

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391692** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2023.08.31(22) Дата подачи заявки
2020.05.13(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ N-(5-(5-((1R,2S)-2-ФТОРЦИКЛОПРОПИЛ)-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-3-ИЛ)-2-МЕТИЛФЕНИЛ)ИМИДАЗО[1,2-А]ПИРИДИН-3-КАРБОКСАМИДА**(31) **PCT/CN2019/086582**(32) **2019.05.13**(33) **CN**(62) **202193096; 2020.05.13**

(71) Заявитель:

НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Изобретатель:

Ван Сяоян (СН), Кордиковский**Андреас (СН)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (РУ)

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, в частности к форме А и совместному кристаллу N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой. Настоящее изобретение также относится к способам получения таких кристаллических форм. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанную форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или указанный совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно использовать в качестве лекарственного средства, в частности, для лечения и/или профилактики связанного с мастоцитами заболевания, респираторного заболевания, воспалительного нарушения, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), аутоиммунного нарушения, метаболического заболевания, фиброза, кожного заболевания, легочной артериальной гипертензии (РАН) и первичной легочной гипертензии (РРН).

A1**202391692****202391692****A1**

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ N-(5-(5-((1R,2S)-2-ФТОРЦИКЛОПРОПИЛ)-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-3-ИЛ)-2-МЕТИЛФЕНИЛ)ИМИДАЗО[1,2-А]ПИРИДИН-3-КАРБОКСАМИДА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

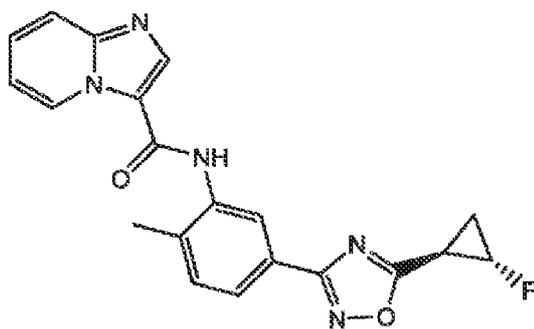
Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида. Настоящее изобретение также относится к способу получения кристаллических форм N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанные кристаллические формы N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно использовать в качестве лекарственного средства, в частности, для лечения связанного с мастоцитами заболевания, респираторного заболевания, воспалительного нарушения, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), аутоиммунного нарушения, метаболического заболевания, фиброза, кожного заболевания, легочной артериальной гипертензии (РАН) и первичной легочной гипертензии (РРН). В частности, фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве лекарственного средства для лечения и/или профилактики астмы, аллергического ринита, легочной артериальной гипертензии (РАН), фиброза легких, фиброза печени, фиброза сердца, склеродермии, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), крапивницы, дерматоза, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, меланомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, тучноклеточной опухоли, мастоцитоза, анафилактического синдрома, диабета типа I или диабета типа II.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

N-(5-(5-((1R,2S)-2-Фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид является селективным ингибитором c-kit киназы, применимым для уменьшения содержания мастоцитов, и, таким образом, применим для лечения связанного с мастоцитами заболевания, в том числе астмы, аллергического ринита, легочной артериальной гипертензии (РАН), фиброза легких, фиброза печени, фиброза сердца, склеродермии, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), крапивницы, дерматоза, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, меланомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, тучноклеточной опухоли, мастоцитоза, анафилактического синдрома, диабета типа I или диабета типа II.

N-(5-(5-((1R,2S)-2-Фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-

метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид можно описать химической структурой, представленной формулой (А):



формула (А).

N-(5-(5-((1R,2S)-2-Фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид раскрыт в WO 2013/033070 А1 в виде свободной формы соединения.

В WO 2013/033070 А1 в общем раскрыты разные соли присоединения с кислотами N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, такие как соли с бромистоводородной кислотой, хлористоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, фосфорной кислотой, янтарной кислотой, малеиновой кислотой, малоновой кислотой, миндальной кислотой, уксусной кислотой, пропионовой кислотой, гликолевой кислотой, щавелевой кислотой, фумаровой кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой, молочной кислотой, бензойной кислотой, салициловой кислотой, глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой, толуолсульфоновой кислотой, сульфосалициловой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, этансульфоновой кислотой, нафталинсульфоновой кислотой, такой как 2-нафталинсульфоновая кислота, или гексановой кислотой, хотя специально не раскрыта соль с фумаровой кислотой.

Совместