативе кристаллическая форма В характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ 8,5°, 9,1°, 10,9°, 12,4°, 13,8°, 14,6°, 14,8°, 15,7°, 16,0°, 17,4°, 18,0°, 18,2°, 18,5°, 20,4°, 21,2°, 22,1°, 22,6°, 22,9°, 23,5°, 24,1°, 24,5°, 25,2°, 25,7°, 25,9°, 26,8°, 27,1°, 27,8°, 28,8°, 29,4°, 29,7°, 30,0°, 31,1°, 31,6°, 32,3°, 33,5°, 34,0°, 35,2°, 35,7°, 36,8° и 38,0°. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллической формы В, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллическая форма В 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. 5В.

В другом объекте кристаллическая форма В 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 2В.

В одном объекте кристаллическая форма В 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. 6. В частности, кристаллическая форма В характеризуется определенной с помощью DSC температурой фазового перехода, равной $177^\circ \pm 2^\circ\text{C}$, и температурой плавления, равной $195^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

В одном объекте кристаллическая форма В 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. 7.

В одном объекте кристаллическая форма В 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 2Θ , выбранных из 8,9°, 12,2°, 13,6°, 17,2° и 21,0°; необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA и DSC, указанными выше для формы В. Альтернативно, кристаллическая форма В 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 2Θ , выбранных из 8,9°, 12,2°, 13,6°, 14,5°, 15,7°, 17,2°, 17,7°, 21,0°, 22,7°, 23,9°, 25,0°, 26,7° и 27,6° необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA и DSC, указанными выше для формы В.

В одном объекте кристаллическая форма В 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 2Θ , выбранных из 13,8°, 16,0°, 17,4°, 18,0°, 18,5° и 21,2°;

необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA и DSC, указанными выше для формы В. Альтернативно, кристаллическая форма В 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 2Θ , выбранных из $9,1^\circ$, $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $14,8^\circ$, $16,0^\circ$, $17,4^\circ$, $18,0^\circ$, $18,5^\circ$, $21,2^\circ$, $22,9^\circ$, $24,1^\circ$, $24,5^\circ$, $27,8^\circ$, $30,0^\circ$, необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA и DSC, указанными выше для формы В.

В одном объекте кристаллическая форма В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-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 2Θ , выбранных из $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$ и $23,9^\circ$, необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA и DSC, указанными выше для формы В.

В одном объекте кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-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 кристаллический гидрат 1 характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$ и $18,3^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя или по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$ и $18,3^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 1 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 2Θ , выбранных из $11,5^\circ$, $13,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $22,1^\circ$, $23,1^\circ$, $23,3^\circ$, $24,2^\circ$, $24,9^\circ$ и $29,4^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 1 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $11,5^\circ$, $13,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $22,1^\circ$, $23,1^\circ$, $23,3^\circ$, $24,2^\circ$, $24,9^\circ$ и $29,4^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 1 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 2Θ , выбранных из $11,5^\circ$, $13,5^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $22,1^\circ$, $23,1^\circ$, $23,3^\circ$, $24,2^\circ$, $24,9^\circ$ и $29,4^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 1 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $11,5^\circ$, $13,5^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $22,1^\circ$, $23,1^\circ$, $23,3^\circ$, $24,2^\circ$, $24,9^\circ$ и $29,4^\circ$. В другой альтернативе

кристаллический гидрат 1 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $9,1^\circ$, $11,5^\circ$, $13,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $20,1^\circ$, $22,1^\circ$, $23,1^\circ$, $23,3^\circ$, $24,2^\circ$, $24,9^\circ$, $25,4^\circ$, $26,7^\circ$, $27,5^\circ$, $29,4^\circ$, $29,9^\circ$, $30,6^\circ$ и $33,5^\circ$. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллического гидрата 1, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 8A.

В другом объекте кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 3A.

В одном объекте кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется порошковой рентгенограммой, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Panalytical Empyrean, описанной в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления кристаллический гидрат 1 характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $11,7^\circ$, $15,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,9^\circ$, $18,5^\circ$, $23,3^\circ$ и $25,1^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя или по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $11,7^\circ$, $15,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,9^\circ$, $18,5^\circ$, $23,3^\circ$ и $25,1^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 1 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 2Θ , выбранных из $9,4^\circ$, $11,7^\circ$, $13,7^\circ$, $15,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,9^\circ$, $18,5^\circ$, $22,3^\circ$, $23,3^\circ$, $24,4^\circ$, $25,1^\circ$, $29,6^\circ$ и $30,1^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 1 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $9,4^\circ$, $11,7^\circ$, $13,7^\circ$, $15,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,9^\circ$, $18,5^\circ$, $22,3^\circ$, $23,3^\circ$, $24,4^\circ$, $25,1^\circ$, $29,6^\circ$ и $30,1^\circ$. В другой альтернативе кристаллический гидрат 1 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $8,8^\circ$, $9,4^\circ$, $11,7^\circ$, $12,2^\circ$, $13,7^\circ$, $14,0^\circ$, $15,5^\circ$, $16,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,9^\circ$, $18,5^\circ$, $19,4^\circ$, $20,3^\circ$, $21,4^\circ$, $22,3^\circ$, $23,3^\circ$, $23,6^\circ$, $24,4^\circ$, $25,1^\circ$, $25,6^\circ$, $27,0^\circ$, $27,7^\circ$, $28,6^\circ$, $29,6^\circ$, $30,1^\circ$, $30,9^\circ$, $32,2^\circ$, $33,6^\circ$, $34,0^\circ$, $35,0^\circ$, $37,6^\circ$ и $38,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллического гидрата 1, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает рентгенограммой

XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 8B.

В другом объекте кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 3B.

В одном объекте кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина обладает диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 9. В частности, кристаллический гидрат 1 по данным анализа с помощью DSC характеризуется двумя эндотермами при $58^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $92^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, и температурой плавления, равной $195^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

В одном объекте кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 10.

В одном объекте кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2θ , выбранных из $11,5^{\circ}$, $15,2^{\circ}$, $17,0^{\circ}$, $17,7^{\circ}$ и $18,3^{\circ}$; необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA или DSC, указанными выше для гидрата 1. Альтернативно, кристаллический гидрат 1 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 2θ , выбранных из $11,5^{\circ}$, $13,5^{\circ}$, $15,2^{\circ}$, $17,0^{\circ}$, $17,7^{\circ}$, $18,3^{\circ}$, $19,1^{\circ}$, $22,1^{\circ}$, $23,1^{\circ}$, $23,3^{\circ}$, $24,2^{\circ}$, $24,9^{\circ}$ и $29,4^{\circ}$ необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA или DSC, указанными выше для гидрата 1.

В одном объекте кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2θ , выбранных из $11,7^{\circ}$, $15,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}$, $18,5^{\circ}$, $23,3^{\circ}$ и $25,1^{\circ}$; необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA или DSC, указанными выше для гидрата 1. Альтернативно, кристаллический гидрат 1 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 2θ , выбранных из $9,4^{\circ}$, $11,7^{\circ}$, $13,7^{\circ}$, $15,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $17,9^{\circ}$, $18,5^{\circ}$, $22,3^{\circ}$, $23,3^{\circ}$, $24,4^{\circ}$, $25,1^{\circ}$, $29,6^{\circ}$ и $30,1^{\circ}$, необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA или DSC, указанными выше для гидрата 1.

В одном объекте кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиперазина характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по

меньшей мере семью, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $11,5^\circ$, $13,5^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $22,1^\circ$, $23,1^\circ$, $23,3^\circ$, $24,2^\circ$, $24,9^\circ$ и $29,4^\circ$; необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA или DSC, указанными выше для гидрата 1. В одном объекте кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]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 кристаллический гидрат 2 характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$ и $21,9^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя или по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$ и $18,7^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 2 характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девятью или по меньшей мере десятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$, $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$ и $27,4^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 2 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$, $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$ и $27,4^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 2 характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $18,7^\circ$, $21,2^\circ$, $24,6^\circ$ и $27,4^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 2 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,4^\circ$, $18,7^\circ$, $21,2^\circ$, $24,6^\circ$ и $27,4^\circ$. В другой альтернативе кристаллический гидрат 2 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $9,0^\circ$, $10,4^\circ$, $14,9^\circ$, $15,5^\circ$, $17,8^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$, $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$, $27,4^\circ$, $28,0^\circ$, $29,5^\circ$, $31,0^\circ$, $31,7^\circ$, $32,6^\circ$ и $34,5^\circ$. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллического гидрата 2, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 11A.

В другом объекте кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 4A.

В одном объекте кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-

1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется порошковой рентгенограммой, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Panalytical Empyrean, описанной в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления кристаллический гидрат 2 характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$ и $27,6^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя или по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$ и $27,6^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 2 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 2Θ , выбранных из $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, $18,1^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $23,0^\circ$, $24,8^\circ$, $25,1^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$ и $29,8^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 2 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, $18,1^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $23,0^\circ$, $24,8^\circ$, $25,1^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$ и $29,8^\circ$. В другой альтернативе кристаллический гидрат 2 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $7,3^\circ$, $9,3^\circ$, $10,6^\circ$, $13,2^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, $17,1^\circ$, $18,1^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $21,0^\circ$, $21,5^\circ$, $22,2^\circ$, $23,0^\circ$, $23,8^\circ$, $24,8^\circ$, $25,1^\circ$, $26,2^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$, $29,8^\circ$, $31,2^\circ$, $32,0^\circ$, $32,8^\circ$, $34,6^\circ$, $35,1^\circ$ и $36,9^\circ$. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллического гидрата 2, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 11B.

В другом объекте кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 4B.

В одном объекте кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 12.. В частности, кристаллический гидрат 2 по данным анализа с помощью DSC характеризуется эндотермой при $87^\circ \pm 2^\circ\text{C}$, и температурой плавления, равной $195^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

В одном объекте кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 13.

В одном объекте кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя,

по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $17,8^\circ$, $18,4^\circ$ и $18,7^\circ$; необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA или DSC, указанными выше для гидрата 2. Альтернативно, кристаллический гидрат 2 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 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$, $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$ и $27,4^\circ$ необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA или DSC, указанными выше для гидрата 2.

В одном объекте кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$ и $27,6^\circ$; необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA или DSC, указанными выше для гидрата 2. Альтернативно, кристаллический гидрат 2 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 2Θ , выбранных из $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, $18,1^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $23,0^\circ$, $24,8^\circ$, $25,1^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$ и $29,8^\circ$, необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA или DSC, указанными выше для гидрата 2.

В одном объекте кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $18,7^\circ$, $21,2^\circ$, $24,6^\circ$ и $27,4^\circ$; необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA или DSC, указанными выше для гидрата 2. В одном объекте кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]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 кристаллический гидрат 3 характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $16,9^\circ$ и $24,4^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 3 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 2Θ , выбранных из $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,9^\circ$, $24,4^\circ$ и $28,9^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 3

характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,9^\circ$, $24,4^\circ$ и $28,9^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 3 характеризуется по меньшей мере тремя или по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $17,6^\circ$ и $22,0^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 3 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $17,6^\circ$ и $22,0^\circ$. В другой альтернативе кристаллический гидрат 3 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $8,5^\circ$, $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $14,5^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $18,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, $22,0^\circ$, $22,9^\circ$, $24,4^\circ$, $25,0^\circ$, $26,6^\circ$, $28,9^\circ$, $30,8^\circ$, $33,0^\circ$ и $36,0^\circ$. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллического гидрата 3, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 14A.

В другом объекте кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 5A.

В одном объекте кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется порошковой рентгенограммой, снятая при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Panalytical Empyrean, описанной в настоящем изобретении. В одном варианте осуществления кристаллический гидрат 3 характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,5^\circ$, $13,9^\circ$, $15,0^\circ$, $16,5^\circ$, $17,2^\circ$ и $17,6^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 3 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 2Θ , выбранных из $10,5^\circ$, $13,9^\circ$, $15,0^\circ$, $16,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,6^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $20,3^\circ$, $23,7^\circ$ и $30,1^\circ$. Альтернативно, кристаллический гидрат 3 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,5^\circ$, $13,9^\circ$, $15,0^\circ$, $16,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,6^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $20,3^\circ$, $23,7^\circ$ и $30,1^\circ$. В другой альтернативе кристаллический гидрат 3 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $8,3^\circ$, $8,7^\circ$, $10,5^\circ$, $12,0^\circ$, $12,8^\circ$, $13,9^\circ$, $14,5^\circ$, $15,0^\circ$, $16,5^\circ$, $17,2^\circ$, $17,6^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $20,3^\circ$, $21,1^\circ$, $21,6^\circ$, $22,2^\circ$, $22,6^\circ$, $23,7^\circ$, $24,1^\circ$, $24,7^\circ$, $25,0^\circ$, $25,6^\circ$, $26,2^\circ$, $27,7^\circ$, $28,5^\circ$, $30,1^\circ$, $31,9^\circ$, $34,1^\circ$, $35,0^\circ$, $35,6^\circ$, $37,1^\circ$ и $38,8^\circ$. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллического гидрата 3, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В одном объекте кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 15. В частности, кристаллический гидрат 3 характеризуется эндотермой при $64^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, и температурой плавления, равной $195^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

В одном объекте кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 16.

В одном объекте кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,3^{\circ}$, $12,1^{\circ}$, $13,5^{\circ}$, $16,9^{\circ}$ и $24,4^{\circ}$; необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA и DSC, указанными выше для гидрата 3. Альтернативно, кристаллический гидрат 3 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 2Θ , выбранных из $10,3^{\circ}$, $12,1^{\circ}$, $13,5^{\circ}$, $15,9^{\circ}$, $16,9^{\circ}$, $17,6^{\circ}$, $22,0^{\circ}$, $22,9^{\circ}$, $24,4^{\circ}$ и $28,9^{\circ}$ необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA и DSC, указанными выше для гидрата 3.

В одном объекте кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,5^{\circ}$, $13,9^{\circ}$, $15,0^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}$ и $17,6^{\circ}$, необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA и DSC, указанными выше для гидрата 3. Альтернативно, кристаллический гидрат 3 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 2Θ , выбранных из $10,5^{\circ}$, $13,9^{\circ}$, $15,0^{\circ}$, $16,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}$, $17,6^{\circ}$, $18,3^{\circ}$, $19,1^{\circ}$, $20,3^{\circ}$, $23,7^{\circ}$ и $30,1^{\circ}$, необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA и DSC, указанными выше для гидрата 3.

В одном объекте кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из по меньшей мере три или по меньшей мере четыре пика на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,3^{\circ}$, $12,1^{\circ}$, $17,6^{\circ}$ и $22,0^{\circ}$, необязательно вместе с одним или двумя параметрами TGA и DSC, указанными выше для гидрата 3.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с этанолом 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 кристаллический сольват с этанолом характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью или по меньшей мере семью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $13,8^\circ$, $17,1^\circ$, $17,5^\circ$, $20,2^\circ$, $25,5^\circ$ и $30,0^\circ$. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллического сольвата с этанолом, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с этанолом обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 17.

В другом объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с этанолом обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 6.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с этанолом обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 18.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с этанолом характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью или по меньшей мере семью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $13,8^\circ$, $17,1^\circ$, $17,5^\circ$, $20,2^\circ$, $25,5^\circ$ и $30,0^\circ$; вместе с параметрами TGA, указанными выше для сольвата с этанолом.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с метанолом 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 кристаллический сольват с метанолом характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью или по меньшей мере восемью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $7,7^\circ$, $11,0^\circ$, $14,2^\circ$, $16,2^\circ$, $17,1^\circ$, $23,0^\circ$ и $24,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллического сольвата с метанолом, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с метанолом обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 19.

В другом объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с метанолом обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 7.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с метанолом обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 20.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с метанолом характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью или по меньшей мере восемью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2θ , выбранных из $7,7^\circ$, $13,8^\circ$, $11,0^\circ$, $14,2^\circ$, $16,2^\circ$, $17,1^\circ$, $23,0^\circ$ и $24,2^\circ$; вместе с параметрами TGA, указанными выше для сольвата с метанолом.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с метилэтилкетонем 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 кристаллический сольват с метилэтилкетонем 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 2θ , выбранных из $13,7^\circ$, $17,3^\circ$, $17,8^\circ$, $18,4^\circ$, $21,1^\circ$, $22,8^\circ$, $24,0^\circ$, $24,3^\circ$ и $25,1^\circ$. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллического сольвата с метилэтилкетонем, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с метилэтилкетонем обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 21.

В другом объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с метилэтилкетонем обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 8.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с дихлорметаном 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 кристаллический сольват с дихлорметаном характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью или по меньшей мере семью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2θ , выбранных из

14,4°, 15,7°, 19,7°, 20,9°, 21,8°, 22,7° и 24,0°. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллического сольвата с дихлорметаном, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с дихлорметаном обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 22.

В другом объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с дихлорметаном обладает рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 9.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с дихлорметаном обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 23.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с дихлорметаном характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью или по меньшей мере восемью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2θ , выбранных из 14,4°, 15,7°, 19,7°, 20,9°, 21,8°, 22,7° и 24,0°; вместе с параметрами TGA, указанными выше для сольвата с дихлорметаном.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с ацетонитрилом 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 кристаллический сольват с ацетонитрилом характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью или по меньшей мере семью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2θ , выбранных из 10,6°, 14,4°, 17,3°, 18,7°, 21,7°, 25,3° и 25,9°. В некоторых вариантах осуществления пики, описанные выше для кристаллического сольвата с ацетонитрилом, обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

В другом объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с ацетонитрилом обладает рентгенограммой XRPD, которая является по существу такой же, как рентгенограмма XRPD, приведенная на фиг. 24.

В другом объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с ацетонитрилом обладает

рентгенограммой XRPD, которая по существу включает пики, приведенные в таблице 10.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с ацетонитрилом обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 25.

В одном объекте кристаллический сольват 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с ацетонитрилом характеризуется по меньшей мере тремя, по меньшей мере четырьмя, по меньшей мере пятью, по меньшей мере шестью, по меньшей мере семью или по меньшей мере восемью пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,6^\circ$, $14,4^\circ$, $17,3^\circ$, $18,7^\circ$, $21,7^\circ$, $25,3^\circ$ и $25,9^\circ$; вместе с параметрами TGA, указанными выше для сольвата с ацетонитрилом.

Следует понимать, что значения 2-тета на порошковых рентгенограммах для кристаллической 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 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, формы В, гидрата 1, гидрата 2, гидрата 3, сольвата с этанолом, сольвата с метанолом, сольвата с метилэтилкетонем, сольвата с дихлорметаном или сольвата с ацетонитрилом не следует считать абсолютными и они могут меняться на $\pm 0,2$ градуса.

Как предполагается в настоящем изобретении, "по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 1A" и "по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 1B" и "по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 5A" и "по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 5B" и "по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 8A" и "по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 8B" и "по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 11A" и "по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 11B" и "по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 14A" означает, что для сопоставления содержатся по меньшей мере 90% пиков, приведенных на фиг. 1A, фиг. 1B, фиг. 5A, фиг. 5B, фиг. 8A, фиг. 8B, фиг. 11A, фиг. 11B и фиг. 14A. Также следует понимать, что для сопоставления допустимы небольшие отклонения положения пиков от приведенных на фиг. 1A, фиг. 1B, фиг. 5A, фиг. 5B, фиг. 8A, фиг. 8B, фиг. 11A, фиг. 11B и фиг. 14A, такие как равные $\pm 0,2$ градуса. Аналогичным образом, по существу такая же рентгенограмма XRPD, как приведенная на фиг. 17 (или фиг. 19, или фиг. 21, или фиг. 22, или фиг. 24, или фиг. 26)" означает, что для сопоставления содержатся по меньшей мере 90% пиков, приведенных на фиг. 17 (или фиг. 19, фиг. 21, фиг. 22, фиг. 24, или фиг. 26). Также следует понимать, что для сопоставления допустимы небольшие отклонения положения пиков от

приведенных на фиг. 17, фиг. 19, фиг. 21, фиг. 22, фиг. 24, фиг. 26, такие как равные $\pm 0,2$ градуса.

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]пиразин и IPAC 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]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 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]пиразин 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]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 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.

В одном объекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы В 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 В из смеси, включающей 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразин форму А и растворитель, выбранный из группы, включающей (i) изопропилацетат (IPAC), (ii) изопропиловый спирт (IPA); (iii) смеси IPA/IPAC; (iv) смеси IPAC и гексана, где IPAC составляет до 50% или более от объема композиции и (v) тетрагидрофуран. 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]пиразин форма А и в растворителе, выбранном из группы,

включающей изопропилацетат (IPAC), изопропиловый спирт (IPA); смеси IPA/IPAC; смеси IPAC и гексана, где IPAC составляет до 50% или более от объема композиции, и тетрагидрофуран в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре. В одном объекте способы, описанные выше, приводят к образованию кристаллической формы В.

В одном объекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллического гидрата 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина. Такой способ включает, например, получение кристаллического гидрата 1 из смеси, включающей форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина и воду. В одном объекте способ включает перемешивание смеси, включающей форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина и воду в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре. В одном объекте способы, описанные выше, приводят к образованию кристаллического гидрата 1.

В одном объекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллического гидрата 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина. Такой способ включает, например, получение кристаллического гидрата 1 из смеси, включающей форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина и водную смесь, содержащую полимеры на основе целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, поверхностно-активные вещества, такие как Tween 80 и лаурилсульфат натрия, или их комбинацию; или получение кристаллического гидрата 1 из смеси, включающей форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина и водную смесь, содержащую 10% органических растворителей, таких как изопропиловый спирт. В одном объекте способ включает перемешивание смеси, включающей форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина и водную смесь, содержащую полимеры на основе целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, поверхностно-активные вещества, такие как Tween 80 и лаурилсульфат натрия, или их комбинацию; или смесь, содержащую форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина и водную смесь, содержащую 10% органических растворителей, таких как изопропиловый спирт, в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре. В одном объекте способы, описанные выше, приводят к образованию кристаллического гидрата 1.

В одном объекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллического гидрата 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина. Такой способ включает, например, получение кристаллического гидрата 3 из смеси, включающей форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина и смесь растворителей, содержащую 50% воды и 50% органического растворителя, такого как изопропиловый спирт. В одном объекте способ включает перемешивание смеси, включающей форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-

триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина и смесь растворителей, содержащую 50% воды и 50% органического растворителя, такого как изопропиловый спирт в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре. В одном объекте способы, описанные выше, приводят к образованию кристаллического гидрата 3.

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

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

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

В одном объекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллического сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с дихлорметаном. Такой способ включает, например, получение кристаллического сольвата с дихлорметаном из смеси, включающей форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина и 100% дихлорметан. В одном объекте способ включает перемешивание

смеси, включающей форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина и дихлорметан в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре. В одном объекте способы, описанные выше, приводят к образованию кристаллического сольвата с дихлорметаном.

В одном объекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллического сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с ацетонитрилом. Такой способ включает, например, получение кристаллического сольвата с ацетонитрилом из смеси, включающей форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина и 100% ацетонитрил. В одном объекте способ включает перемешивание смеси, включающей форму А или форму В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина в ацетонитриле в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре. В одном объекте способы, описанные выше, приводят к образованию кристаллического сольвата с ацетонитрилом.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И МЕТОДИКИ ВВЕДЕНИЯ

Полиморфные формы, раскрытые в настоящем изобретении (например, форма А, форма В, гидрат 1, гидрат 2, гидрат 3, сольват с этанолом, сольват с метанолом, сольват с метилэтилкетонем, сольват с дихлорметаном или сольват с ацетонитрилом соединения формулы (I)) можно приготовить в виде фармацевтических композиций или "препаратов".

Типичный препарат получают путем смешивания 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 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 микрокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методики раскрыты в публикации Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st 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, внутривенной, внутрипеченочной, внутрь пораженных тканей и внутривенной инъекции или инфузии. Композиции предпочтительно, вводят перорально, внутривенно или внутримышечно.

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, в) влагоудерживающими средствами, такими как глицерин, г) разрыхляющими агентами, такими как агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, д) замедляющими растворение агентами, такими как парафин, е) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, г) смачивающими агентами, такими

как, например, цетиловый спирт и глицеринмоноостеарат, 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 глицерилмоноостеарат 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, гептадекаэтиленоксицетанол), 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 солюбилизующих 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 соединения, 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 эмульгатора 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 микронизированной 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 суппозитория, 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 гидроксианизол или альфа-токоферол.

В другом объекте форму А, форму В, гидрат 1, гидрат 2, гидрат 3, сольват с этанолом, сольват с метанолом, сольват с метилэтилкетонем, сольват с дихлорметаном или сольват с ацетонитрилом соединения формулы (I) можно приготовить в виде ветеринарной композиции, включающей ветеринарный носитель. Ветеринарные носители представляют собой материалы, применимые для введения композиции, и они могут 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, формы В, гидрата 1, гидрата 2, гидрата 3, сольвата с этанолом, сольвата с метанолом, сольвата с метилэтилкетонем, сольвата с дихлорметаном или сольвата с ацетонитрилом 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, форму В, гидрат 1, гидрат 2, гидрат 3, сольват с этанолом, сольват с метанолом, сольват с метилэтилкетонем, сольват с дихлорметаном или сольват с ацетонитрилом 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 cGMP 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, формы В, гидрата 1, гидрата 2, гидрата 3, сольвата с этанолом, сольвата с метанолом, сольвата с метилэтилкетонем, сольвата с дихлорметаном или сольвата с ацетонитрилом), включают, но не ограничиваются только ими:

беталипопротеинемию, 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-

янтраную аминокислотурию, 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 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), 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 нейротоксичность, заболевания органов мужской и женской мочеполовой системы (доброкачественные и злокачественные), нарушения концентрации у детей с затруднениями обучения и запоминания, синдром Дауна, привыкание к чрезмерному употреблению лекарственного средства или наркотика, вызванный наркотиками психоз, сухой кератит, мышечную дистрофию Дюшенна, контрактуру Дюпюитрена, 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, эндомиокардиальный 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, прогрессивный массивный фиброз легких, фиброз печени, медиастинальный фиброз, ретроперитонеальный фиброз, артрофиброз, фиброз костного мозга, миелофиброз, остеомелофиброз, 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, дисаполическая 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, порталная гипертензия, системная гипертензия, преэклампсия, повышенное острое и хроническое коронарное кровяное давление), гипертонию, гипертрофические рубцы, гипоактивное 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, глутамилсинтетазы), измененную осмоляльность мочи или объем мочи, усиленную микроальбуминурию, макроальбуминурию, 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, гиполипидемии, 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 некрвоспалительного 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, моямою, 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, нейровоспаление, 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)), нейромиелит 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 уropатию, 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 Голоса-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 CTEPH), 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), РН, связанная с заболеванием митрального клапана, РН, связанная с перикардитом, РН, связанная с констриктивным перикардитом, РН, связанная со стенозом устья аорты, РН, связанная с дилатационной кардиомиопатией, РН, связанная с гипертрофической кардиомиопатией, РН, связанная с рестриктивной кардиомиопатией, РН, связанная с медиастиальным фиброзом, РН, связанная с фиброзом легких, РН, связанная с аномальным легочным венозным дренажем, РН, связанная с легочным венозным окклюзивным заболеванием, РН, связанная с легочным васкулитом, РН, связанная с коллагеновым заболеванием сосудов, РН, связанная с врожденным заболеванием сердца, РН, связанная с легочной венозной гипертензией, РН, связанная с интерстициальным заболеванием легких, РН, связанная с нарушением дыхания во сне, РН, связанная с хронической обструкцией дыхательных путей, РН, связанная с обструктивным апноэ во сне, РН, связанная с центральным апноэ во сне, РН, связанная со смешанным апноэ во сне, РН, связанная с нарушениями альвеолярной гиповентиляции, РН, связанная с длительным нахождением на большой высоте, РН, связанная с заболеванием легких у новорожденных, РН, связанная с дисплазией легочных альвеол, РН, связанная с серповидно-клеточной анемией, РН, связанная с другими нарушениями коагуляции, РН, связанная с хронической тромбоэмболией), радикулопатию, болезнь Рейно, синдром Рейно (первичный или вторичный), стойкую эпилепсию, синдром Реппинга, 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 почек, 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, дегенерацию

таламуса, тромбоэмболические или тромбогенные нарушения, преходящие ишемические нарушения (TIAs), 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, сосудистые нарушения, обусловленные сердечными и почечными осложнениями, просачивание или проникновение жидких компонентов крови через сосуды или, васкулит (например, тромботический васкулит, окклюзивный тромботический васкулит, болезнь Кавасаки, 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 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); -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, 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.

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 прогрессирувания, тяжести и/или длительности заболевания, или смягчение одного или большего количества симптомов заболевания (т. е. "лечение" без "излечивания" 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 прогрессирувания 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.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

При использовании в настоящем изобретении термины "в комбинированной" (как в выражении "в комбинированной терапии") или "совместное введение" можно использовать взаимозаменяемым образом для указания на применение более одного лекарственного средства (например, одного или большего количества терапевтических средств). Применение этих терминов не ограничивает порядок, в котором лекарственные средства (например, терапевтические средства) вводят субъекту.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении можно использовать в комбинированной терапии с одним или большим количеством дополнительных терапевтических средств. Для комбинированной терапии с помощью более одного активного средства, когда активные средства находятся в отдельных дозированных препаратах, активные средства можно вводить по отдельности или совместно. Кроме того, введение одного элемента может происходить до, одновременно или после введения другого средства.

При использовании в комбинированной терапии с другими средствами "терапевтически эффективное количество" соединений и фармацевтических композиций,

описанных в настоящем изобретении, и другого средства или средств зависит от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозы известны для утвержденных средств и могут быть подобраны специалистом в данной области техники в соответствии с состоянием субъекта, типом подвергающегося лечению патологического состояния (состояний) и используемым количеством соединения, описанного в настоящем изобретении. В случаях, когда количество явно не указано, следует использовать эффективное количество.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение или комбинированная терапия включает введение первого и второго количеств соединений по существу одновременно, как в случае одной фармацевтической композиции, например, капсулы или таблетки, содержащей фиксированное отношение первого и второго количеств, или в нескольких отдельных капсулах или таблетках для каждого. Кроме того, такое совместное введение также включает применение каждого соединения последовательно в любом порядке.

Если совместное введение включает раздельное введение первого количества соединения формулы I и второго количества дополнительного терапевтического средства, для оказания желательного терапевтического воздействия соединения вводят с небольшим промежутком по времени. Например, промежуток времени между каждым введением, который может привести к желательному терапевтическому воздействию, может находиться в диапазоне от минут до часов и его можно определить с учетом характеристик каждого соединения, таких как активность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы и кинетический профиль. Например, соединение формулы I и второе терапевтическое средство можно вводить в любом порядке примерно через 24 ч одно после другого, не позже, чем примерно через 16 ч одно после другого, не позже, чем примерно через 8 ч одно после другого, не позже, чем примерно через 4 ч одно после другого, не позже, чем примерно через 1 ч одно после другого или не позже, чем примерно через 30 мин одно после другого.

Примеры других терапевтических средств, которые можно объединить с формой А, формой В, гидратом 1, гидратом 2, гидратом 3, сольватом с этанолом, сольватом с метанолом, сольватом с метилэтилкетонем, сольватом с дихлорметаном или сольватом с ацетонитрилом при введении по отдельности или в одной фармацевтической композиции включают, но не ограничиваются только ими:

(1) Продуцируемый эндотелием рилизинг-фактор (EDRF) или газообразный NO.

(2) Доноры NO, такие как нитрозотиол, нитрит, сиднонимин, NONOate, N-нитрозамин, N-гидроксинитрозамин, нитрозимин, нитротирозин, диазетин диоксид, оксатриазол 5-имин, оксим, гидроксиламин, N-гидроксигуанидин, гидроксимочевина или фуроксан. Некоторые примеры соединений этих типов включают: глицерилтринитрат (также известный, как GTN, нитроглицерин, нитроглицерин и тринитроглицерин), нитрат глицерина; нитропруссид натрия (SNP), в котором молекула оксида азота скоординирована с железом с образованием квадратного бипирамидального комплекса; 3-

морфолиносиднонимин (SIN-1), цвиттерионное соединение, образованное комбинацией морфолина и сиднонимина; S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP), N-ацетилированное производное аминокислоты с нитрозотиольной фунациональной группой; диэтилентриамин/NO (DETA/NO), соединение их оксида азота, ковалентно связанного с диэтилентриамином; м-нитроксиметилфениловый эфир ацетилсалициловой кислоты. Более предпочтительные примеры некоторых из этих классов доноров NO включают: классические нитровазодилататоры, такие как органические нитраты и нитриты, включая нитроглицерин, амилнитрит, изосорбиддинитрат, изосорбид-5-мононитрат и никорандил; изосорбид (дилатрат®-SR, имдур®, исмо®, изордил®, изордил®, титрадозе®, монокет®), 3-морфолиносиднонимин; хлоргидрат линсидомина ("SIN-1"); S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин ("SNAP"); S-нитрозоглутатион (GSNO), нитропруссид натрия, моноэтиловый эфир S-нитрозоглутатиона (GSNO-сложный эфир), 6-(2-гидрокси-1-метил-нитрозогидразио)-N-метил-1-гексанамина или диэтиламина NONOate.

(3) Другие вещества, которые увеличивают концентрации cGMP, такие как протопорфирин IX, арахидоновая кислота и производные фенилгидразина.

(4) Субстраты синтазы оксида азота: например, L-аргинин, аналоги на основе н-гидроксигуанидина, такие как N[G]-гидрокси-L-аргинин (NOHA), 1-(3, 4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин и PR5 (1-(3, 4-диметокси-2-хлорбензилиденамино)-3-гидроксигуанидин); производные L-аргинина (такие как гомо-Arg, гомо-NOHA, N-трет-бутилокси- и N-(3-метил-2-бутенил)окси-L-аргинин, канаванин, эпсилон-гуанидинкапроновая кислота, агматин, гидроксиягматин и L-тирозил-L-аргинин); N-алкил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-циклопропил-N'-гидроксигуанидин и н-бутил-N'-гидроксигуанидин), N-арил-N'-гидроксигуанидины (такие как N-фенил-N'-гидроксигуанидин и его пара-замещенные производные, содержащие заместители -F, -Cl, -метил, -ОН соответственно); производные гуанидина, такие как 3-(трифторметил)пропилгуанидин.

(5) Соединения, которые усиливают транскрипцию eNOS.

(6) NO-независимые гем-независимые активаторы sGC, включая, но не ограничиваясь только ими:

BAY 58-2667 (описанный в публикации патента DE19943635); HMR-1766 (атацигуат натрия, описанный в публикации патента WO2000002851); S 3448 (2-(4-хлорфенилсульфониламино)-4,5-диметокси-N-(4-(тиоморфолин-4-сульфонил)-фенил)-бензамид (описанный в публикациях патентов DE19830430 и WO2000002851); и HMR-1069 (Sanofi-Aventis).

(7) Гем-зависимые NO-независимые стимуляторы sGC, включая, но не ограничиваясь только ими:

YC-1 (см. публикации патентов EP667345 и DE19744026); риоцигуат (BAY 63-2521, адемпас®, описанный в DE19834044); нелицигуат (BAY 60-4552, описанный в WO 2003095451); верицигуат (BAY 1021189); BAY 41-2272 (описанный в DE19834047 и

DE19942809); BAY 41-8543 (описанный в DE19834044); этрицигуат (описанный в WO 2003086407); CFM-1571 (описанный в публикации патента WO2000027394); A-344905, его акриламидный аналог A-350619 и аминопиримидиновый аналог A-778935;

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

IW-1973 и IW1701.

(8) Соединения, которые ингибируют разложение cGMP и/или cAMP, такие как:

ингибиторы PDE1, ингибиторы PDE2, ингибиторы PDE-3, такие как, например, амринон, милринон, эноксимон, веснаринон, пимобендан и олпринон, ингибиторы PDE4, такие как, например, ролумиласт, ингибиторы PDE5, такие как, например, силденафил (виагра®) и родственные средства, такие как аванафил, лоденафил, мироденафил, силденафилцитрат (реватио®), тадалафил (сиалис® или адкирка®), варденафил (левитра®) и уденафил; аллпростадил; дипиридамомл и PF-00489791; ингибиторы PDE6, ингибиторы PDE9, такие как, например, PF-04447943, ингибиторы PDE10, такие как, например, PF-02545920 (PF-10) и ингибиторы PDE11.

(9) Блокаторы кальциевых каналов следующих типов:

дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин (норваск®), аранидипин (сапреста®), азелнидипин (калблок®), барнидипин (гипока®), бенидипин (кониел®), цилнидипин (ателек®, циналонг®, сискард®), клевидипин (клевипрекс®), дилтиазем, эфонидипин (ландел®), фелодипин (плендил®), лацидипин (мотенс®, лаципил®), лерканидипин (занидип®), манидипин (каслот®, мадипин®), никардипин (карден®, карден SR®), нифедипин (прокардия®, адалат®), нилвадипин (нивадил®), нимодипин (нимотоп®), нисолдипин (баймикард®, сулар®, сискор®), нитрендипин (кардиф®, нитрепин®, байлотензин®), пранидипин (акалас®) и исрадипин (ломир®);

фенилалкиламиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как верапамил (калан®, изопртин®); и галлопамил (прокорум®, D600);

бензотиазепины, такие как дилтиазем (кардизем®); и

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

(10) Антагонисты эндотелинового рецептора (ERAs), такие как двойной (ЭТА и ET_B) антагонист эндотелинового рецептора босентан (траклеер®), ситаксентан (телин®) или амбрисентан (летаирис®).

(11) Производные или аналоги простаглицина, такие как простаглицин (простаглицин I₂), эпопростенол (синтетический простаглицин, флолан®), трепростинил (ремодулин®), илопрост (иломедин®), илопрост (вентавис®); и разрабатываемые

пероральные и ингаляционные формы ремодулина®.

(12) Антигиперлипидемические средства, такие как средства следующих типов:

средства, усиливающие экскрецию желчных кислот, такие как холестирамин, колестипол, колестилац, колесевелам или севеламер;

статины, такие как аторвастатин, симвастатин, ловастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин и правастатин;

ингибиторы всасывания холестерина, такие как эзетимиб;

другие снижающие содержание липидов средства, такие как икозапентилэтилэтиловый эфир, этиловые эфиры омега-3-кислоты, редукол;

производные фиброевойкислоты, такие как клофибрат, безафибрат, клинофибрат, гемфиброзил, ронифибрат, бинифибрат, фенофибрат, ципрофибрат, холин фенофибрат;

производные никотиновой кислоты, такие как аципимокс и ниацин;

комбинации статинов, ниацин и подавляющих всасывание холестерина в кишечнике добавок (эзетимиб и другие) и фибраты; и

антитромбоцитарные средства, такие как клопидогрел бисульфат.

(13) Антикоагулянты, такие как следующих типов:

кумарины (витамин К антагонисты), такие как варфарин (кумадин®), ценокумарол, фенпрокумон и фениндион;

гепарин и производные, такие как низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс и идрапаринукс;

прямые ингибиторы тромбина, такие как аргатробан, лепирудин, бивалирудин, дабигатран и ксимелагатран (эксанта®); и

активаторы тканевого плазминогена, использующиеся для растворения тромбов и расблокирования артерий, такие как алтеплаза.

(14) Антитромбоцитарные лекарственные средства, такие как, например, топидогрел, тиклопидин, дипиридамол и аспирин.

(15) АСЕ ингибиторы, например, следующих типов:

сульфгидрилсодержащие средства, такие как каптоприл (капотен®) и зофеноприл;

дикарбоксилатсодержащие средства, такие как эналаприл (вазотек/ретинек®), рамиприл (атлак®/тритап®/рамак®/рамвин®), хинаприл (аккуприл®), периндоприл (коверсил®/ацеон®), лизиноприл (лизодур®/лоприл®/новатек®/принивил®/зестрил®) и беназеприл (лотензин®);

фосфонатсодержащие средства, такие как фозиноприл;

природные ингибиторы АСЕ, такие как казокинины и лактокинины, которые являются продуктами разложения казеина и сыворотки, которые естественным образом образуются после потребления молочных продуктов, в особенности кисло-молочных продуктов;

лактотрипептиды Val-Pro-Pro и Pe-Pro-Pro, образуемые пробиотиком *Lactobacillus helveticus* или образованные из казеина, также обладающие способностью ингибировать АСЕ и гипотензивной способностью;

другие ингибиторы АСЕ, такие как алацеприл, делаприл, цилазаприл, имидаприл, трандолаприл, темокаприл, мозэксиприл и пираприл.

(16) Средства дополнительной кислородной терапии.

(17) Бета-блокаторы, такие как следующих типов:

неселективные средства, такие как алпренолол, буциндолол, картеолол, карведилол, лабеталол, надолол, пенбутолол, пиндолол, окспренолол, ацебутолол, соталол, мепиндолол, целипролол, аротинолол, тертатолол, амосулалол, нипрадилол, пропранолол и тимолол;

β_1 -селективные средства, такие как цебутолол, атенолол, бетаксоллол, бисопролол, целипролол, добутамингидрохлорид, ирсогладималеат, карведилол, талинолол, эсмолол, метопролол и небиволол; и

β_2 -селективные средства, такие как бутаксамин.

(18) Антиаритмические средства, такие как следующих типов:

тип I (блокаторы натриевых каналов), такие как хинидин, лидокаин, фенитоин, пропафенон;

тип III (блокаторы калиевых каналов), такие как амиодарон, дофетилид и соталол;
и

тип V, такие как аденозин и дигоксин.

(19) Диуретики, такие как тиазидные диуретики, например, хлортиазид, хлорталидон и гидрохлортиазид, бендрофлуметиазид, циклопентиазид, метиклотиазид, политиазид, хинетазон, ксипамид, метолазон, индапамид, циклетанин; петлевые диуретики, такие как фуросемид и торесамид; калийсберегающие диуретики, такие как амилорид, спиронолактон, канреноат-калий, эплеренон и триамтерен; комбинации средств; другие диуретики, такие как ацетазоламид и карперитид.

(20) Сосудорасширяющие средства прямого действия, такие как гидралазингидрохлорид, диазоксид, нитропруссид натрия, кадралазин; другие сосудорасширяющие средства, такие как изосорбиддинитрат и изосорбид 5-мононитрат.

(21) Экзогенные сосудорасширяющие средства, такие как аденокард® и альфа-блокаторы.

(22) Антагонисты альфа-1-адренорецептора, такие как празозин, индорамина, урапидил, буназозин, теразозин и доксазозин; атриальный натрийуретический пептид (ANP), этанол, индукторы гистамина, тетрагидроканнабинол (THC) и папаверин.

(23) Бронхорасширяющие средства следующих типов:

агонисты β_2 кратковременного действия, такие как албутамол или албутерол (вентолин®) и тербуталин;

агонисты β_2 длительного действия (LABAs), такие как салметерол и формотерол;

антихолинергетики, такие как пратропий и тиотропий; и

теофиллин, бронхорасширяющее средство и ингибитор фосфодиэстеразы.

(24) Кортикостероиды, такие как беклометазон, метилпреднизолон, бетаметазон, преднизон, преднизолон, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон, флунизолид,

гидрокортизон и кортикостероид аналоги, такие как будесонид.

(25) Диетические добавки, такие как, например, масла омега-3; фолиевая кислота, ниацин, цинк, медь, корень корейского красного женьшеня, гингко, сосновая кора, *Tribulus terrestris*, аргинин, *Avena sativa*, горянка, корень маки, муира пуама, saw palmetto и шведская цветочная пыльца; витамин С, витамин Е, витамин К2; тестостероновые добавки, чрескожный пластырь с тестостероном; зораксел, налтрексон, бремеланотид и меланотан II.

(26) Антагонисты рецептора PGD2.

(27) Иммуносупрессанты, такие как циклоспорин (циклоспорин А, сандиммун®, неорал®), такролимус (FK-506, програф®), рапамицин (сиролимус®, рапамун®) и другие иммуносупрессанты типа FK-506, микофенолят, например, микофенолят мофетил (целлцепт®).

(28) Нестероидные противоастматические средства, такие как агонисты β_2 -, такие как тербуталин, метапротеренол, фенотерол, изоэтарин, албутерол, салметерол, битолтерол и пирбутерол; комбинации агонист β_2 -кортикостероид, такие как салметерол-флутиказон (адваир®), формотерол-будесонид (симбикорт®), теофиллин, кромолин, кромолин-натрий, недокромил, атропин, ипратропий, ипратропийбромид и ингибиторы биосинтеза лейкотриена (зилеутон, BAY1005).

(29) Нестероидные противовоспалительные средства (NSAIDs), такие как производные пропионовой кислоты, такие как алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен); производные уксусной кислоты, такие как индометацин, ацетаметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозовая кислота, фентиазак, фуурофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак; производные фенаминовой кислоты, такие как флуфенаминовая кислота, меклофенаминовая кислота, мефенаминовая кислота, нифлумовая кислота и толфенамовая кислота; производные бифенилкарбоновой кислоты, такие как дифлунизал и флуфенисал; оксикамы, такие как изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикан; салицилаты, такие как ацетилсалициловая кислота и сульфасалазин; и пиразолон, такие как апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон и фенилбутазон.

(30) Ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб (целебрекс®), рофекоксиб (виокс®), валдекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и лумиракоксиб; опиоидные анальгетики, такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин;

(31) Противодиабетические средства, такие как инсулин и миметики инсулина; сульфонилмочевины, такие как глибурид, глибенкламид, глипизид, гликлазид, гликвидон, глимепирид, меглинатид, толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид и олазамид;

бигуаниды, такие как метформин (глюкофаг®); ингибиторы α -глюкозидазы, такие как акарбоза, эпалрестат, воглибоза, миглитол; тиазолидиноны, такие как росиглитазон (авандиа®), троглитазон (резулин®), циглитазон, пиоглитазон (актос®) и энглитазон; сенсibilизаторы инсулин, такие как пиоглитазон и росиглитазон; средства, усиливающие секрецию инсулина, такие как репаглинид, натеглинид и митиглинид; миметики инкретина, такие как экзанатид и лираглутид; аналоги амилина, такие как прамлинтид; средства, снижающие содержание глюкозы, такие как пиколинат хрома, необязательно объединенный с биотином; ингибиторы дипептилпептидазы IV, такие как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и линаглиптин.

(32) Средства, увеличивающие содержание HDL холестерина, такие как анацетрапиб и далцетрапиб.

(33) Лекарственные средства против ожирения, такие как метамфетамингидрохлорид, амфепрамонгидрохлорид (тенуат®), фентермин (ионамин®), бензфетамингидрохлорид (дидрекс®), фендиметразинтартрат (бонтрил®, прелу-2®, плегин®), мазиндол (санорекс®), орлистат (ксеникал®), моногидрат сибутрамингидрохлорида (меридиа®, редуктил®), римонабант (акомплиа®), амфепрамон, пиколинат хрома; комбинация, такая как фентермин/топирамат, бупропион/налтрексон, сибутрамин/метформин, бупропион SR/зонисамид SR, салметерол, ксинафоат/флутиказон пропионат; лоркасерингидрохлорид, фентермин/топирамат, цетилистат, эксенатид, лираглутид, метформингидрохлорид, сибутрамин/метформин, бупропион SR/зонисамид SR, CORT-108297, канаглифлозин, пиколинат хрома, GSK-1521498, LY-377604, метрелептин, обинепитид, P-57AS3, PSN-821, салметерол ксинафоат/флутиказон пропионат, вольфрамат натрия, соматропин (ркомбинантный), тезаморелин, тезофенсин, велнеперит, зонисамид, белораниб гемиоксалат, инсулилотропин, ресвератрол, собетиром, тетрагидроканнабиварин и бета-лапахон.

(34) Блокаторы ангиотензинового рецептора, такие как лозартан, валсартан, кандесартан, цилексетил, эпросартан, ирбесартан, телмисартан, олмесартан, медоксомил, азилсартан и медоксомил.

(35) Ингибиторы ренина, такие как алискирен гемифумарат.

(36) Агонисты альфа-2-адренорецептора центрального действия, такие как метилдопа, клонидин и гуанфацин.

(37) Блокаторы адренергических нейронов, такие как гуанетидин и гуанадрел.

(38) Агонисты имидазолинового рецептора I-1, такие как рименидиндигидрофосфат и гидрат моксонидингидрохлорида.

(39) Антагонисты альдостерона, такие как спиронолактон и эплеренон.

(40) Активаторы калиевых каналов, такие как пинацидил.

(41) Агонисты допамина D1, такие как фенолдопам мезилат; другие агонисты допамина, такие как ибопамин, допексамин и докарпамин.

(42) 5-HT2 антагонисты, такие как кетансерин.

(43) Антагонисты вазопрессино, такие как толваптан.

(44) Сенситизаторы кальциевых каналов, такие как левосимендан, или активаторы, такие как никорандил.

(45) Активаторы аденилатциклазы, такие как колфорсин дапропатгидрохлорид.

(46) Положительные инотропные средства, такие как дигоксин и метилдигоксин; метаболические кардиотонические средства, такие как убидекаренон; натрийуретические пептиды головного мозга, такие как несиритид.

(47) Лекарственные средства, применяющиеся для лечения эректильной дисфункции, такие как алпростадил, авиптадил и фентоламин мезилат.

(48) Лекарственные средства, применяющиеся для лечения ожирения, включая, но не ограничиваясь только ими, метамфетамингидрохлорид (десоксин®), амфепрамонгидрохлорид (тенуат®), фентермин (ионамин®), бензфетамингидрохлорид (дидрекс®), фендиметразингидрохлорид (бонтрил®, прелу-2®, плегин®), мазиндол (санорекс®) и орлистат (ксеникал®).

(49) Лекарственные средства, применяющиеся для лечения болезни Альцгеймера и слабоумия, такие как следующих типов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, включая галантамин (разадин®), ривастигмин (экселон®), донепезил (прицепт®) и такрин (когнекс®); антагонисты рецептора NMDA, такие как мемантин (наменда®); и ингибиторы оксидоредуктазы, такие как идебенон.

(50) Психиатрические лекарственные средства, такие как следующих типов:

зипрасидон (геодон™), рисперидон (риспердал™), оланзапин (зипрекса™), вальпроат;

антагонисты допаминового рецептора D4, такие как клозапин;

антагонисты допаминового рецептора D2, такие как немонаприд;

антагонисты смешанного допаминового рецептора D1/D2, такие как зуклопентиксол;

модуляторы рецептора GABA A, такие как карбамазепин;

ингибиторы натриевых каналов, такие как ламотриджин;

ингибиторы моноаминоксидазы, такие как моклобемид и инделоксазин; и

примавансерин и пероспирон.

(51) Лекарственные средства, применяющиеся для лечения нарушения движений или симптомов, такие как следующих типов:

ингибиторы пирокатехин-О-метилтрансферазы, такие как энтакапон;

ингибиторы моноаминоксидазы B, такие как селегилин;

модуляторы допаминового рецептора, такие как леводопа;

агонисты допаминового рецептора D3, такие как прамипексол;

ингибиторы декарбоксилазы, такие как карбидопа;

другие агонисты допаминового рецептора, такие как перголид, ропинирол, каберголин;

ритигонид, истрадефиллин, талипексол; зонисамид и сафинамид; и

ингибиторы синаптического везикулярного переноса амина, такие как

тетрабеназин.

(52) Лекарственные средства, применяющиеся для лечения расстройств настроения или аффективных расстройств или OCD, такие как следующих типов:

трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин (элавил®), дезипрамин (норпрамин®), имипрамин (тофранил®), амоксапин (асендин®), нортриптилин и кломипрамин;

ингибиторы селективного обратного захвата серотонина (SSRIs), такие как пароксетин (паксил®), флуоксетин (прозак®), сертралин (золофт®) и цитралопрам (целекса®);

доксепин (синекван®), тразодон (дезирел®) и агомелатин;

ингибиторы селективного обратного захвата норэпинефрина (SNRIs), такие как венлафаксин, ребоксетин и атомоксетин; допаминергические антидепрессанты, такие как бупропион и аминептин.

(53) Лекарственные средства для усиления синаптической пластичности, такие как следующих типов:

антагонисты никотинового рецептора, такие как мекамиламин; и

смешанные агонисты 5-НТ, допаминового и норэпинефринового рецептора, такие как луразидон.

(54) Лекарственные средства, применяющиеся для лечения ADHD, такие как амфетамин; модуляторы рецептора 5-НТ, такие как вортиоксетин, и агонисты альфа-2-адренорецептора, такие как клонидин.

(55) Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP), такие как сакубитрил, омапатрилат; и метиленовый синий (MB).

(56) Кофакторы синтазы оксида азота, такие как: тетрагидробиоптерин, дигидробиоптерин и сапроптерин (куван®)

УПАКОВКА И НАБОРЫ

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.

Соединения и фармацевтические препараты, описанные в настоящем изобретении, могут содержаться в наборе. Набор может включать одну или несколько доз двух или большего количества средств, каждое из которых упаковано или приготовлено

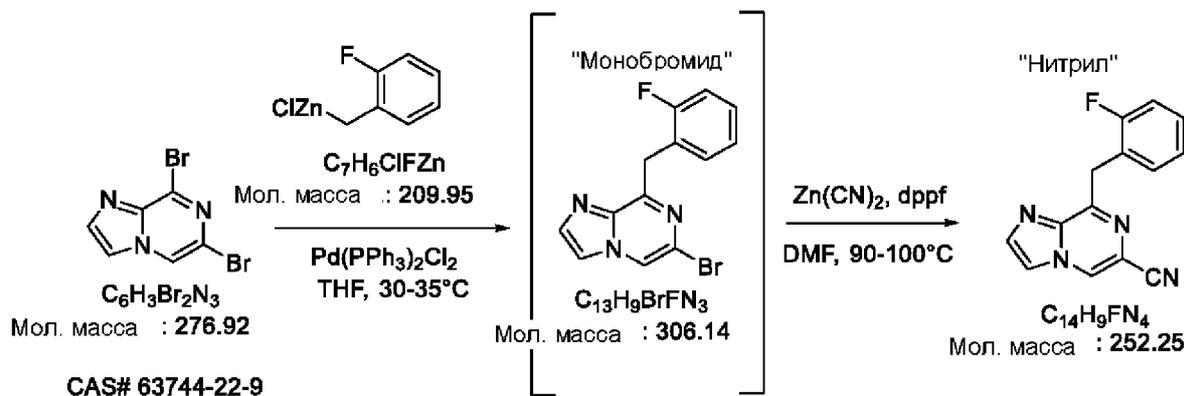
индивидуально, или одну или несколько доз двух или большего количества средств, упакованных или приготовленных в комбинации. Таким образом, одно или большее количество средств может находиться в первом контейнере и набор необязательно может включать одно или большее количество средств во втором контейнере. Контейнер или контейнеры помещают в упаковку, и упаковка необязательно может содержать инструкции по введению или дозировке. Набор может включать дополнительные компоненты, такие как шприцы или другие средства для введения препаратов, а также разбавители или другие средства для приготовления. Таким образом, наборы могут включать: а) фармацевтическую композицию, включающую соединение, описанное в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или разбавитель; и б) контейнер или упаковку. Наборы необязательно могут включать инструкции, в которых описан способ применения фармацевтических композиций в одном или большем количестве способов, описанных в настоящем изобретении, (например, предупреждения или лечения одного или большего количества заболеваний и нарушений, описанных в настоящем изобретении). Набор необязательно может включать вторую фармацевтическую композицию, включающую одно или большее количество дополнительных средств, описанных в настоящем изобретении для применения в совместной терапии, фармацевтически приемлемый носитель, растворитель или разбавитель. Фармацевтическую композицию, включающую соединение, описанное в настоящем изобретении, и вторую фармацевтическую композицию, содержащуюся в наборе, необязательно можно объединить в одной фармацевтической композиции.

ПРИМЕРЫ

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

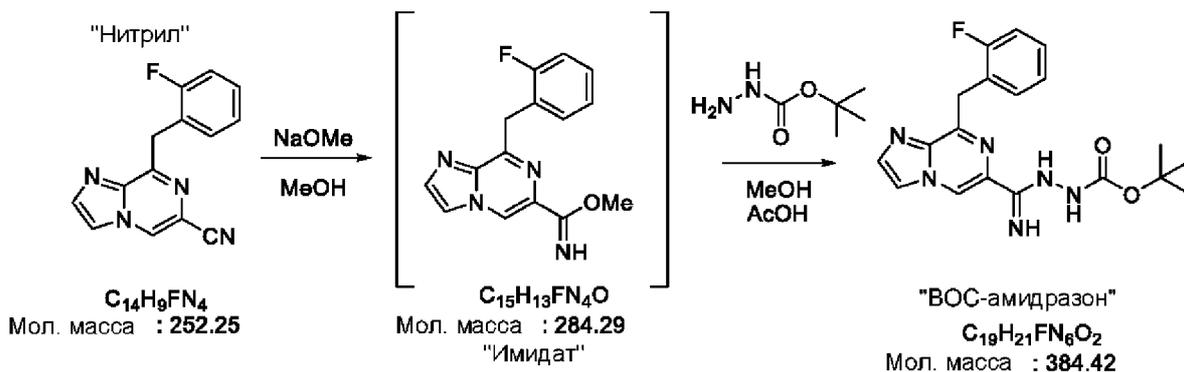
форма А

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



Искомое соединение синтезировали в 2 стадии по методике, описанной в патентной литературе (WO2015/187470A1) в виде желтого твердого вещества (0,60 г, выход за 2 стадии 39%). 1H NMR (500 MHz, Метанол- d_4) ((част./млн) 9,09 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 4,60 (s, 2 H).

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



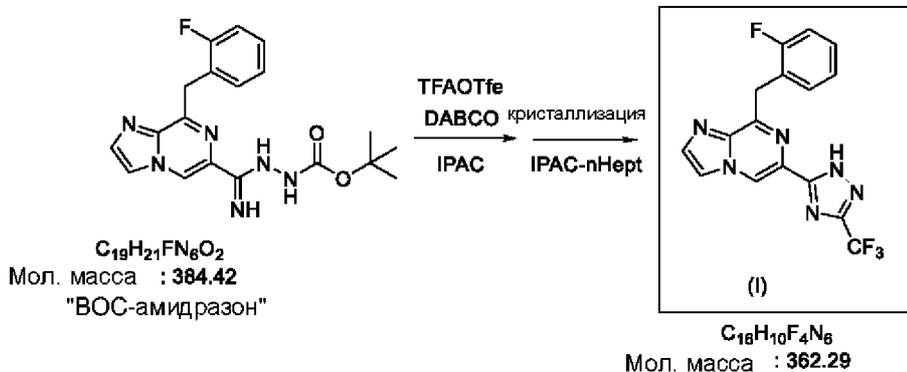
В цилиндрический реактор объемом 2 л, снабженный механической мешалкой, помещали 1 моль (252,25 г) нитрила, затем сухой метанол (1,5 л). Перемешивали при 120-140 об/мин и получали коричневатую-желтую зернистую суспензию. К суспензии при комнатной температуре добавляли 5 мол.% (100 мл 0,5М раствора) метоксида 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% MH^+ 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°C 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 (MH^+ 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 pH, 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) 181°C. HPLC (RP) [240 нм]: 99,8 А%. MS: MH^+ 385 (100%).

1H -NMR (D_6 -DMSO): (част./млн 1,47 (s, 9 H), 4,56 (s, 2 H), 6,34 (s, 2 H), 7,12 (t, $J=7,48$ Hz, 1 H), 7,15-7,21 (m, 1 H), 7,25-7,33 (m, 1 H), 7,42 (t, $J=7,63$ Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H),

8,29 (s, 1 H), 9,00-9,09 (m, 1 H), 9,13 (br s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): (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]пиразина (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 роторном 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 °С. HPLC (RP) [240 нм]: 99,8 А%. MS: MH+ 363 (100%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ част./млн 4,60 (s, 2 H) 7,05-7,11 (m, 1 H) 7,14-7,20 (m, 1 H) 7,22-7,29 (m, 1 H) 7,43 (br t, $J=7,63$ Hz, 1 H) 7,84 -7,87 (m, 1 H) 8,23-8,27 (m, 1 H) 9,44 (d, $J=1,83$ Hz, 1 H) 15,43 (br s, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): 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.

$^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): 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 изопропилацетата (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.

Форма В

8-(2-Фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин форма В синтезировали путем суспендирования 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозина формы А в изопропилацетате (IPAC) в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре. Альтернативные растворители, которые можно использовать в этой методике, включают (а) изопропиловый спирт (IPA); (b) смеси IPA/IPAC; (c) смеси IPAC и гексана, где IPAC составляет до 50% или более от объема композиции; и (d) тетрагидрофуран.

Гидрат 1

8-(2-Фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин гидрат 1 выделяли путем суспендирования безводного 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозина (форма А или форма В) в 100% воде в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре.

Гидрат 2

8-(2-Фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин гидрат 2 кристаллизовали путем суспендирования безводного 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозина (форма А или форма В) в водных смесях, содержащих полимеры на основе целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, и/или поверхностно-активные вещества, такие как Tween 80 и лаурилсульфат натрия, в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре. Гидрат 2 закристаллизовать из водных растворов, содержащих 10% органических растворителей, таких как изопропиловый спирт.

Гидрат 3

8-(2-Фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозин гидрат 3 получали путем суспендирования безводного 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозина (форма А или форма В) в смеси IPA, содержащей до 50% влаги или воды. Смесь диспергировали в течение 24 ч, фильтровали и оставшиеся твердые вещества сушили в вакууме при комнатной температуре.

Сольват с этанолом

Сольват с этанолом выделяли путем суспендирования 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пирозина (форма А или форма В) в 100% этаноле в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре.

Сольват с метанолом

Сольват с метанолом выделяли путем суспендирования 8-(2-фторбензил)-6-(3-

(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина (форма А или форма В) в 100% метаноле в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре.

Сольват с метилэтилкетонем

Сольват с метилэтилкетонем выделяли путем суспендирования 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина (форма А или форма В) в 100% метилэтилкетоне в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре.

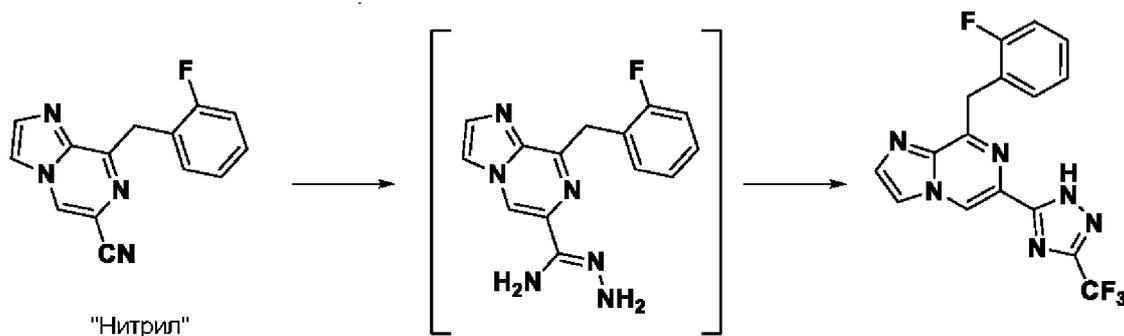
Сольват с дихлорметаном

Дихлорметан (DCM) сольват выделяли путем суспендирования 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина (форма А или форма В) в 100% DCM в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре.

Сольват с ацетонитрилом

Сольват с ацетонитрилом (ACN) выделяли путем суспендирования 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина (форма А или форма В) в 100% ACN в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре.

Сольват с этилацетатом



К раствору нитрила (4,0 г, 16 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли безводный гидразин (3,1 мл, 100 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение ночи наблюдали полное исчезновение исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, оставшийся гидразин удаляли перегонкой с метанолом и толуолом и полученное вспененное вещество сушили в вакууме в течение ночи. Коричневое вспененное вещество переносили в DCM (75 мл) и по каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (3,8 мл, 27 ммоль) для предупреждения сильно экзотермичной реакции. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до полного исчезновения промежуточного амидразона. Растворитель удаляли в вакууме и сушили и получали желтый остаток. Остаток переносили в AcOH (10 мл) и EtOH (100 мл) и нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали до половины объема. Полученную густую суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали и получали коричневое масло. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc/гексаны градиентный режим) и выделяли сольват с этилацетатом (4,0 г, 69% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (част./млн) 15,46 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H),

7,87 (s, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 7,22-7,32 (m, 1 H), 7,14-7,22 (m, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 4,60 (s, 2 H).
LCMS [M+H] = 363,1

Альтернативно, сольват с этилацетатом выделяли путем суспендирования 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина (форма А или форма В) в 100% этилацетате в течение от 24 ч до 1 недели при комнатной температуре.

Порошковая рентгенограмма

На фиг. 1А, 5А, 8А, 11А, 14А, 17, 19, 21, 22, 24 и 26 приведены рентгенограммы XRPD, снятые 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 $5000^\circ - 45000^\circ 2\theta$ с шагом $0,020^\circ$ и объединяют в непрерывную рентгенограмму. Порошковую рентгенограмму снимают с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$ (Cu длина волны равна 1,54060 нм).

На фиг. 1В, 5В, 8В, 11В приведены рентгенограммы XRPD, снятые при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Panalytical Empyrean, снабженной герметизированным источником трубки и детектором PIXcel^{LD}. 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 $4,0^\circ - 40,0^\circ 2\theta$ с шагом $0,020^\circ$ и объединяют в непрерывную рентгенограмму. Порошковую рентгенограмму снимают с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$ (Cu длина волны равна 1,54060 нм).

Порошковая рентгенограмма (XRPD) формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина приведена на фиг. 1А. Порошковая рентгенограмма (XRPD) формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина приведена на фиг. 1В. Рентгенограмма XRPD формы В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина приведена на фиг. 5А. Рентгенограмма XRPD формы В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина приведена на фиг. 5В. Рентгенограмма XRPD гидрата 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина приведена на фиг. 8А. Рентгенограмма XRPD гидрата 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина приведена на фиг. 8В. Рентгенограмма XRPD гидрата 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина приведена на фиг. 11А. Рентгенограмма XRPD гидрата 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина приведена на фиг. 11В. Рентгенограмма XRPD гидрата 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиперазина приведена на фиг. 14А. Рентгенограмма XRPD сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-

(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с этанолом с приведена на фиг. 17. Рентгенограмма XRPD сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с метанолом приведена на фиг. 19. Рентгенограмма XRPD сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с метилэтилкетонем приведена на фиг. 21. Рентгенограмма XRPD сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с дихлорметаном приведена на фиг. 22. Рентгенограмма XRPD сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с ацетонитрилом приведена на фиг. 24. Рентгенограмма XRPD сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с этилацетатом приведена на фиг. 26.

Таблица 1А. Перечень пиков XRPD для формы А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, 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)-1H-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 [$^{\circ}$ 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

Таблица 2А. Перечень пиков XRPD для формы В 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 Bruker D8 Discover, описанной выше.

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
8,9	16,29
12,2	17,12
13,6	62,32
14,5	19,67
15,7	24,94
17,2	89,17
17,7	60,76
18,3	69,22

21,0	100
22,7	48,88
23,9	54,19
24,2	61,07
25,0	30,21
25,6	16,4
26,7	20,59
27,6	49,89
29,6	25,3

Таблица 2В. Перечень пиков XRPD для формы В 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 [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
8,5	7,9
9,1	30,7
10,9	11,7
12,4	25,2
13,8	67,2
14,6	16,1
14,8	24,9
15,7	19,5
16,0	33,7
17,4	100,0
18,0	53,2
18,2	12,9
18,5	58,9
20,4	11,5
21,2	83,4
22,1	12,9
22,6	4,2
22,9	36,7
23,5	7,6
24,1	45,4

24,5	48,3
25,2	26,4
25,7	12,4
25,9	18,6
26,8	12,0
27,1	23,6
27,8	42,6
28,8	4,9
29,4	4,6
29,7	9,3
30,0	13,1
31,1	4,6
31,6	4,1
32,3	6,2
33,5	4,4
34,0	4,6
35,2	1,4
35,7	4,7
36,8	2,0
38,0	4,8

Таблица 3А. Перечень пиков XRPD для гидрата 1 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 Bruker D8 Discover, описанной выше.

Положение [° 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
9,1	7,5
11,5	100,0
13,5	11,7
15,2	63,5
17,0	88,4
17,7	46,7
18,3	86,7
19,1	36,4
20,1	8,2

22,1	18,3
23,1	30,9
23,3	51,0
24,2	31,7
24,9	74,3
25,4	14,8
26,7	15,8
27,5	8,7
29,4	51,6
29,9	21,9
30,6	10,9
33,5	2,0

Таблица 3В. Перечень пиков XRPD для гидрата 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-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 [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
8,8	7,2
9,4	13,7
11,7	53,8
12,2	4,5
13,7	17,6
14,0	12,9
15,5	56,1
16,7	5,7
17,2	100,0
17,9	73,4
18,5	49,8
19,4	15,8
20,3	6,6
21,4	2,0
22,3	24,4
23,3	42,2
23,6	15,5

24,4	32,5
25,1	86,0
25,6	10,1
27,0	16,4
27,7	9,0
28,6	2,0
29,6	55,4
30,1	17,9
30,9	9,7
32,2	4,1
33,6	3,4
34,0	3,2
35,0	2,1
37,6	1,7
38,9	0,9

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

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
9,0	8,7
10,4	58,2
14,9	19,6
15,5	100,0
17,8	19,8
18,4	66,2
18,7	74,1
20,7	25,7
21,2	26,4
21,9	37,3
22,7	28,4
24,6	64,6
25,9	43,9
26,3	30,0

27,4	77,5
28,0	15,7
29,5	63,9
31,0	41,3
31,7	28,9
32,6	11,7
34,5	4,9

Таблица 4В. Перечень пиков XRPD для гидрата 2-8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-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 [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
7,3	60,6
9,3	10,0
10,6	74,5
13,2	2,1
15,2	28,8
15,8	76,1
15,9	100,0
17,1	7,3
18,1	25,2
18,7	26,0
19,0	25,6
21,0	13,4
21,5	10,3
22,2	11,2
23,0	17,1
23,8	3,6
24,8	20,5
25,1	26,0
26,2	13,8
26,6	28,6
27,6	64,8
29,8	19,3

31,2	10,8
32,0	5,7
32,8	5,0
34,6	2,9
35,1	3,7
36,9	1,6

Таблица 5А. Перечень пиков XRPD для гидрата 3 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 Bruker D8 Discover, описанной выше.

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
8,5	4,2
10,3	35,8
12,1	27,6
13,5	28,4
14,5	9,2
15,9	35,2
16,9	58,4
17,6	22,0
18,5	18,0
20,3	11,2
21,0	12,4
22,0	23,8
22,9	29,8
24,4	100,0
25,0	21,4
26,6	11,0
28,9	25,5
30,8	5,7
33,0	6,4
36,0	3,3

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

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
8,6	2,8
10,4	72,0
11,8	11,5
12,7	15,1
13,8	29,2
14,9	14,6
16,4	31,1
17,1	36,5
17,5	100,0
18,2	14,8
19,0	19,2
20,2	29,0
22,5	15,9
23,5	28,4
24,5	11,9
25,5	33,1
26,1	22,4
27,4	4,4
30,0	64,4
31,8	6,6
33,9	3,9
36,9	3,8
38,7	4,5

Таблица 7. Перечень пиков XRPD для сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина с метанолом, полученных при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover, описанной выше.

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
7,7	30,6
10,3	13,0
11,0	31,0
11,6	11,9
14,2	52,8

15,2	12,6
16,2	42,6
17,1	94,8
17,8	36,6
18,4	12,1
19,3	21,6
20,0	27,4
21,2	26,0
23,0	40,2
24,2	100,0
26,1	18,2
27,3	12,0
29,0	85,9
29,6	37,4

Таблица 8. Перечень пиков XRPD для сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина с метилэтилкетонем, полученных при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover, описанной выше.

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
8,5	4,9
9,0	14,6
10,8	8,0
12,3	25,4
13,7	49,1
14,7	22,8
15,8	33,2
17,3	100,0
17,8	49,1
18,4	54,0
20,3	12,9
21,1	89,7
22,0	17,8
22,8	39,6
23,3	10,6

24,0	61,5
24,3	62,8
25,1	39,4
25,8	25,7
26,9	34,4
27,7	63,5
29,7	25,5
31,0	7,7
31,5	4,4
32,3	10,2
35,6	9,5
36,6	4,1
37,9	9,3

Таблица 9. Перечень пиков XRPD для сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина с дихлорметаном, полученных при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover, описанной выше.

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
14,4	23,2
15,7	37,6
19,7	33,0
20,9	33,0
21,8	19,3
22,7	15,2
24,0	100,0

Таблица 10. Перечень пиков XRPD для сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пирозина с ацетонитрилом, полученных при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover, описанной выше.

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
10,6	29,2
14,4	100,0
17,3	49,8
18,7	37,0
21,7	26,7

23,2	21,1
25,3	40,2
25,9	22,6
26,7	11,8
28,0	8,1
32,7	4,0

Таблица 11. Перечень пиков XRPD для сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с этилацетатом, полученных при комнатной температуре в режиме отражения с использованием системы Bruker D8 Discover, описанной выше.

Положение [$^{\circ}$ 2-тета]	Относительная интенсивность [%]
8,2	11,3
10,5	7,9
12,9	6,1
15,2	19,2
16,4	19,7
18,7	38,6
19,7	23,7
21,4	20,1
23,4	19,5
25,3	100,0
28,9	7,7
32,1	14,5
37,5	4,4

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 $^{\circ}$ C, затем нагревали со скоростью 5,0 $^{\circ}$ C/мин до 250 $^{\circ}$ 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)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина показал, что форма А обладает температурой плавления, равной 195-196 $^{\circ}$ C (фиг. 2).

Анализ с помощью DSC формы В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-

триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина показал, что форма В обладает начальной температурой плавления, равной 177°C, при дальнейшем нагревании происходит немедленная кристаллизация с образованием безводной формы А, которая плавится при 196,4°C (фиг. 6).

Результаты анализа с помощью DSC гидрата 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина приведены на фиг. 9. Видны две начальные эндотермы ниже 100°C, указывающие на потерю воды. Перекристаллизация не наблюдается, но плавление, наблюдающееся при 195°C, согласуется с температурой плавления формы А и это показывает, что потеря воды гидрата 1 приводит к образованию безводной формы А.

Результаты анализа с помощью DSC гидрата 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина приведены на фиг. 12. Видна эндотерма при ~88°C, указывающая на потерю воды. Перекристаллизация не наблюдается, но плавление, наблюдающееся при ~195°C, согласуется с плавлением формы А и это показывает, что потеря воды гидрата 2 приводит к образованию безводной формы А.

Результаты анализа с помощью DSC гидрата 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина приведены на фиг. 15. Видна эндотерма при ~64°C, указывающая на потерю воды. Перекристаллизация не наблюдается, но плавление, наблюдающееся при 195°C, согласуется с плавлением формы А и это показывает, что потеря воды гидрата 3 приводит к образованию безводной формы А.

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 тарированные 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]пиразина показал отсутствие потери массы до плавления и это указывало, что форма А является безводной (фиг. 3).

TGA анализ формы В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина показал отсутствие потери массы до плавления и это указывало, что форма В является безводной (фиг. 7).

TGA анализ гидрата 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина обнаружил потерю массы, равную 4,67%, до 100°C, что согласуется с потерей 1 моль-экв. воды (фиг. 10). Гидрат 1, вероятно является моногидратом.

TGA анализ гидрата 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина обнаружил потерю массы, равную 4,75%, до 100°C, что

согласуется с потерей 1 моль-экв. воды (фиг. 13). Гидрат 2, вероятно является моногидратом.

TGA анализ гидрата 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина обнаружил двуступенчатую потерю массы, 3,32%, до 100°C (фиг. 16). Начальная потеря массы начинается от начала нагревания, и это указывает на возможность наличия остаточной влаги. Наблюдающаяся полная потеря массы меньше необходимой для моногидрата, таким образом, гидрат 3, вероятно является полугидратом с наличием избыточной остаточной влаги.

TGA анализ сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с этанолом показал потерю массы, равную 4,80%, до 100°C (фиг. 18).

TGA анализ сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с метанолом обнаружил потерю массы, равную 6,76%, до 100°C (фиг. 20).

TGA анализ сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с дихлорметаном обнаружил потерю массы, равную 5,39%, после 100°C (фиг. 23).

TGA анализ сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с ацетонитрилом обнаружил начальную потерю массы, равную 0,98%, затем равную 2% потерю массы до 100°C. (фиг. 25).

TGA анализ сольвата 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина с этилацетатом обнаружил потерю массы, равную 4,81%, после 100°C (фиг. 27).

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)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина показал, что форма А является безводной, поглощающей менее 0,4% воды при RH вплоть до 95% (фиг. 4).

Настоящее изобретение охватывает следующие аспекты:

1. Кристаллическая форма А 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

2. Кристаллическая форма А по п. 1, где кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере тремя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных

из $7,0^\circ$, $8,3^\circ$, $11,1^\circ$, $14,3^\circ$ и $15,0^\circ$.

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

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

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

6. Кристаллическая форма А по любому из п.п. 2-5, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

7. Кристаллическая форма А по любому из п.п. 1-6, где кристаллическая форма обладает диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 2.

8. Кристаллическая форма А по любому из п.п. 1-7, где кристаллическая форма обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 3.

9. Кристаллическая форма А по любому из п.п. 1-8, где кристаллическая форма обладает диаграммой DVS, которая является по существу такой же, как диаграмма DVS, приведенная на фиг. 4.

10. Кристаллическая форма В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

11. Кристаллическая форма В по п. 10, где кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере тремя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $17,2^\circ$ и $21,0^\circ$.

12. Кристаллическая форма В по п. 10, где кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $17,2^\circ$ и $21,0^\circ$.

13. Кристаллическая форма В по п. 10, где кристаллическая форма характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $17,2^\circ$ и $21,0^\circ$.

14. Кристаллическая форма В по п. 10, где кристаллическая форма характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,7^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, $23,9^\circ$, $25,0^\circ$, $26,7^\circ$ и $27,6^\circ$.

15. Кристаллическая форма В по любому из п.п. 11-14, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

16. Кристаллическая форма В по любому из п.п. 10-15, где кристаллическая форма обладает диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 5.

17. Кристаллическая форма В по любому из п.п. 10-16, где кристаллическая форма обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 6.

18. Кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

19. Кристаллический гидрат 1 по п. 18, где кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере тремя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$ и $18,3^\circ$.

20. Кристаллический гидрат 1 по п. 19, где кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$ и $18,3^\circ$.

21. Кристаллический гидрат 1 по п. 20, где кристаллическая форма характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$ и $18,3^\circ$.

22. Кристаллический гидрат 1 по п. 21, где кристаллическая форма характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $11,5^\circ$, $13,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $22,1^\circ$, $23,1^\circ$, $23,3^\circ$, $24,2^\circ$, $24,9^\circ$ и $29,4^\circ$.

23. Кристаллический гидрат 1 по любому из п.п. 19-22, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

24. Кристаллический гидрат 1 по любому из п.п. 18-23, где кристаллическая форма обладает диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 9.

25. Кристаллический гидрат 1 по любому из п.п. 18-24, где кристаллическая форма обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 10.

26. Кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина.

27. Кристаллический гидрат 2 по п. 26, где кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере тремя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$ и $21,9^\circ$.

28. Кристаллический гидрат 2 по п. 27, где кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$ и $21,9^\circ$.

29. Кристаллический гидрат 2 по п. 28, где кристаллическая форма характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$ и $21,9^\circ$.

30. Кристаллический гидрат 2 по п. 29, где кристаллическая форма характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$, $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$ и $27,4^\circ$.

31. Кристаллический гидрат 2 по любому из п.п. 27-30, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее

20% или не менее 25%.

32. Кристаллический гидрат 2 по любому из п.п. 26-31, где кристаллическая форма обладает диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 12.

33. Кристаллический гидрат 2 по любому из п.п. 26-32, где кристаллическая форма обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 13.

34. Кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиразина.

35. Кристаллический гидрат 3 по п. 34, где кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере тремя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $16,9^\circ$ и $24,4^\circ$.

36. Кристаллический гидрат 3 по п. 35, где кристаллическая форма характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $16,9^\circ$ и $24,4^\circ$.

37. Кристаллический гидрат 3 по п. 36, где кристаллическая форма характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $16,9^\circ$ и $24,4^\circ$.

38. Кристаллический гидрат 3 по п. 37, где кристаллическая форма характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,9^\circ$, $24,4^\circ$ и $28,9^\circ$.

39. Кристаллический гидрат 3 по любому из п.п. 35-38, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

40. Кристаллический гидрат 3 по любому из п.п. 34-39, где кристаллическая форма обладает диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 15.

41. Кристаллический гидрат 3 по любому из п.п. 34-40, где кристаллическая форма обладает диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 16.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по п. 1, 10, 18, 26 или 34 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

43. Способ лечения нарушения ЦНС у нуждающегося в нем пациента, включающий стадию введения указанному пациенту кристаллической формы по любому из п.п. 1-41.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма В 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, где кристаллическая форма характеризуется (i) по меньшей мере тремя или четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $17,2^\circ$ и $21,0^\circ$; (ii) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $17,2^\circ$ и $21,0^\circ$; (iii) 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 2Θ , выбранных из $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,7^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, $23,9^\circ$, $25,0^\circ$, $26,7^\circ$ и $27,6^\circ$; или (iv) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,5^\circ$, $15,7^\circ$, $17,2^\circ$, $17,7^\circ$, $21,0^\circ$, $22,7^\circ$, $23,9^\circ$, $25,0^\circ$, $26,7^\circ$ и $27,6^\circ$.

2. Кристаллическая форма В по п. 1, где кристаллическая форма В характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $8,9^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $17,2^\circ$ и $21,0^\circ$.

3. Кристаллическая форма В по п. 1 или 2, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

4. Кристаллическая форма В по любому из п.п. 1-3, где кристаллическая форма обладает (i) диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 6; или (ii) диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 7.

5. Кристаллический гидрат 1 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, где кристаллический гидрат 1 характеризуется (i) по меньшей мере тремя или четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$ и $18,3^\circ$; (ii) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$ и $18,3^\circ$; (iii) 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 2Θ , выбранных из $11,5^\circ$, $13,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $22,1^\circ$, $23,1^\circ$, $23,3^\circ$, $24,2^\circ$, $24,9^\circ$ и $29,4^\circ$; или (iv) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $11,5^\circ$, $13,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$, $18,3^\circ$, $19,1^\circ$, $22,1^\circ$, $23,1^\circ$, $23,3^\circ$, $24,2^\circ$, $24,9^\circ$ и $29,4^\circ$.

6. Кристаллический гидрат 1 по п. 5, где кристаллический гидрат 1 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $17,0^\circ$, $17,7^\circ$ и $18,3^\circ$.

7. Кристаллический гидрат 1 по п. 5 или 6, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

8. Кристаллический гидрат 1 по любому из п.п. 5-7, где кристаллическая форма обладает (i) диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 9; или (ii) диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 10.

9. Кристаллический гидрат 2 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, где кристаллический гидрат 2 характеризуется (i) по меньшей мере тремя или четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$ и $21,9^\circ$; (ii) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$ и $21,9^\circ$; (iii) 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 2Θ , выбранных из $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$, $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$ и $27,4^\circ$; (iv) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $21,9^\circ$, $22,7^\circ$, $24,6^\circ$, $25,9^\circ$, $26,3^\circ$ и $27,4^\circ$; (v) по меньшей мере тремя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$ и $27,6^\circ$; (vi) по меньшей мере четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$ и $27,6^\circ$; (vii) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$ и $27,6^\circ$; или (viii) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$, $18,1^\circ$, $18,7^\circ$, $19,0^\circ$, $23,0^\circ$, $24,8^\circ$, $25,1^\circ$, $26,6^\circ$, $27,6^\circ$ и $29,8^\circ$.

10. Кристаллический гидрат 2 по п. 9, где кристаллический гидрат 2 характеризуется (i) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,4^\circ$, $15,5^\circ$, $18,4^\circ$, $18,7^\circ$ и $21,9^\circ$; или (ii) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $7,3^\circ$, $10,6^\circ$, $15,8^\circ$, $15,9^\circ$ и $27,6^\circ$.

11. Кристаллический гидрат 2 по п. 9 или 10, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

12. Кристаллический гидрат 2 по любому из п.п. 9-11, где кристаллическая форма обладает (i) диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 12; или (ii) диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 13.

13. Кристаллический гидрат 3 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина, где кристаллический гидрат 3 характеризуется (i) по меньшей мере тремя или четырьмя пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ , выбранных из $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $16,9^\circ$ и $24,4^\circ$; (ii) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $16,9^\circ$ и $24,4^\circ$; (iii) 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 2Θ , выбранных из $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,9^\circ$, $24,4^\circ$ и $28,9^\circ$; или (iv) пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $15,9^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,9^\circ$, $24,4^\circ$ и $28,9^\circ$.

14. Кристаллический гидрат 3 по п. 13, где кристаллический гидрат 3 характеризуется пиками на порошковой рентгенограмме при углах 2Θ $10,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,5^\circ$, $16,9^\circ$ и $24,4^\circ$.

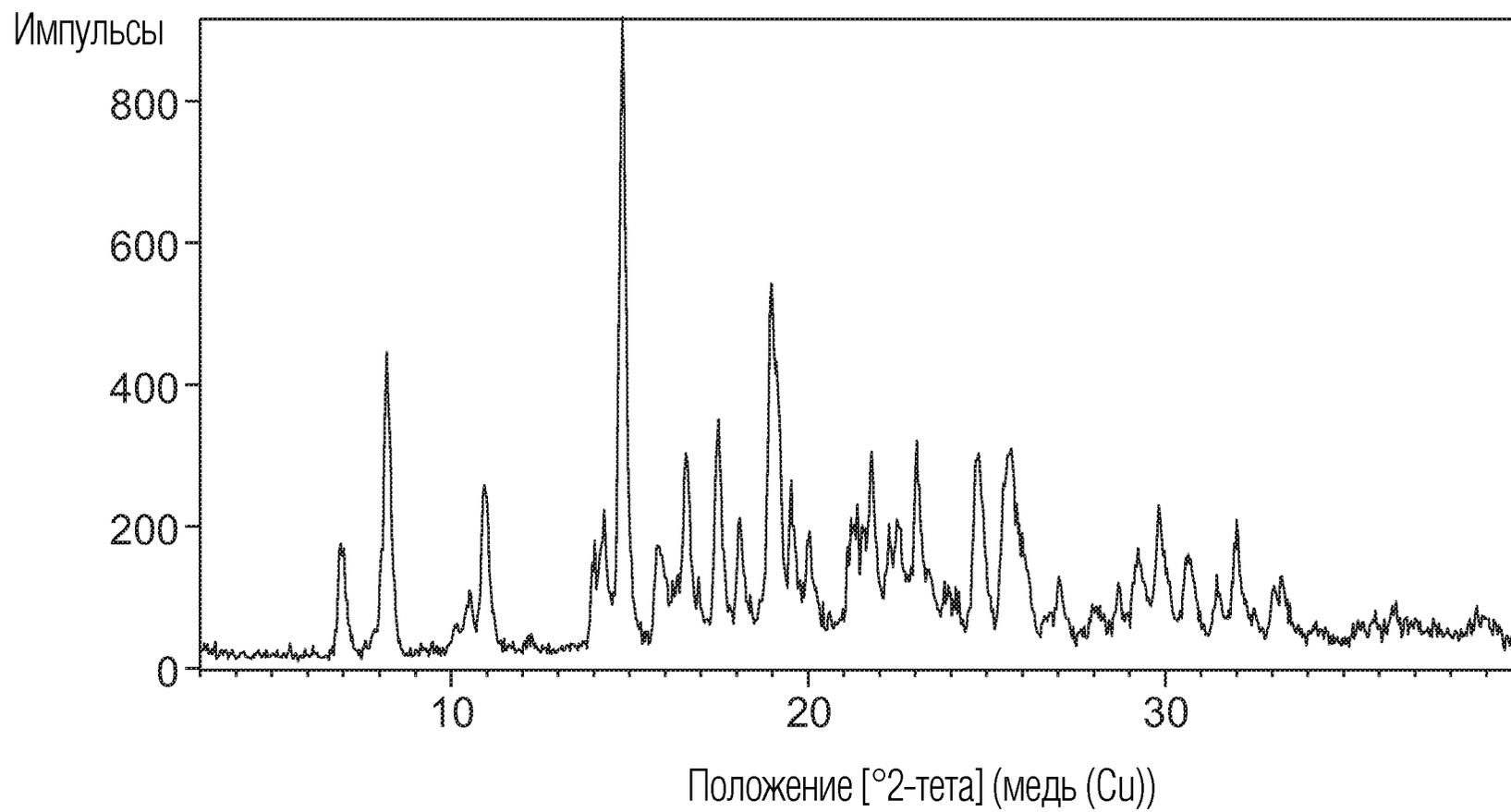
15. Кристаллический гидрат 3 по п. 13 или 14, где пики обладают относительной интенсивностью, составляющей не менее 10%, не менее 15%, не менее 20% или не менее 25%.

16. Кристаллический гидрат 3 по любому из п.п. 13-15, где кристаллическая форма обладает (i) диаграммой DSC, которая является по существу такой же, как диаграмма DSC, приведенная на фиг. 15; или (ii) диаграммой TGA, которая является по существу такой же, как диаграмма TGA, приведенная на фиг. 16.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по п. 1-16 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

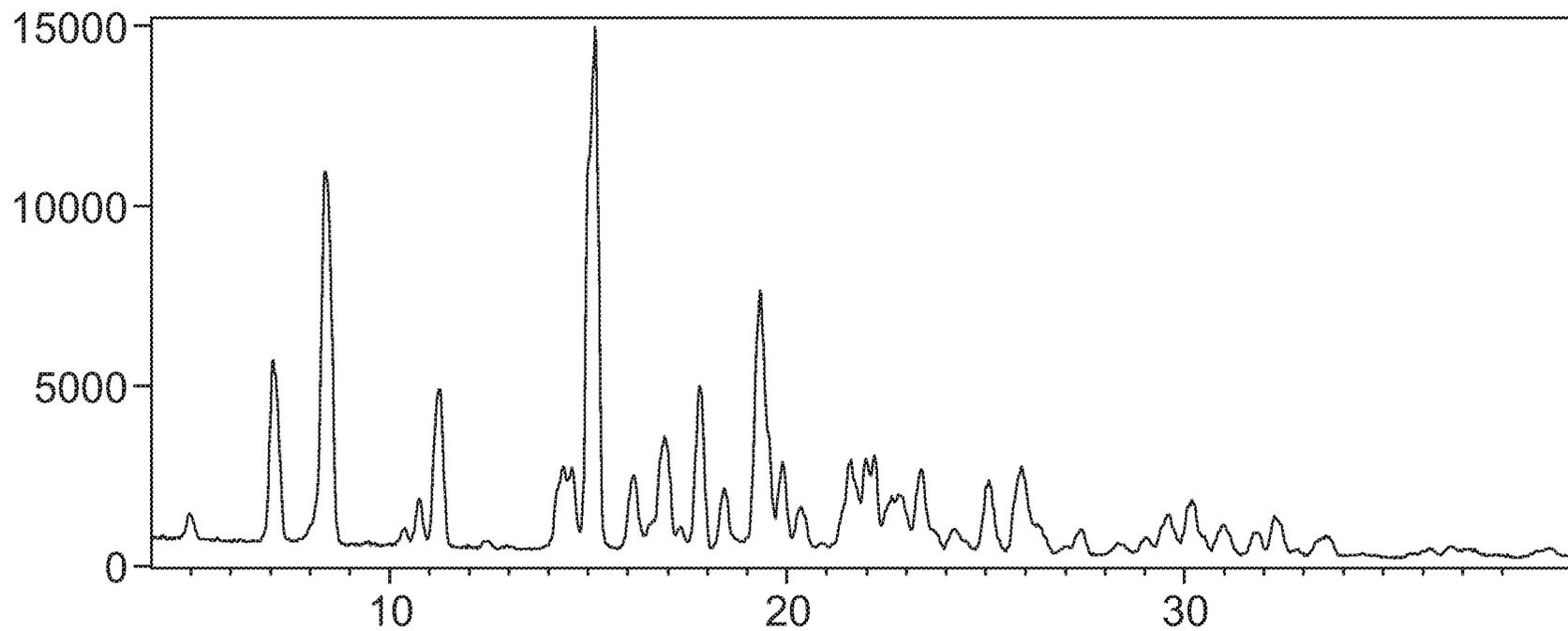
18. Способ лечения нарушения ЦНС у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения указанному пациенту кристаллической формы по любому из п.п. 1-16.

По доверенности



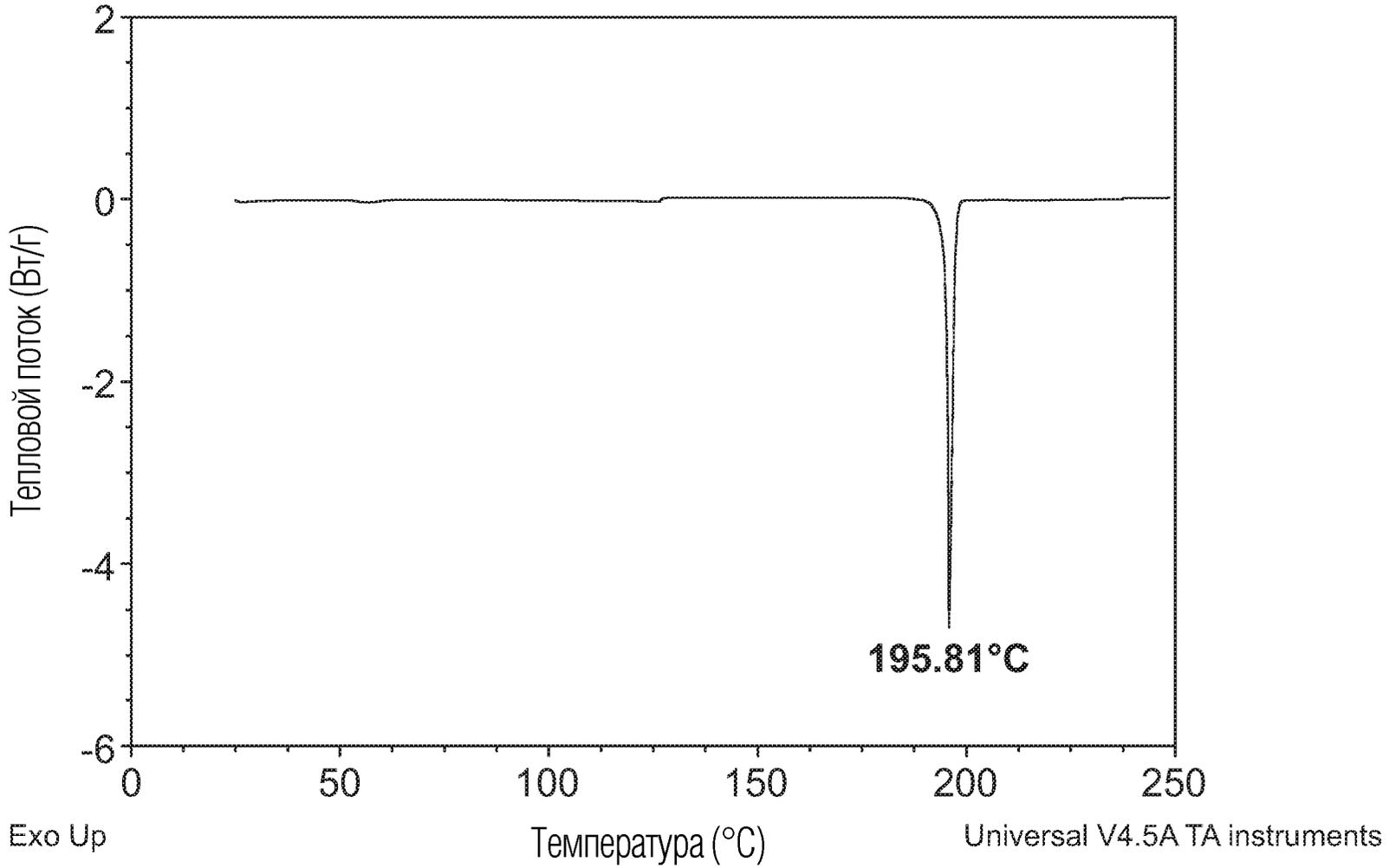
ФИГ. 1А

Импульсы

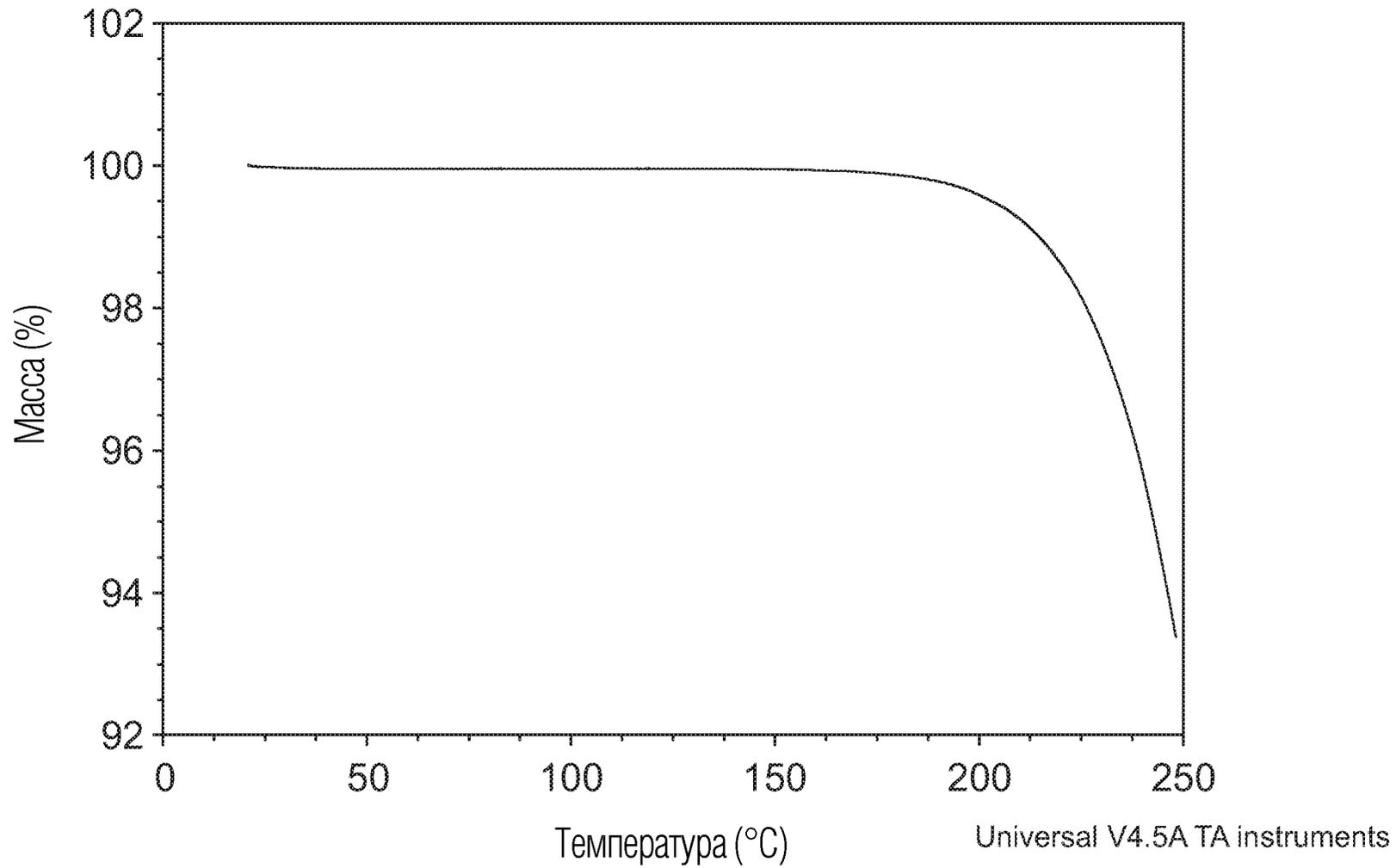


Положение [°2-тета] (медь (Cu))

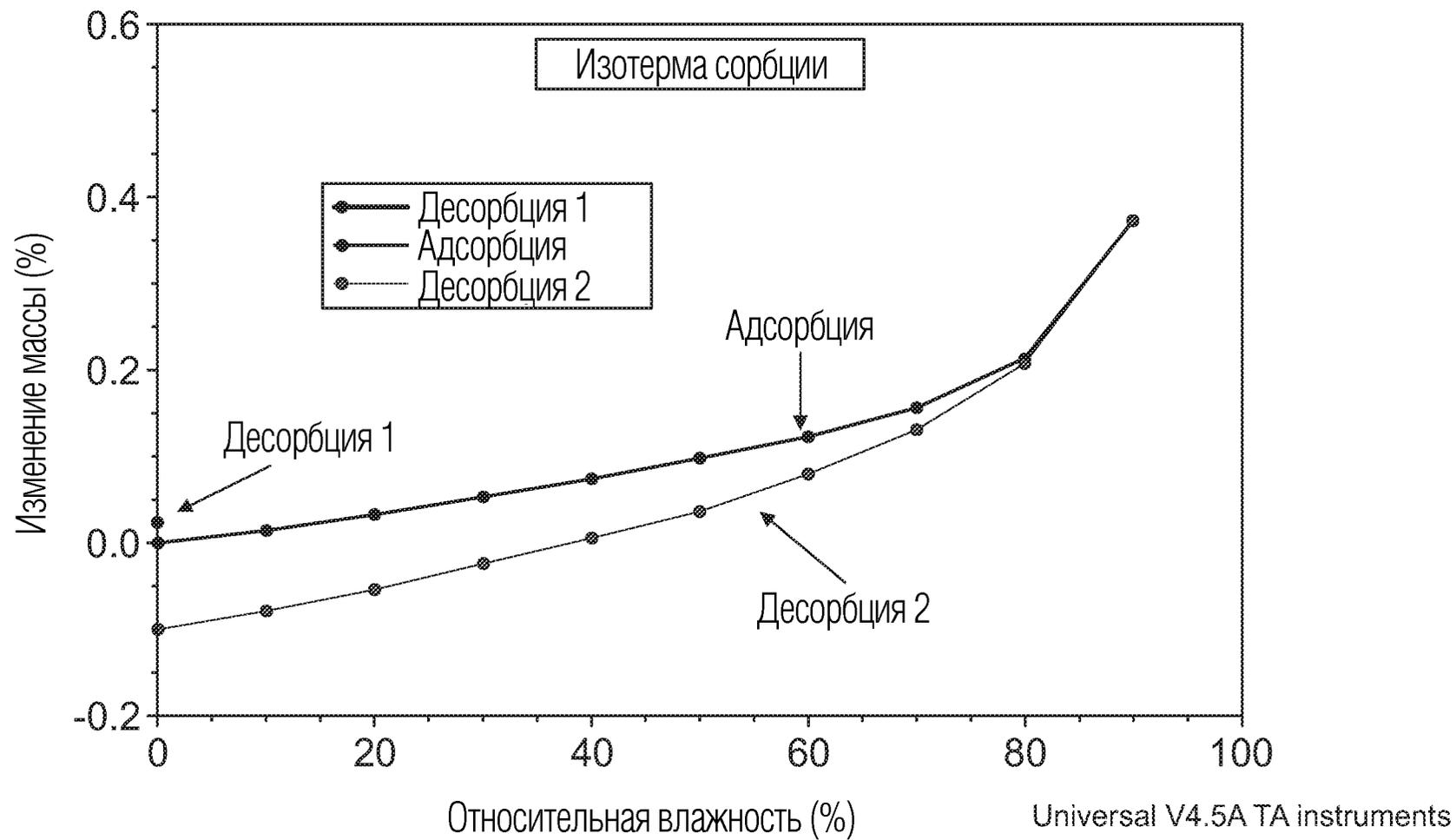
ФИГ. 1В



ФИГ. 2

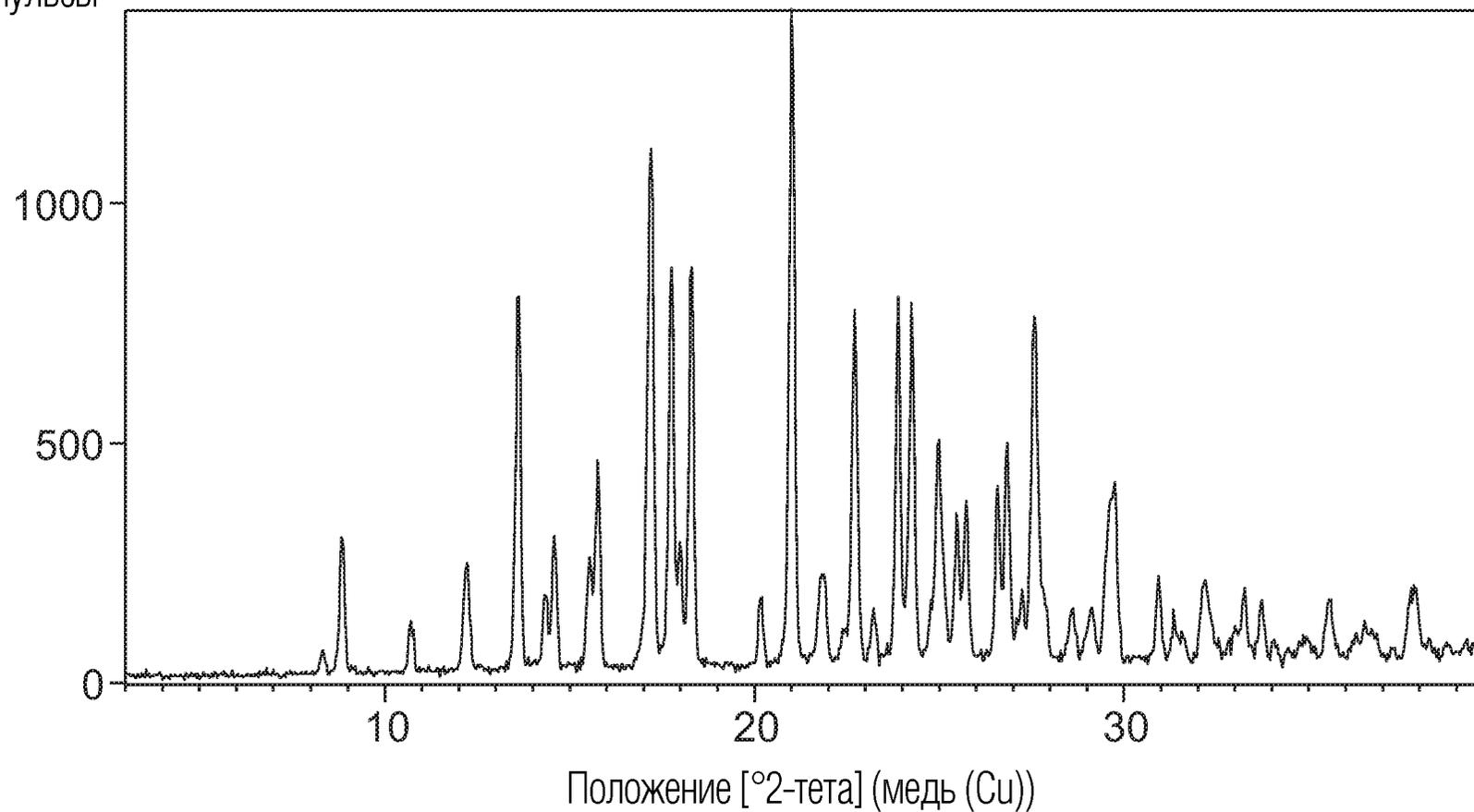


ФИГ. 3

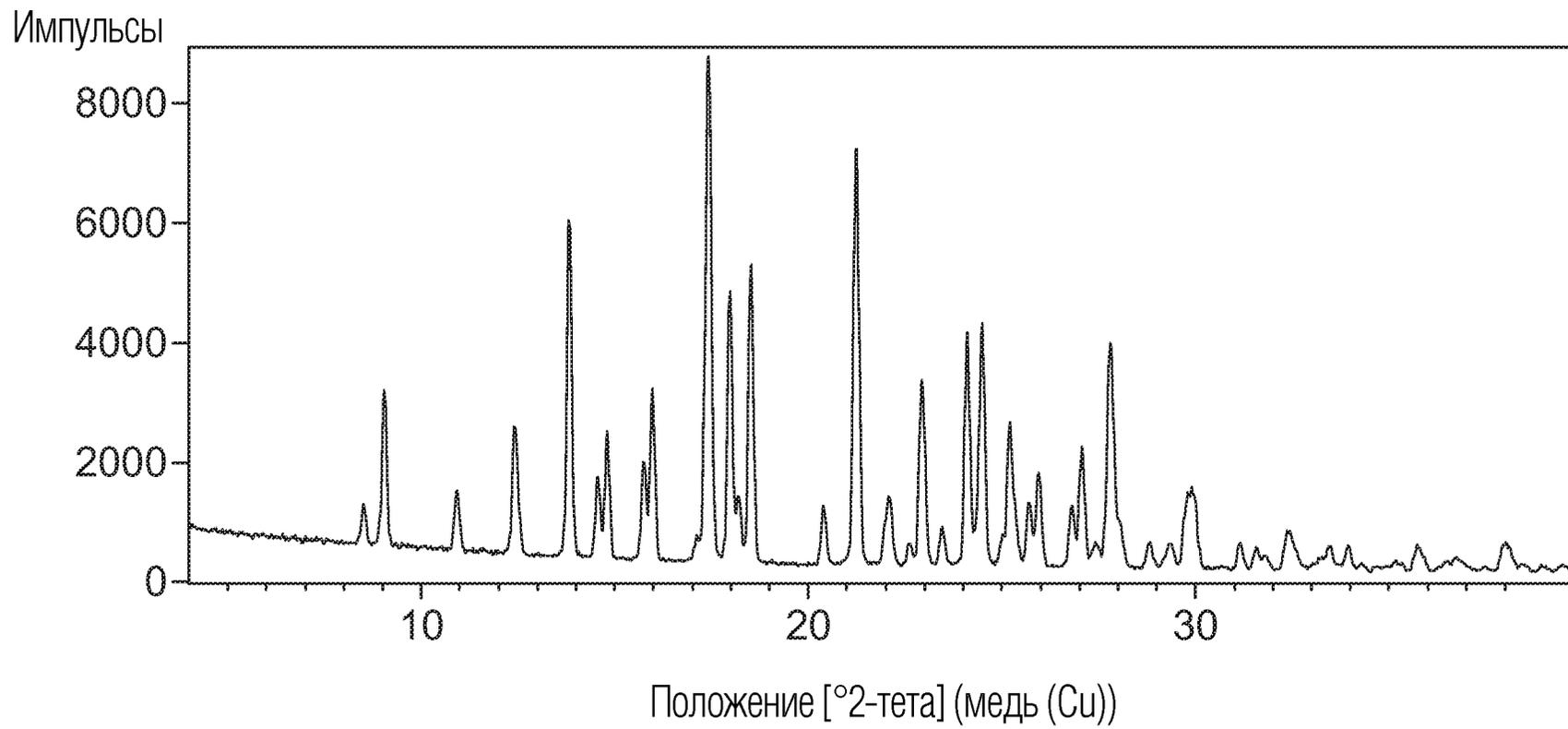


ФИГ. 4

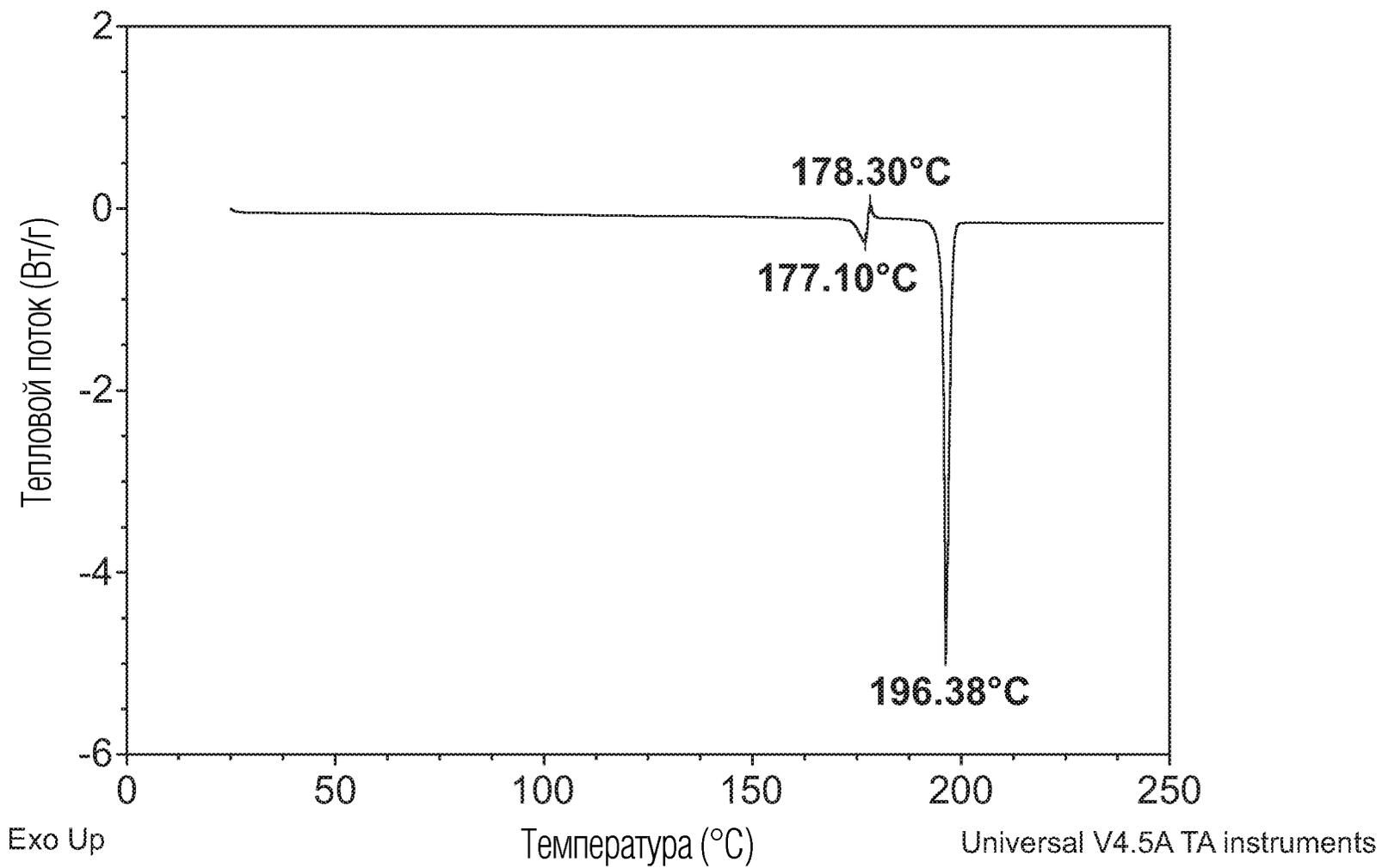
Импульсы



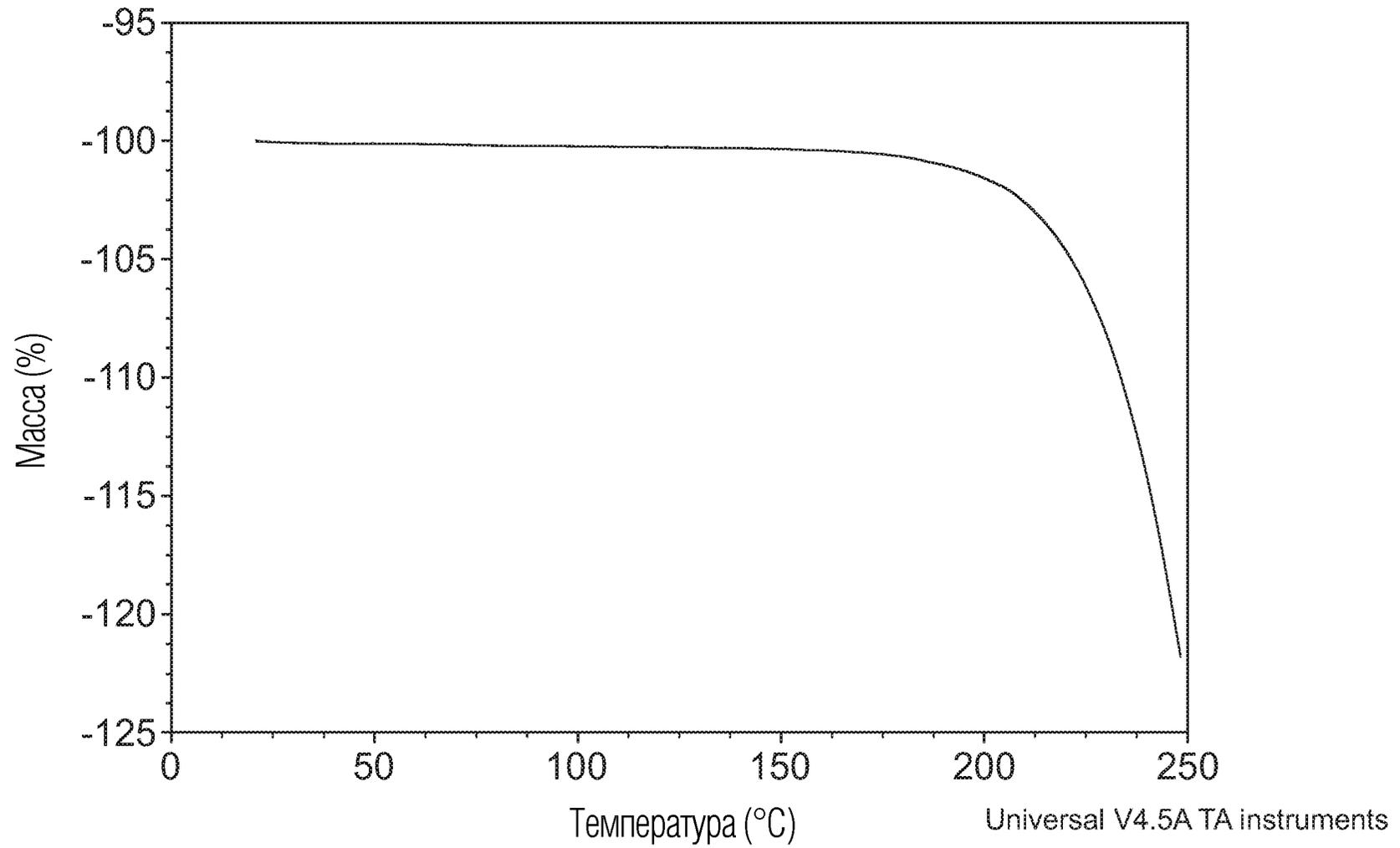
ФИГ. 5А



ФИГ. 5В

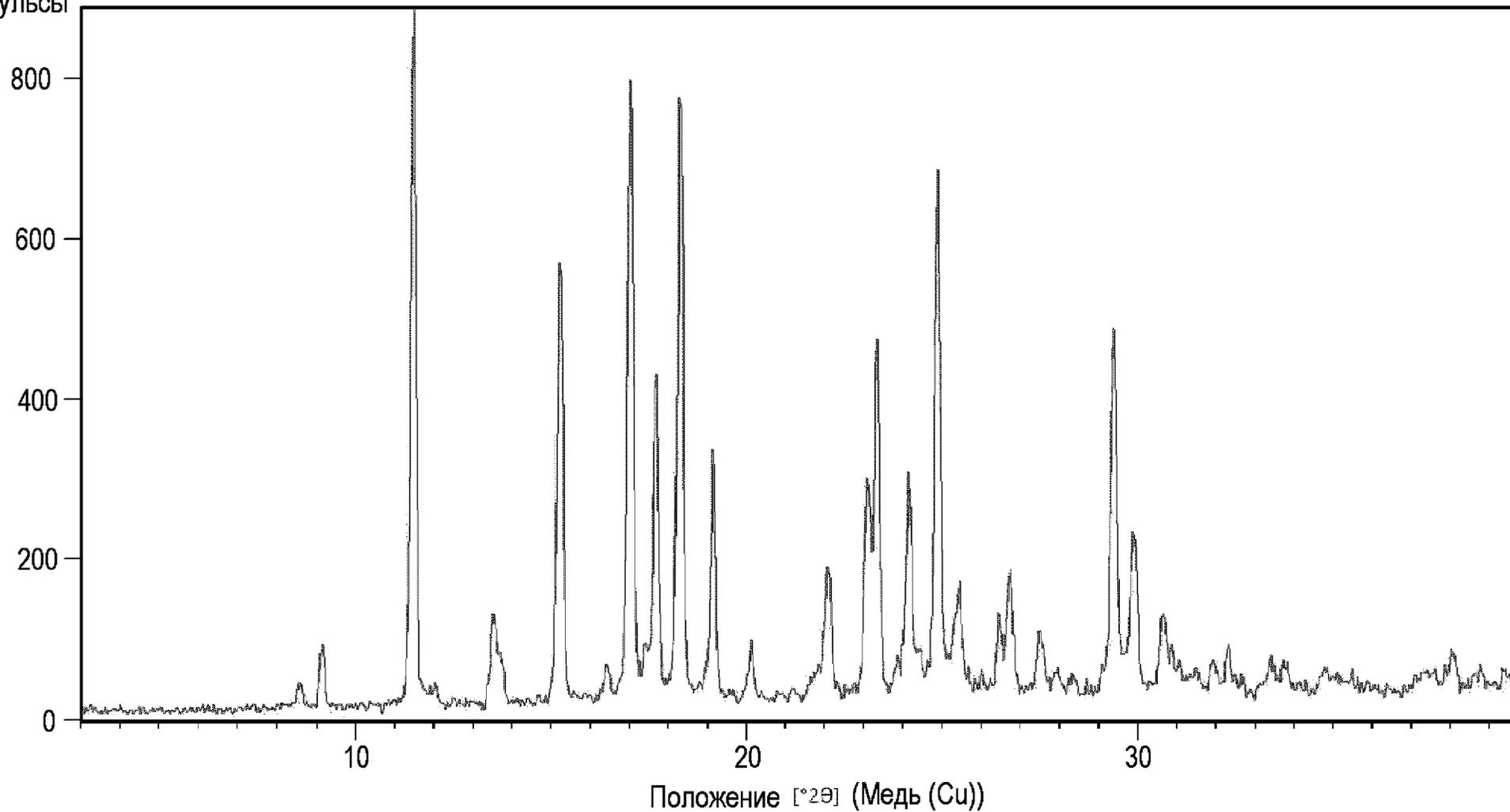


ФИГ. 6



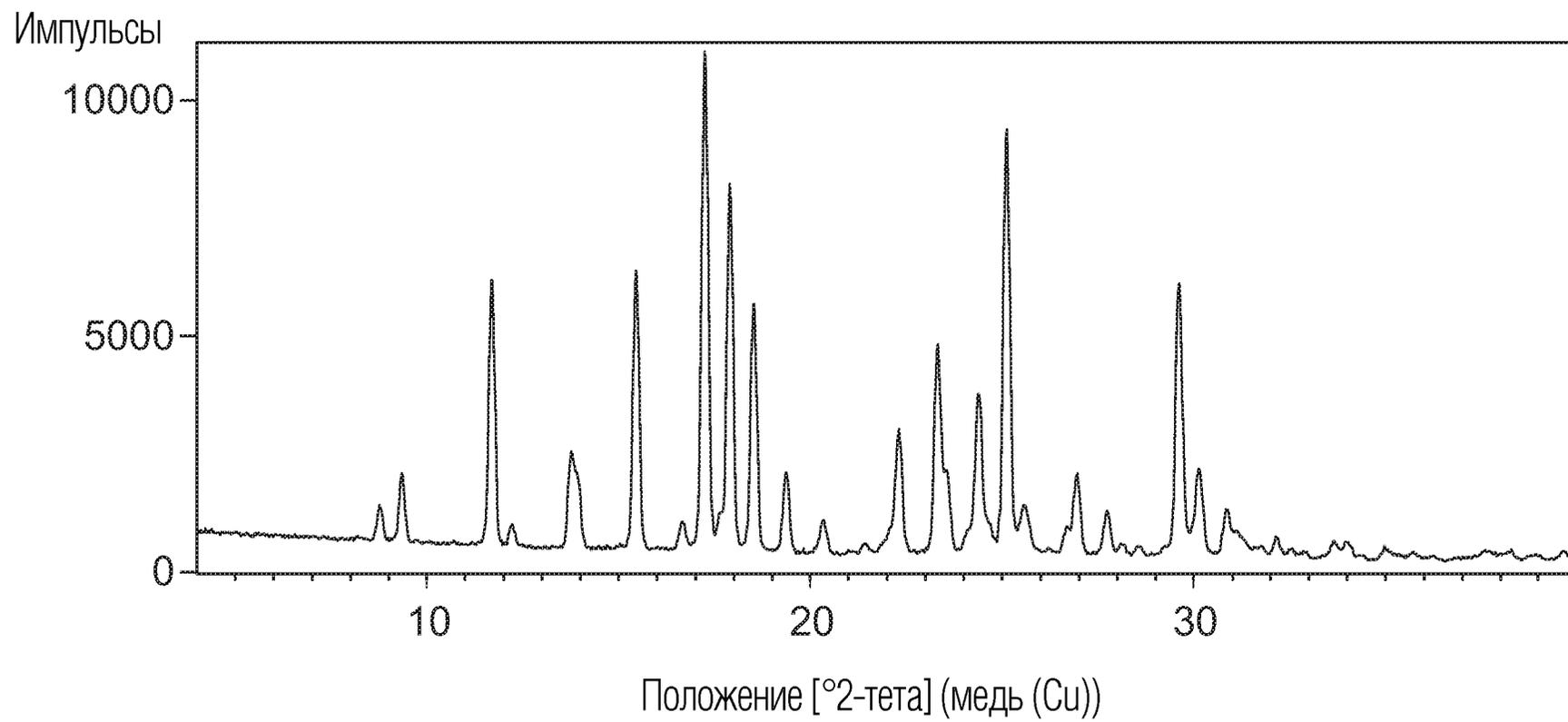
ФИГ. 7

Импульсы

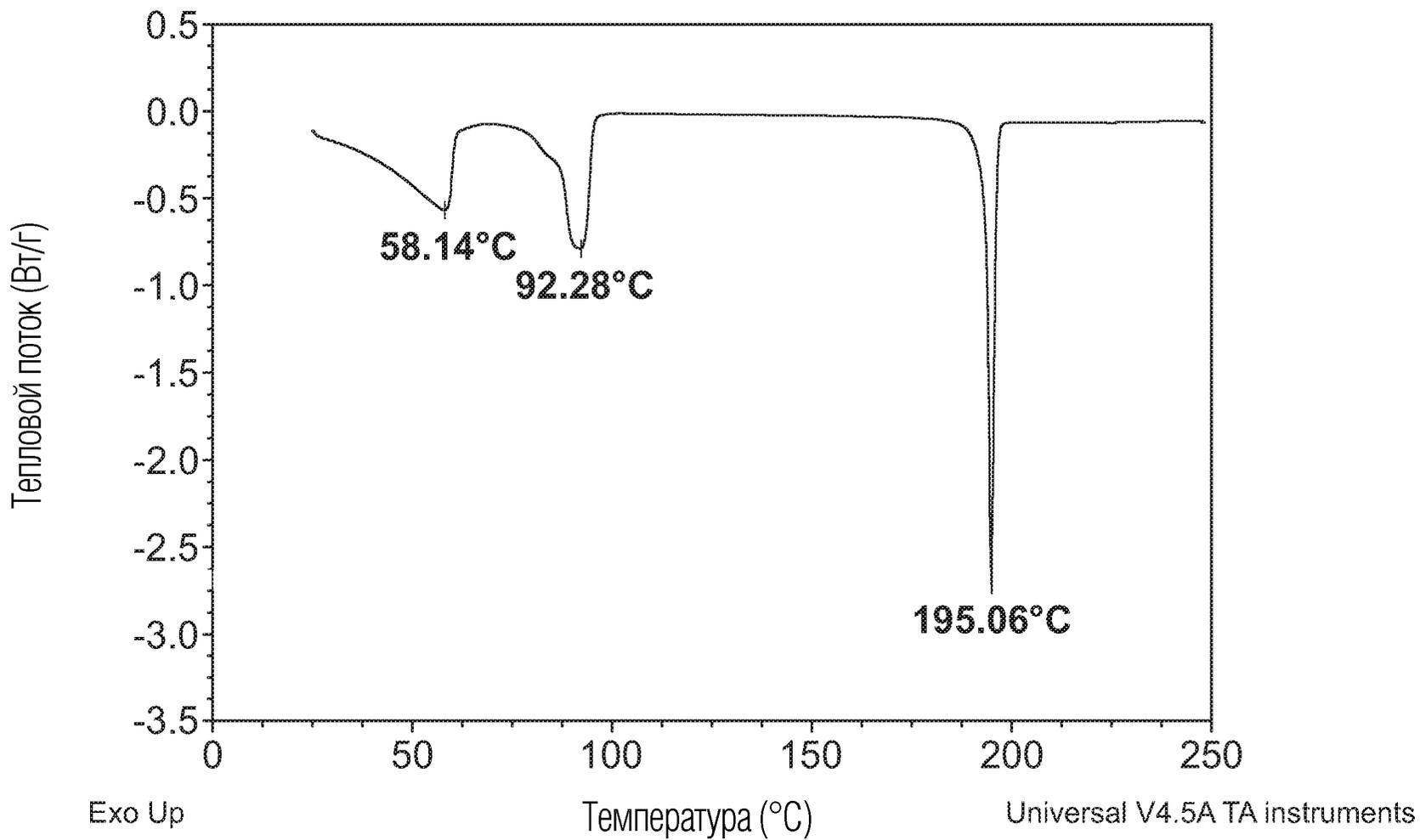


10/32

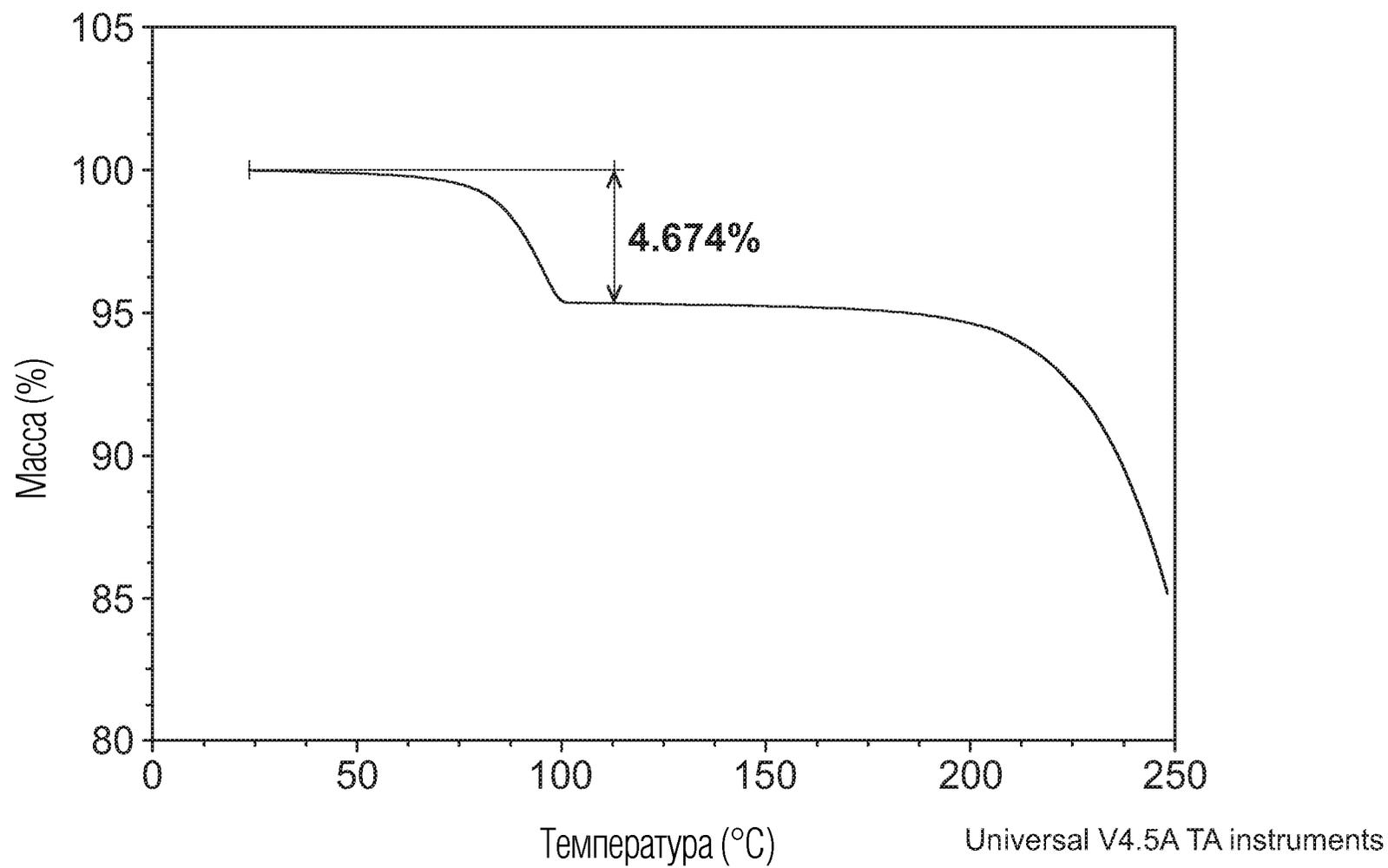
ФИГ. 8А



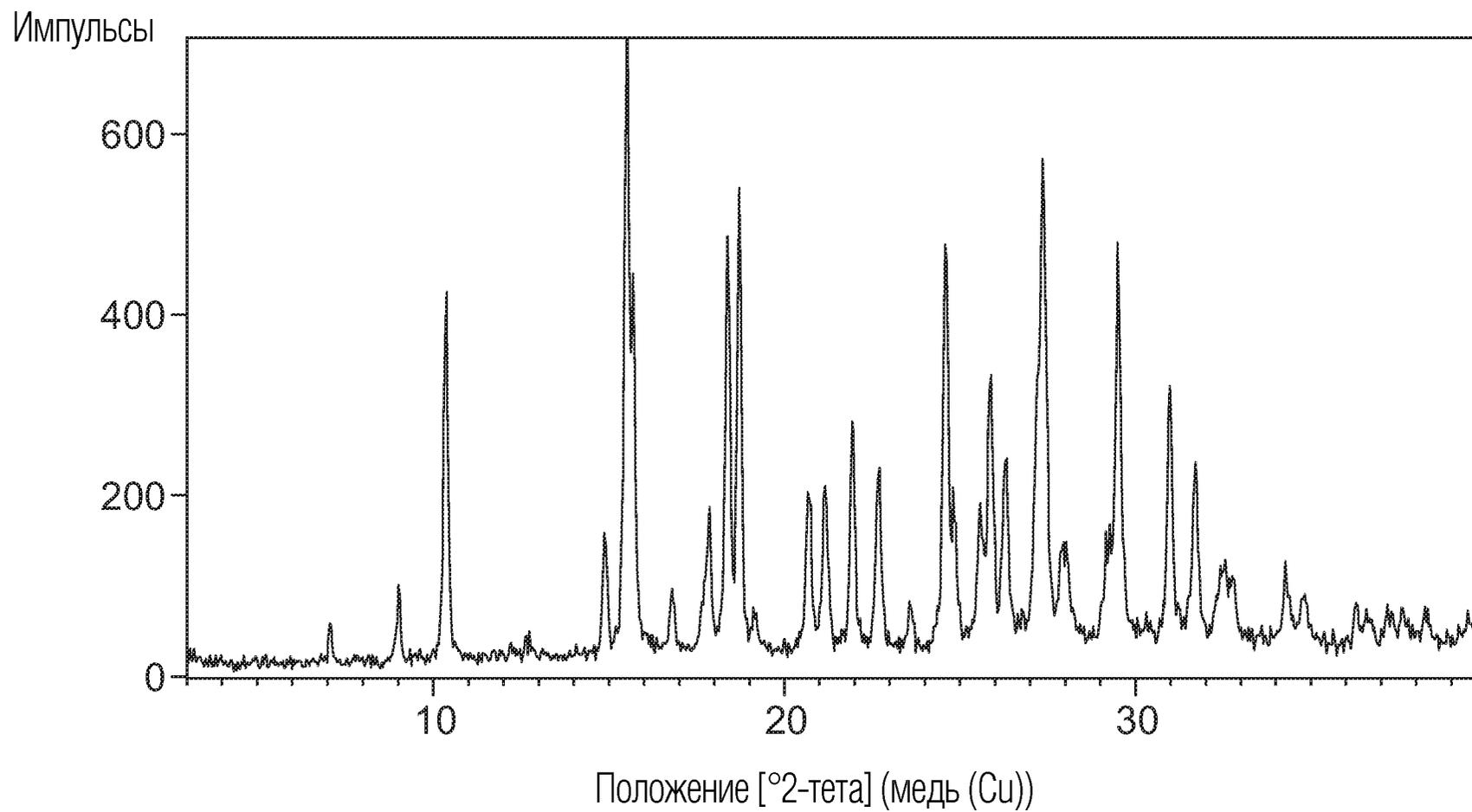
ФИГ. 8В



ФИГ. 9

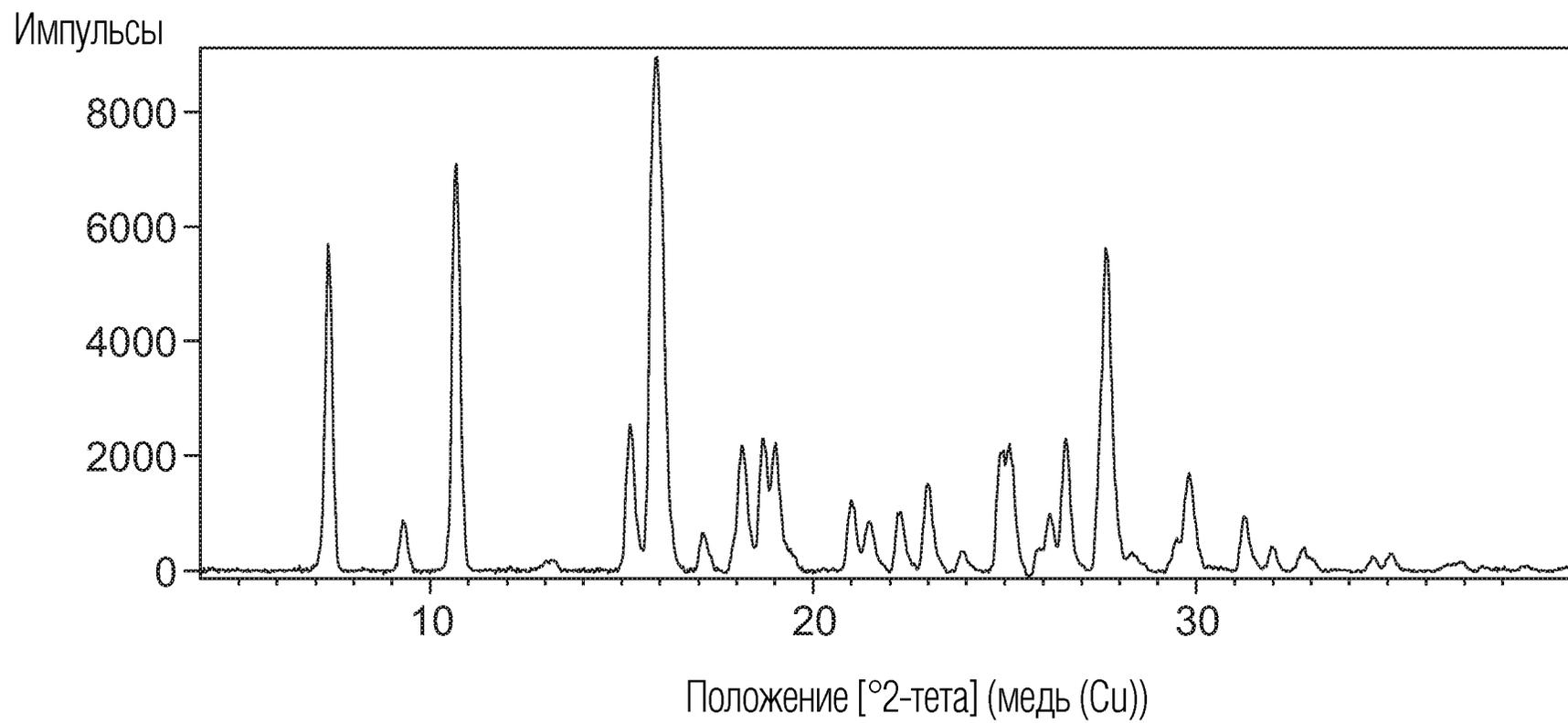


ФИГ. 10



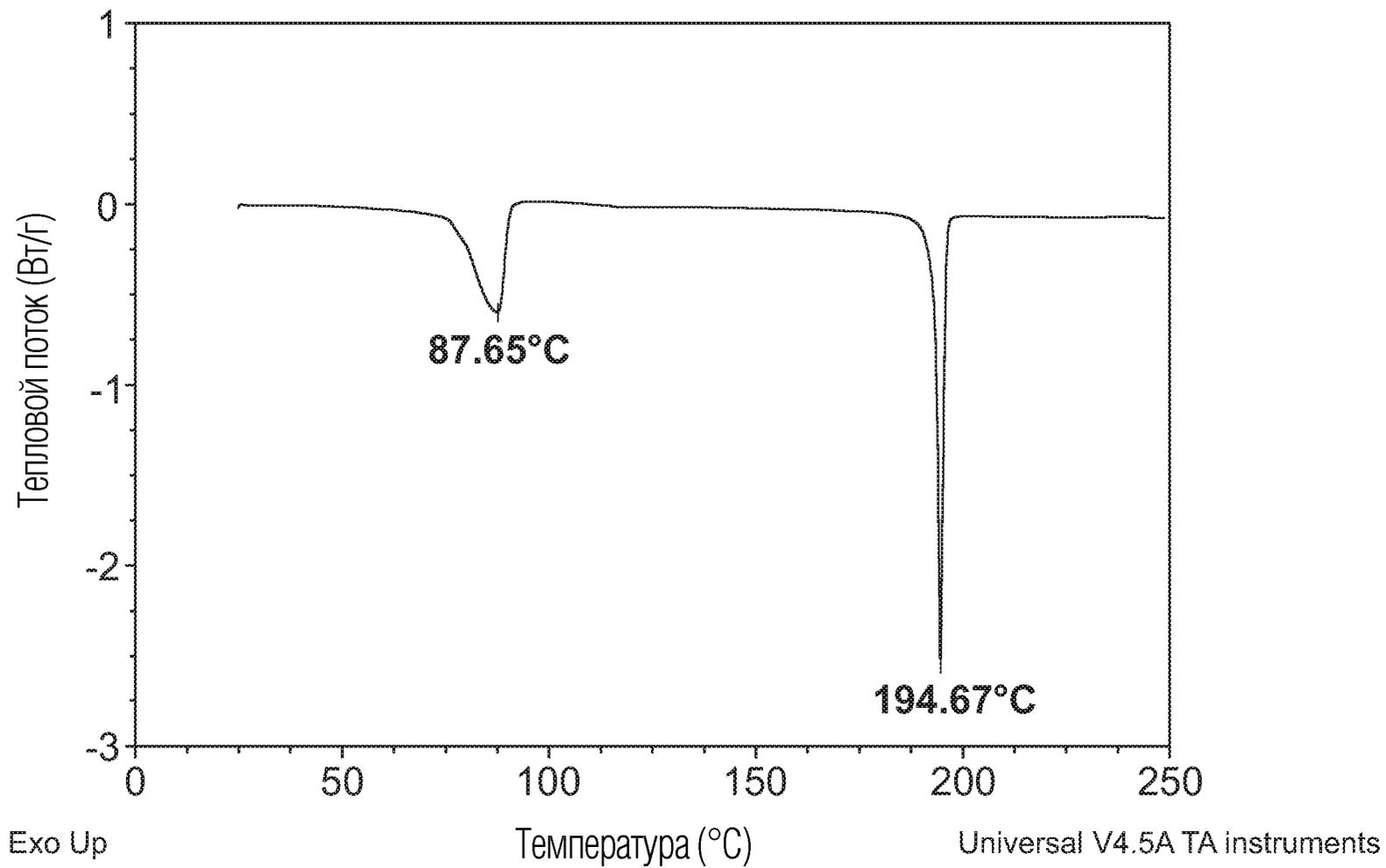
14/32

ФИГ. 11А



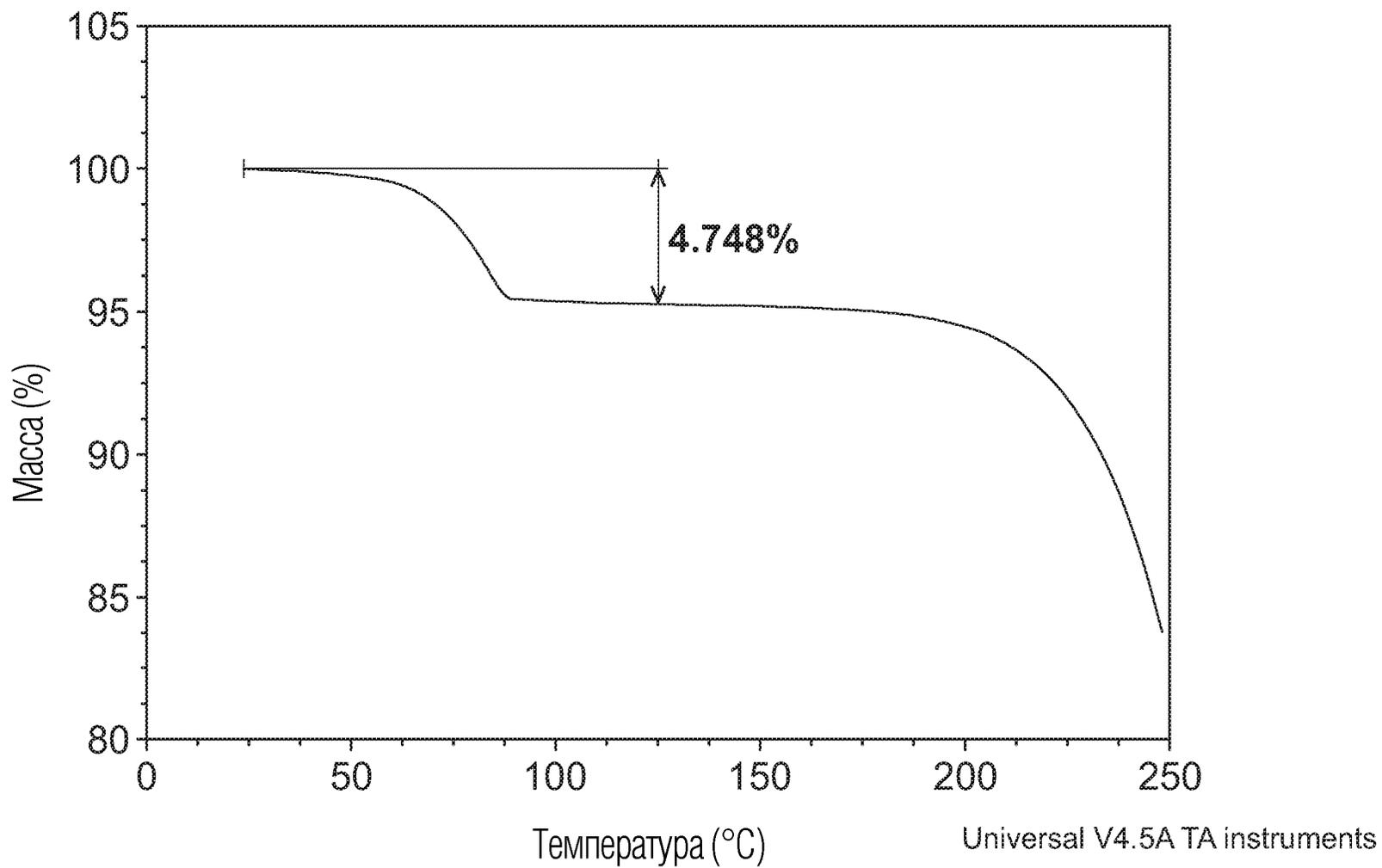
15/32

ФИГ. 11В

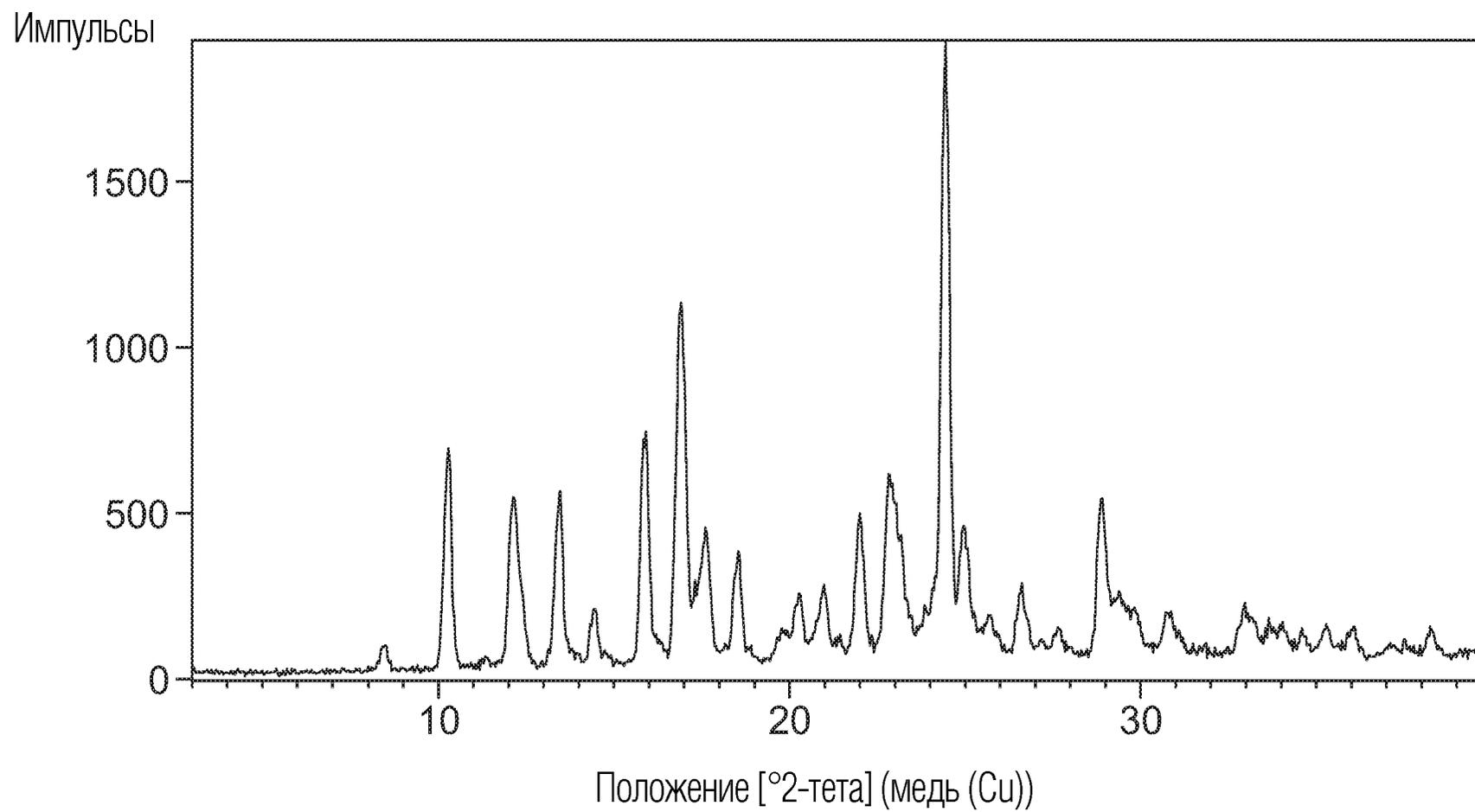


16/32

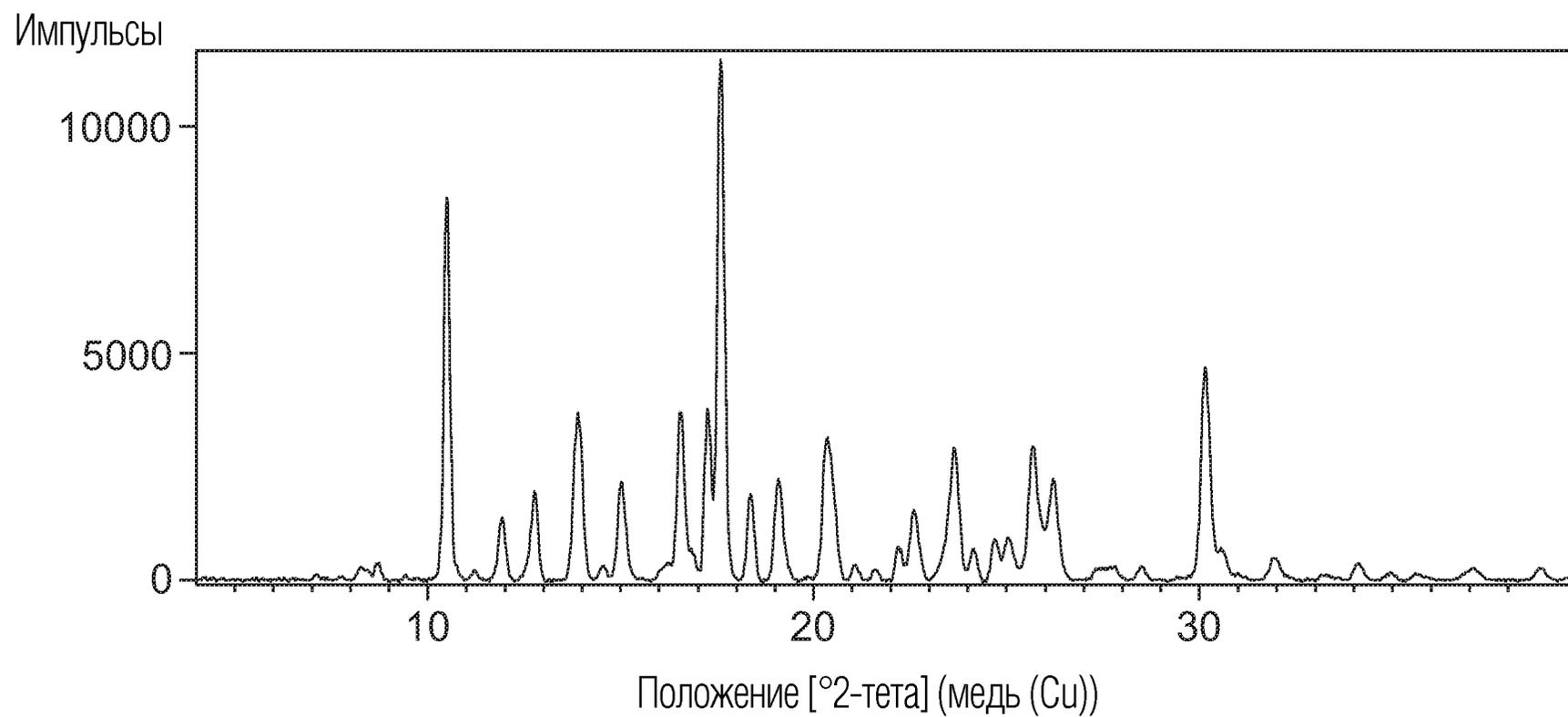
ФИГ. 12



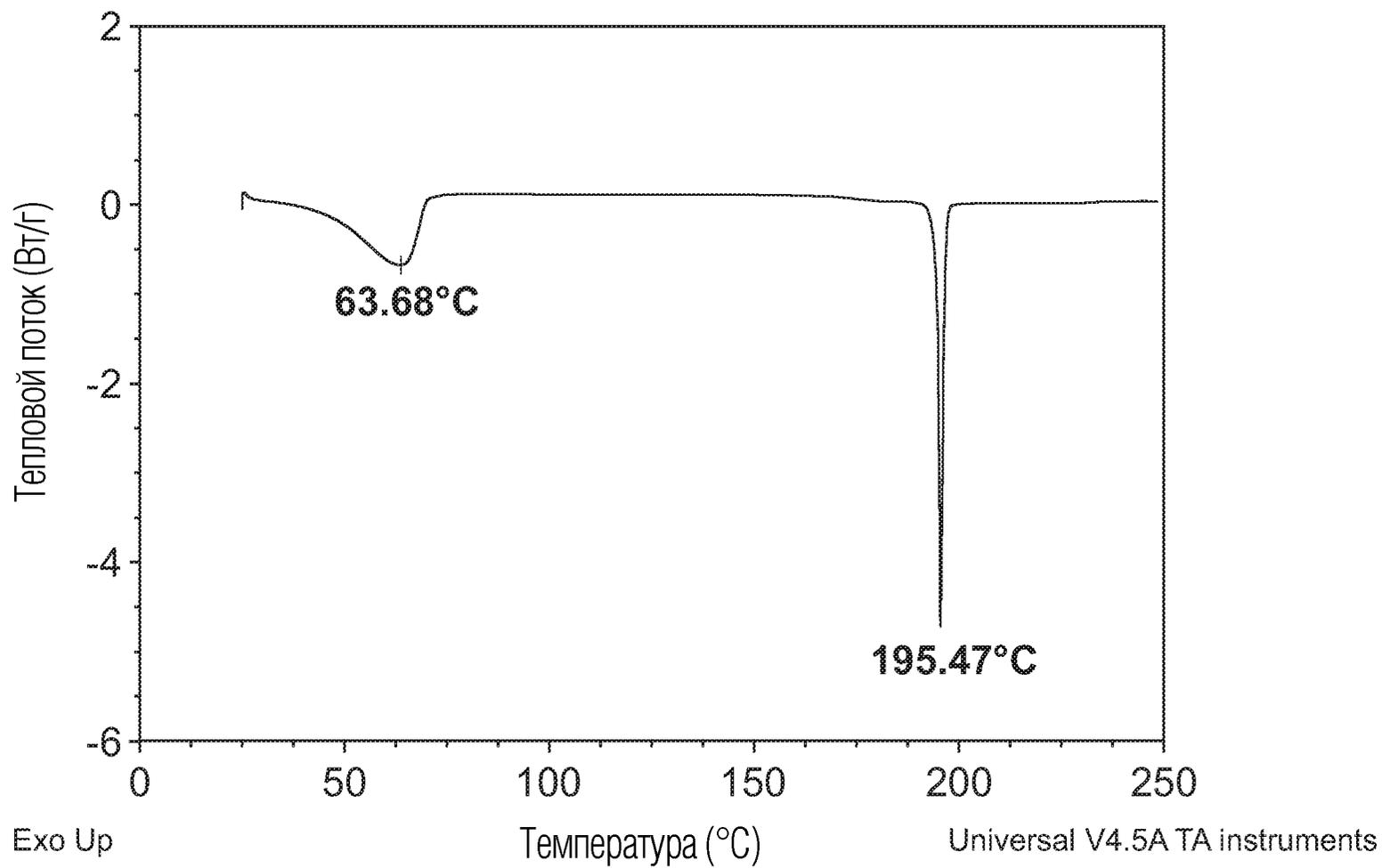
ФИГ. 13



ФИГ. 14А

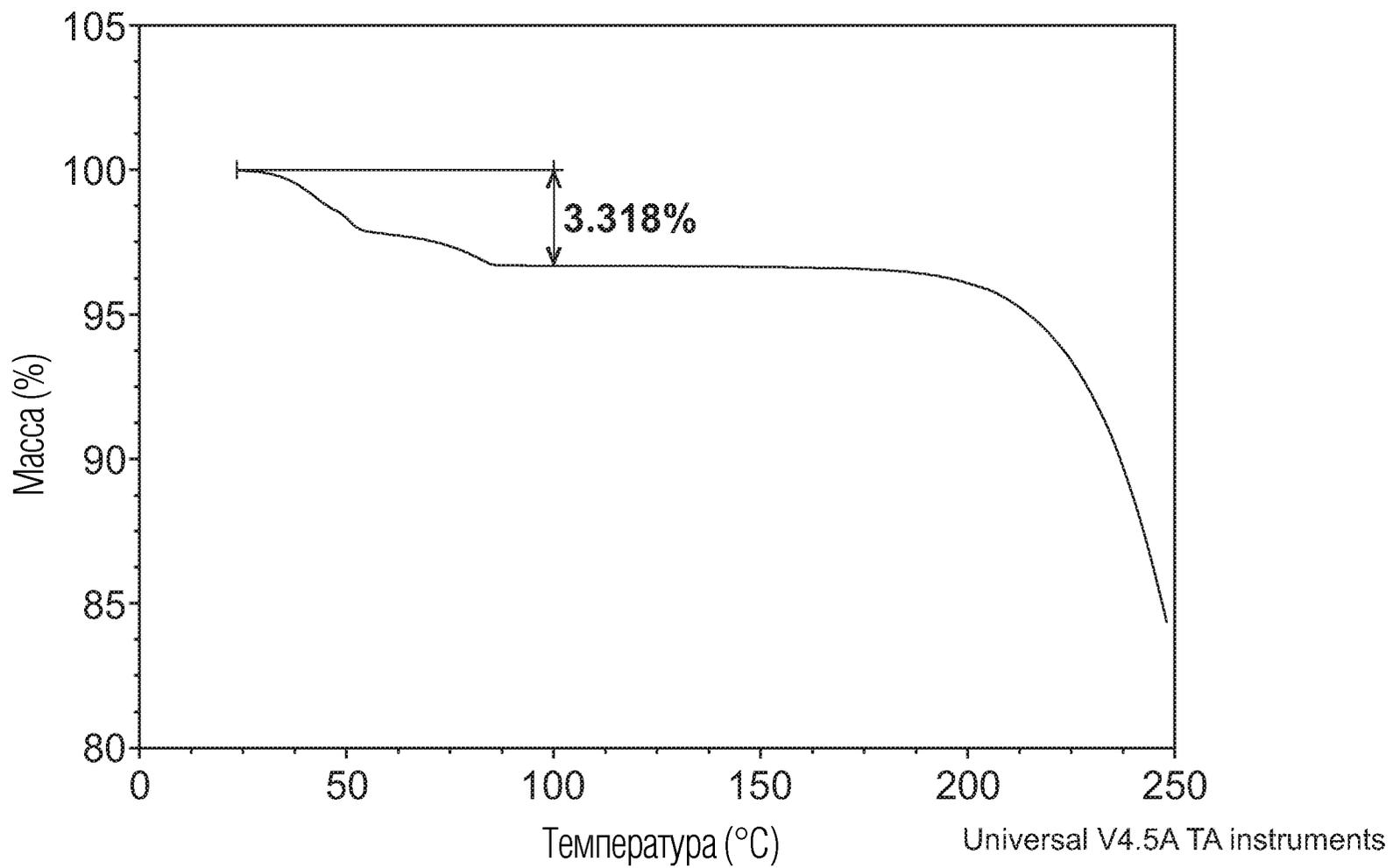


ФИГ. 14В

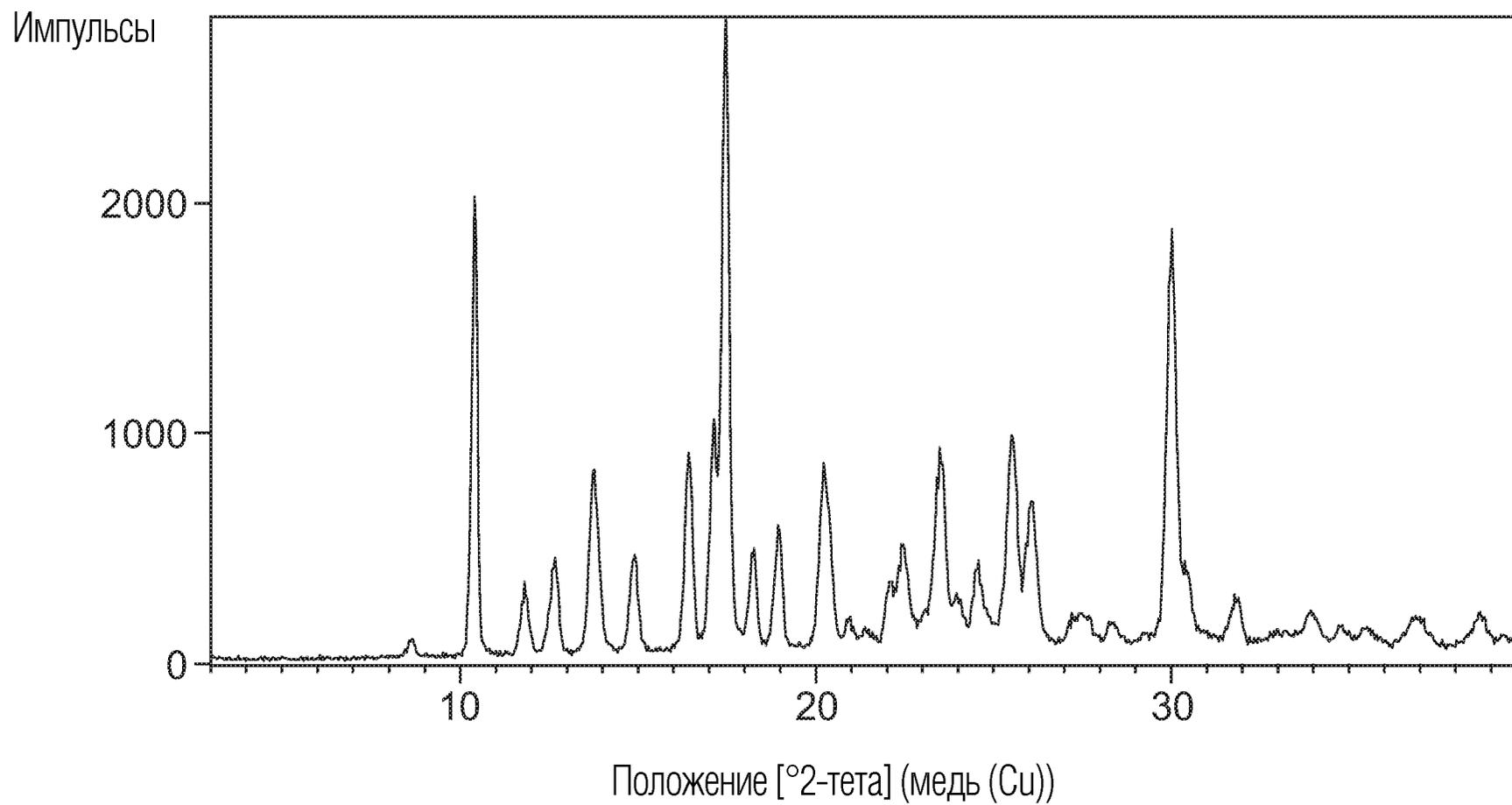


20/32

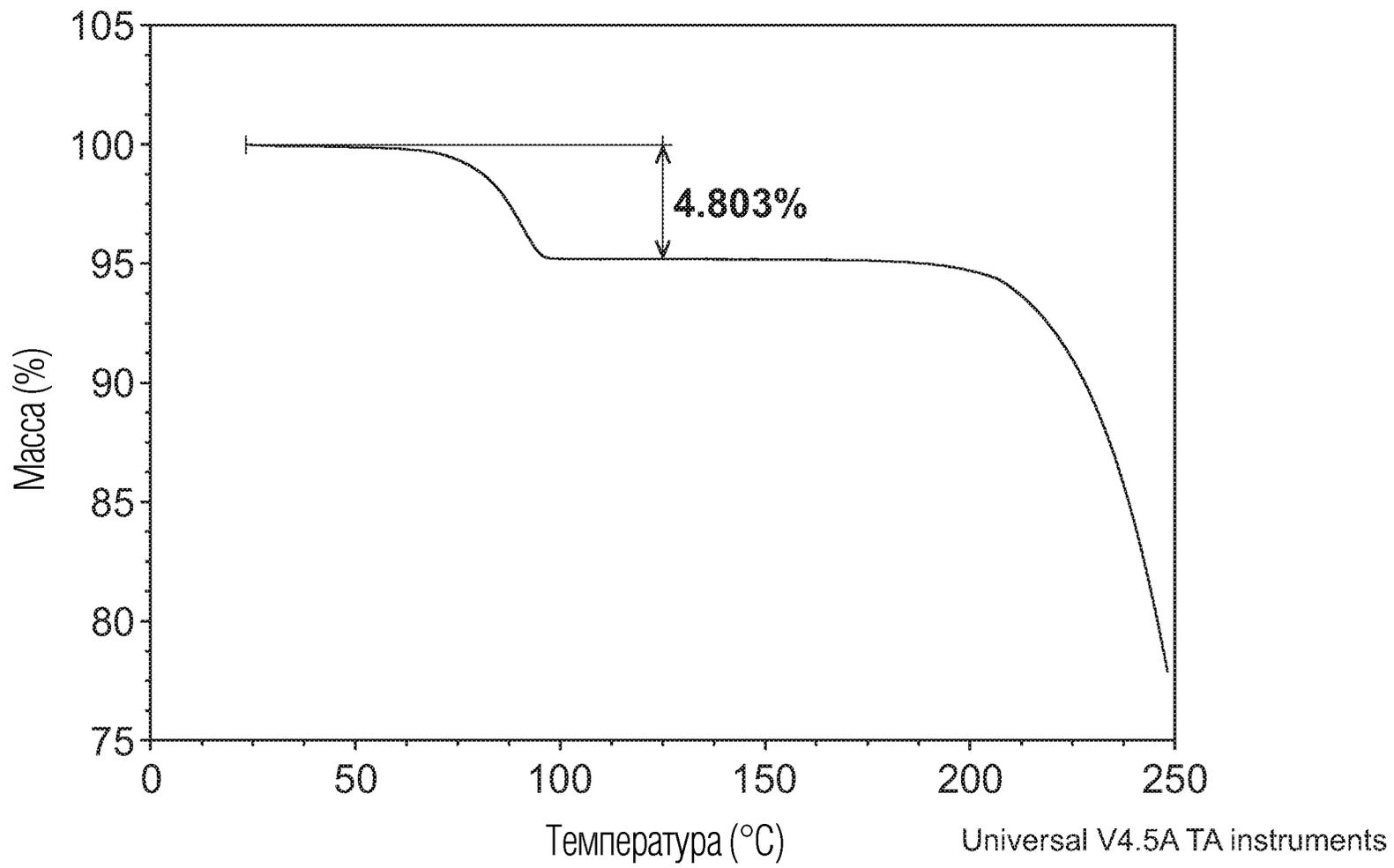
ФИГ. 15



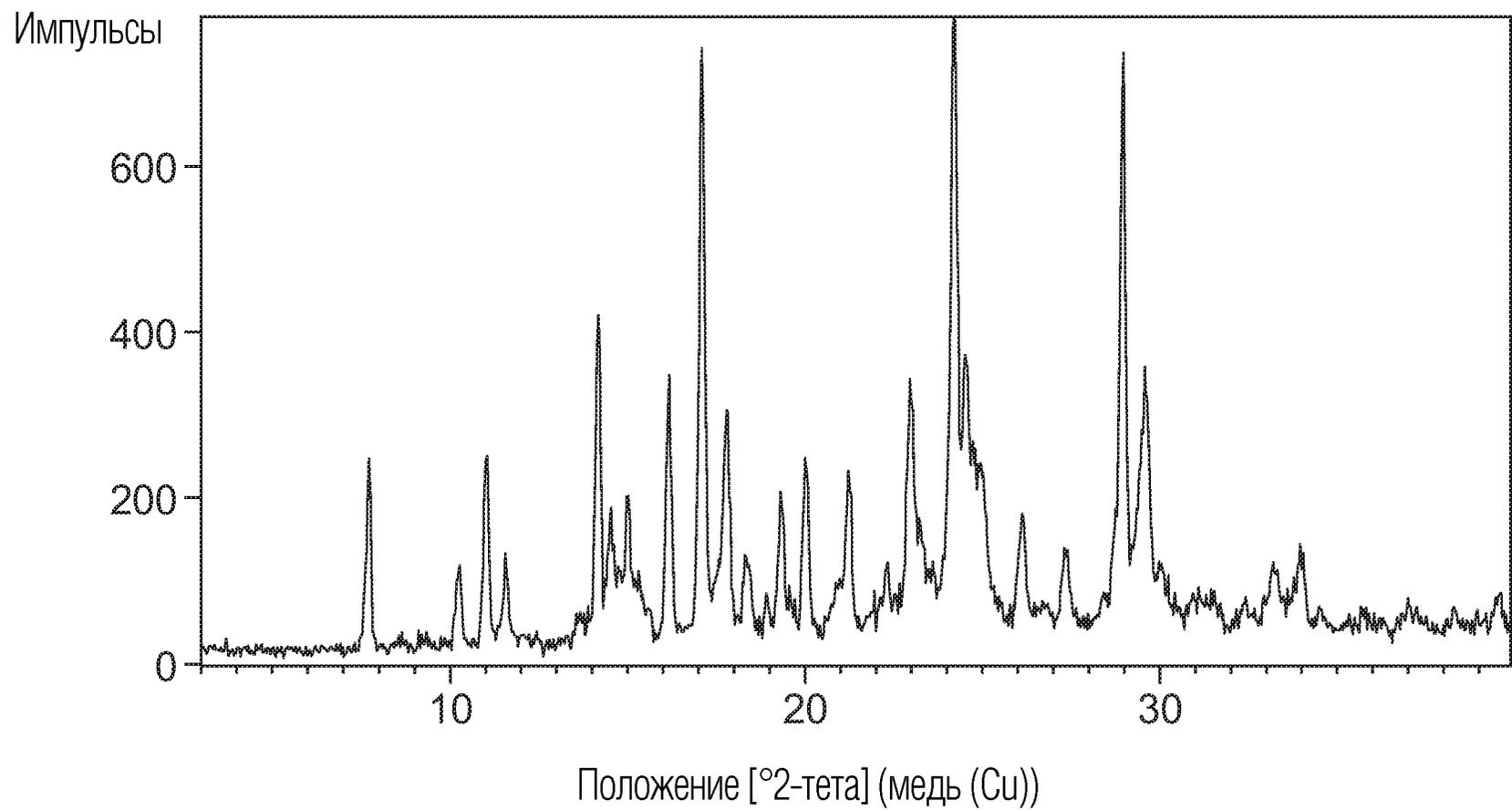
ФИГ. 16



ФИГ. 17

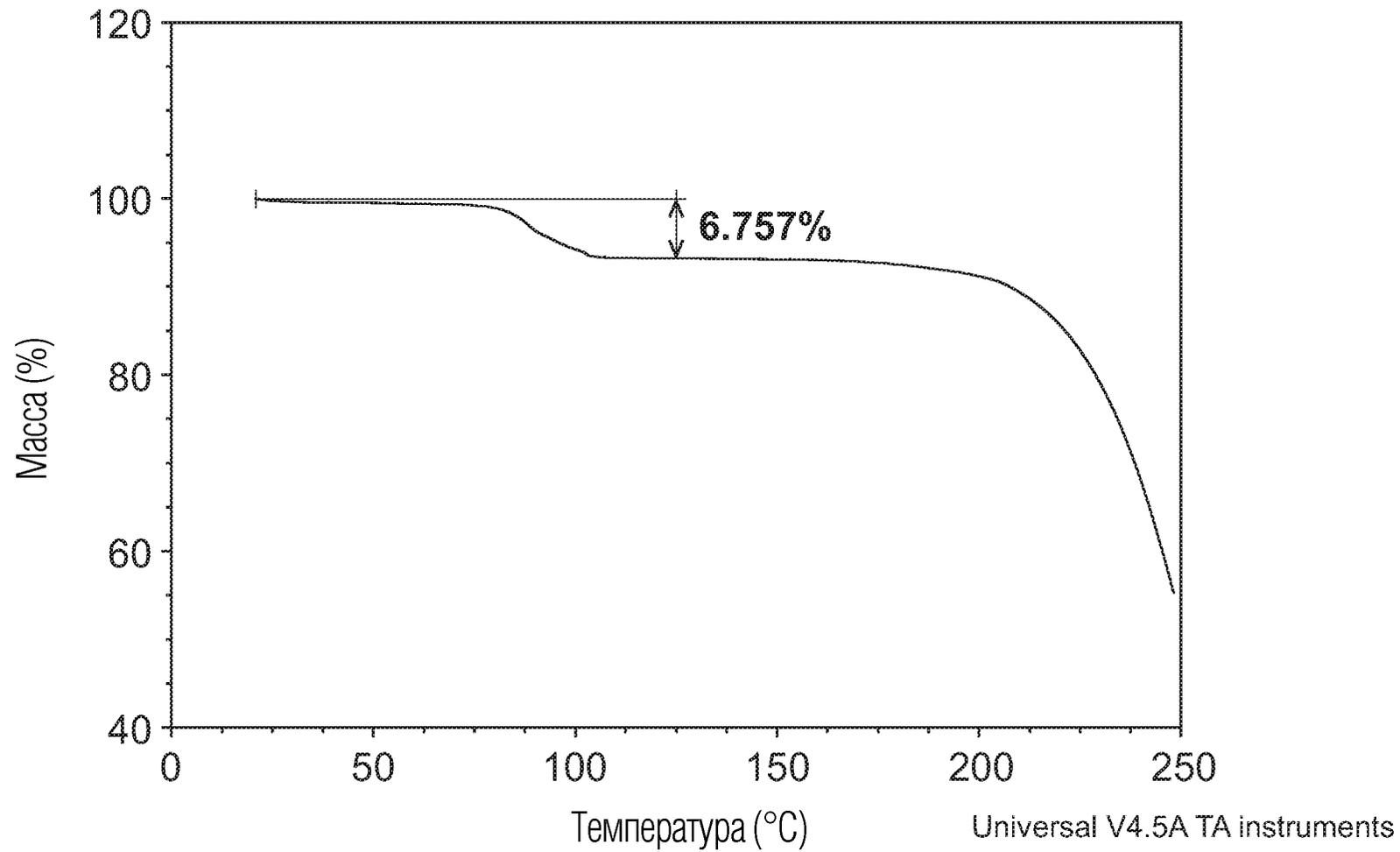


ФИГ. 18



24/32

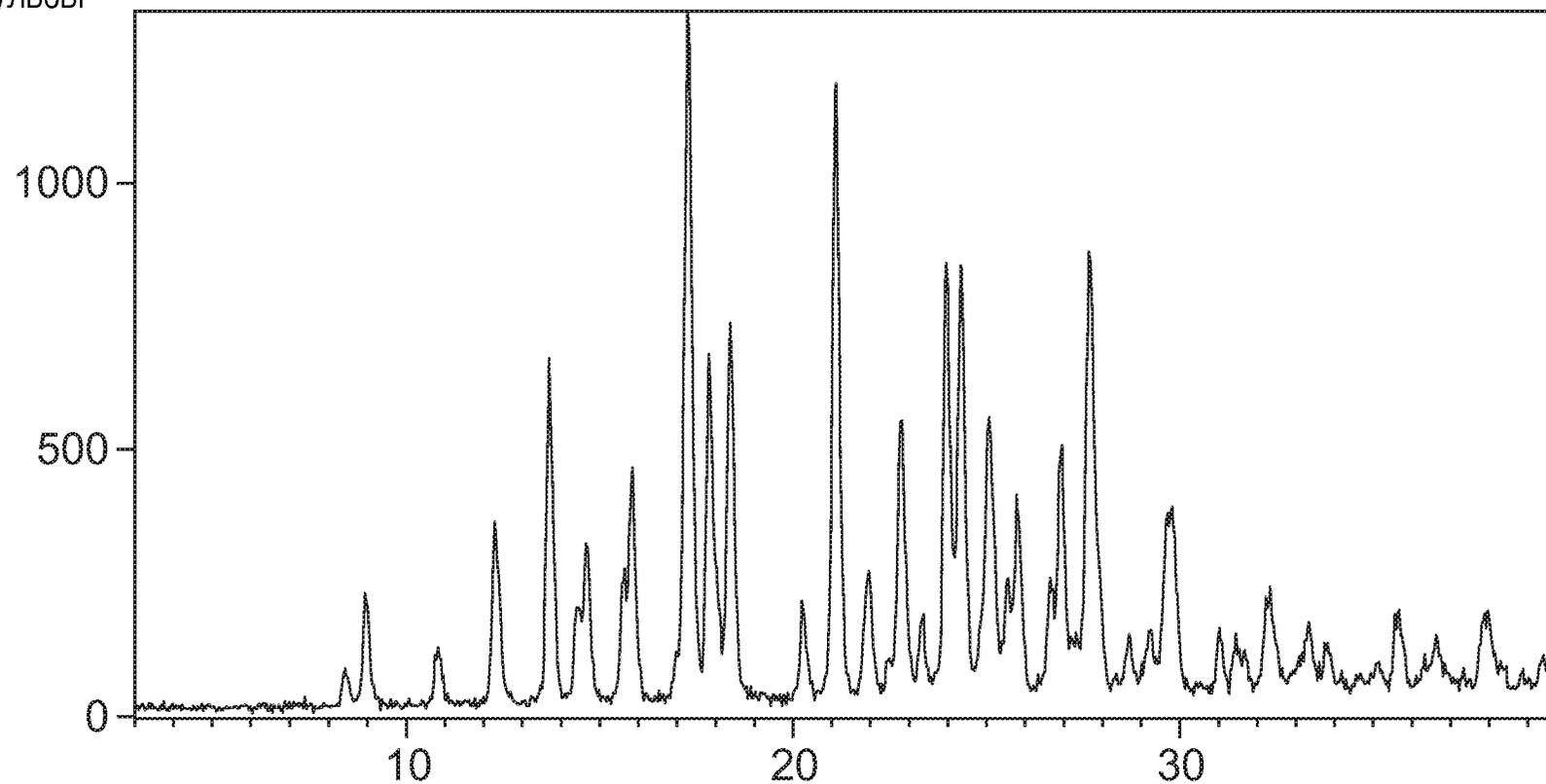
ФИГ. 19



25/32

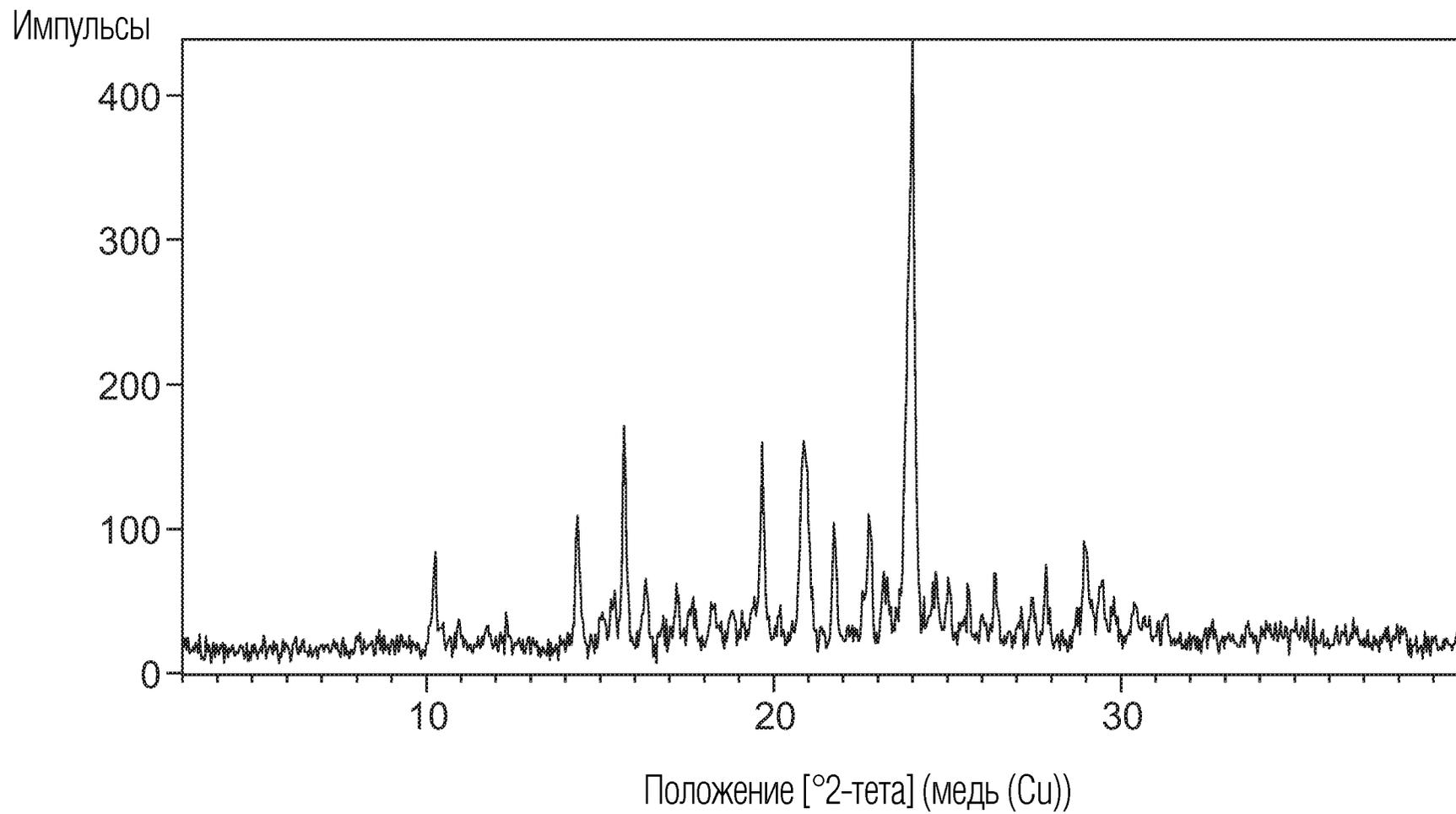
ФИГ. 20

Импульсы



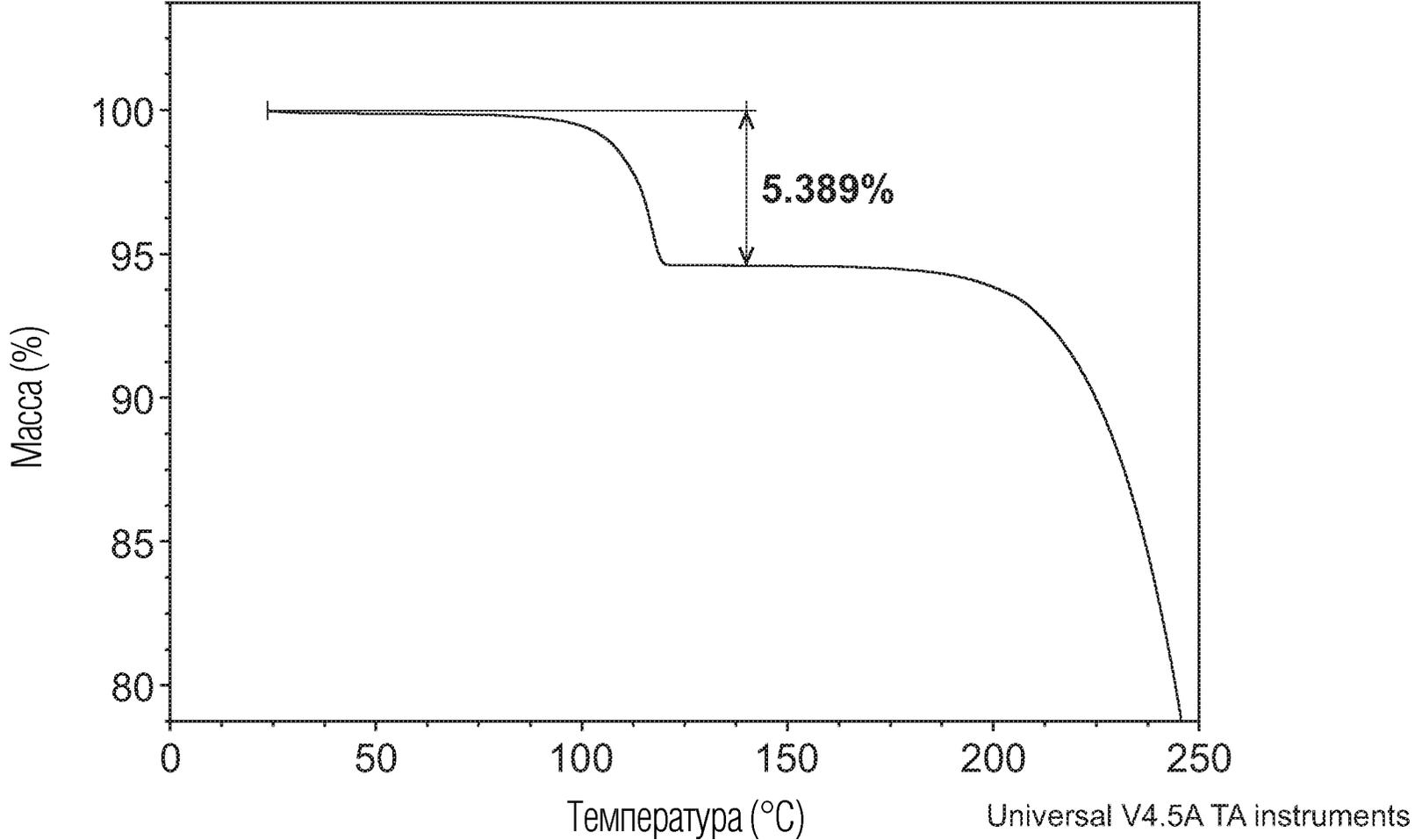
Положение [°2-тета] (медь (Cu))

ФИГ. 21



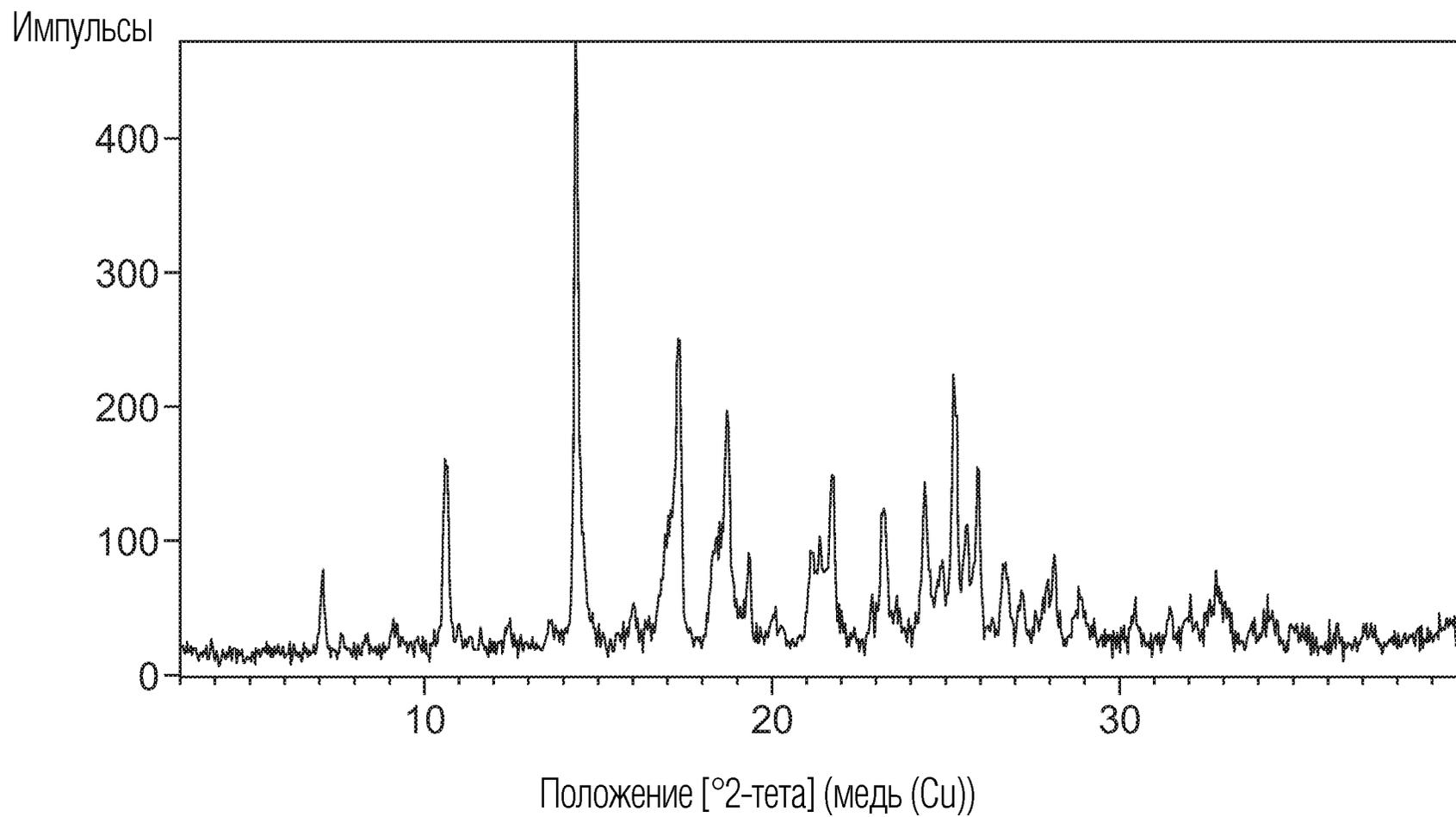
27/32

ФИГ. 22

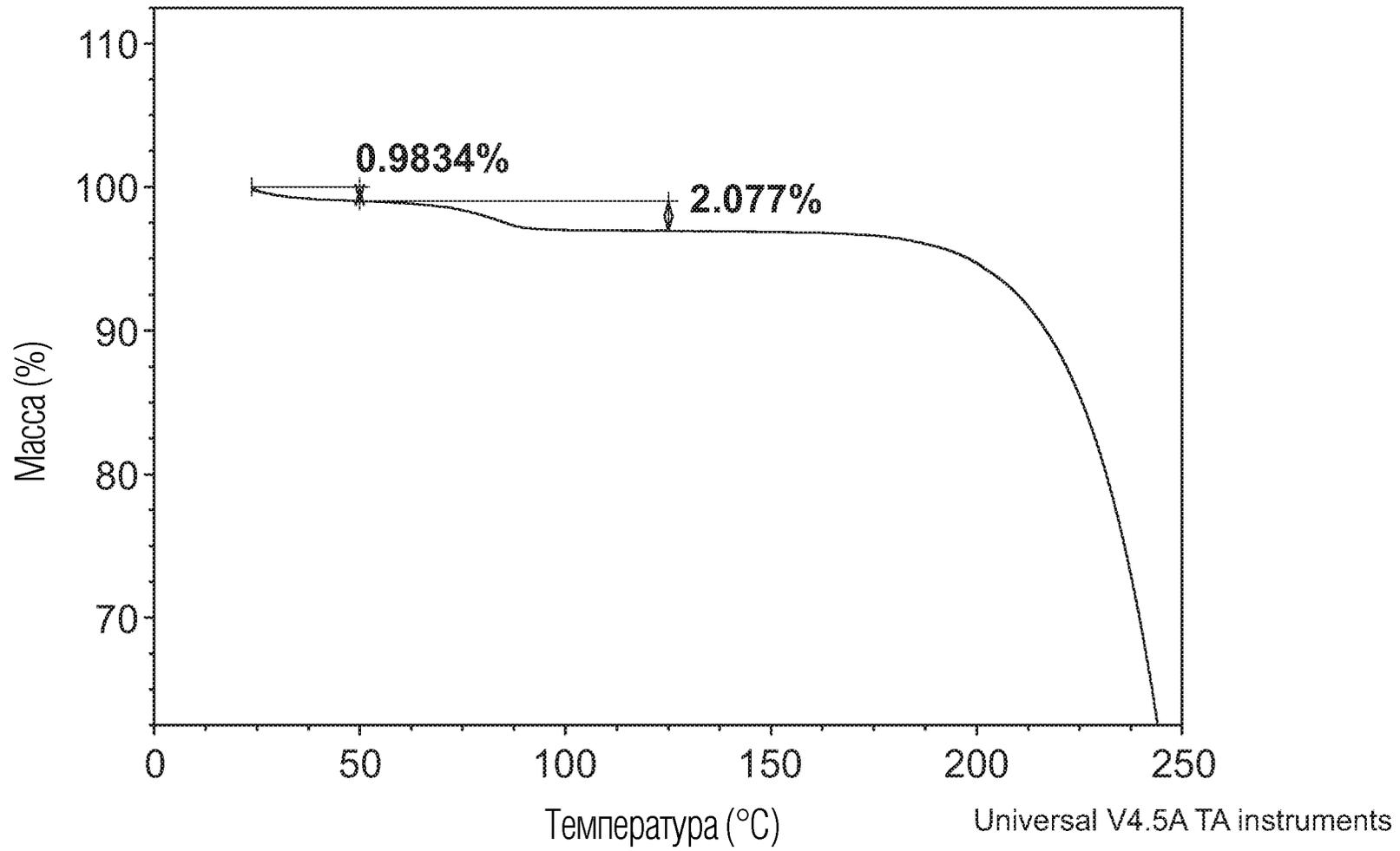


28/32

ФИГ. 23

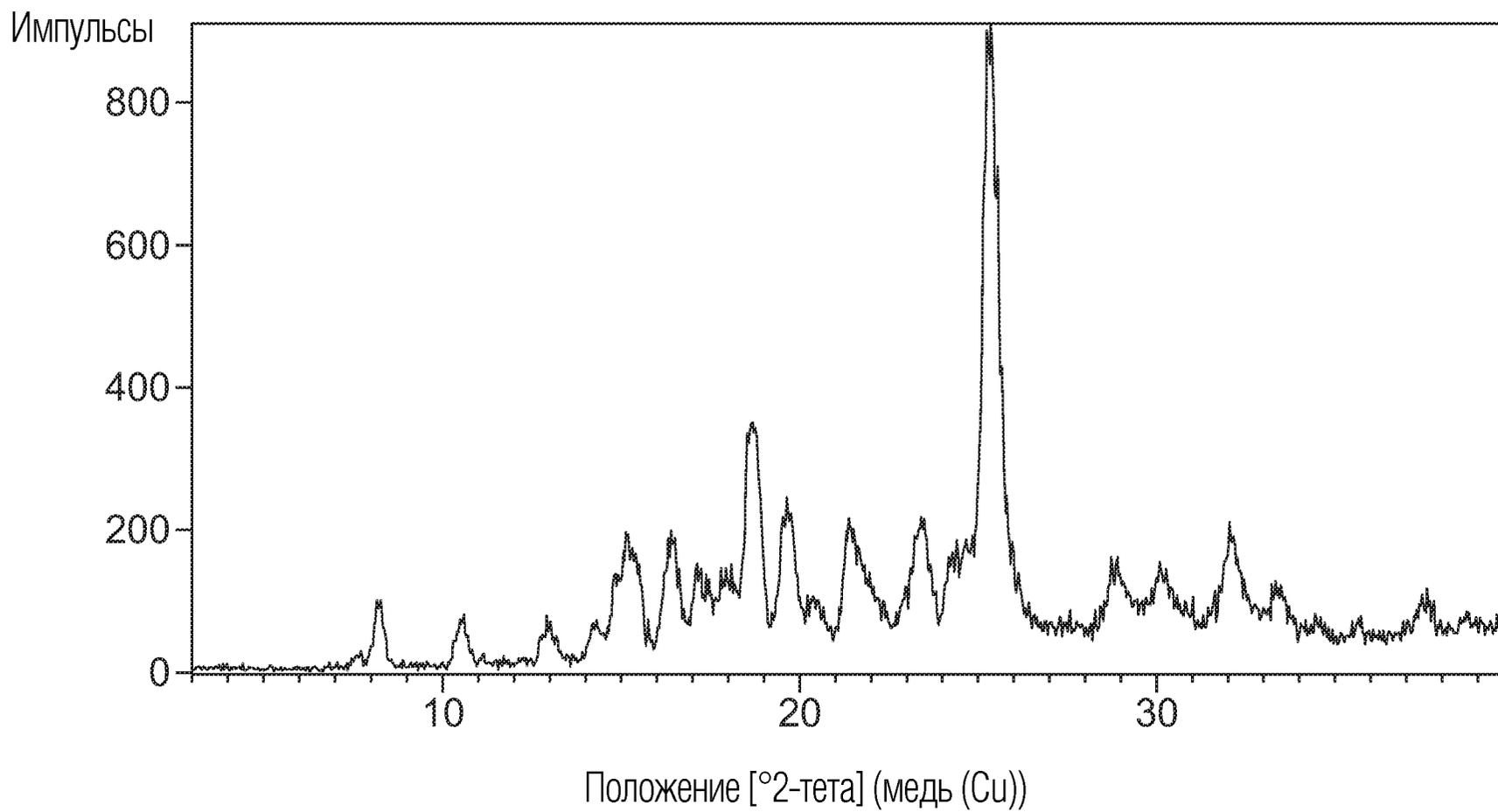


ФИГ. 24

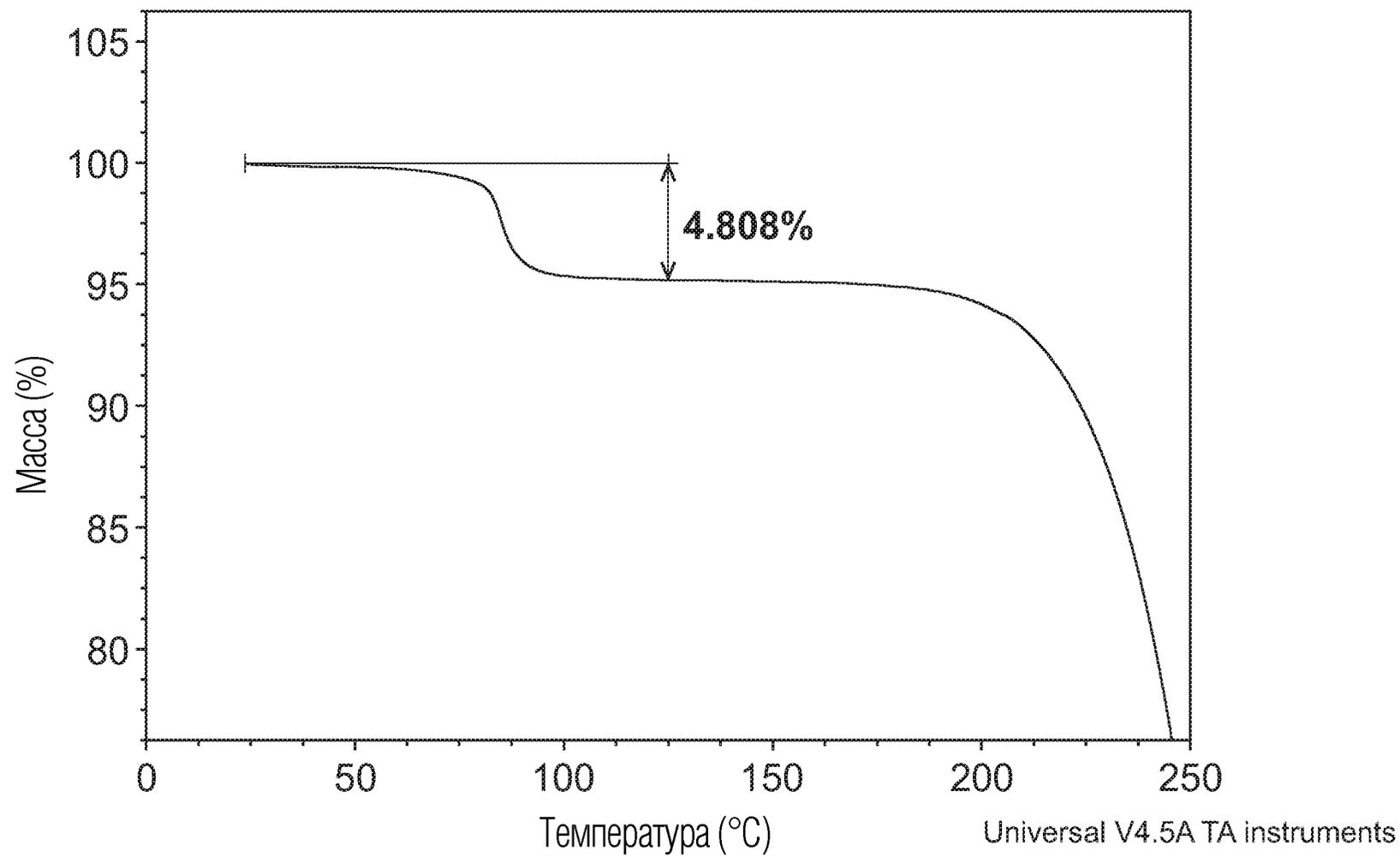


30/32

ФИГ. 25



ФИГ. 26



ФИГ. 27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/021080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61P25/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/087342 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 9 June 2016 (2016-06-09) example 19	1-43
A	----- 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 ----- -/--	1-43

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 10 April 2019	Date of mailing of the international search report 23/04/2019
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Lauro, Paola
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/021080

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2018/045276 A1 (IRONWOOD PHARMACEUTICALS INC [US]) 8 March 2018 (2018-03-08) examples I-1 -----	1-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/US2019/021080

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016087342 A1	09-06-2016	CA 2969265 A1	09-06-2016
		CN 107257796 A	17-10-2017
		EP 3227286 A1	11-10-2017
		JP 2017537922 A	21-12-2017
		US 2017313700 A1	02-11-2017
		WO 2016087342 A1	09-06-2016

WO 2018045276 A1	08-03-2018	AU 2017321810 A1	07-03-2019
		CA 3035210 A1	08-03-2018
		SG 11201901729Y A	28-03-2019
		TW 201811798 A	01-04-2018
		US 2018065971 A1	08-03-2018
		WO 2018045276 A1	08-03-2018
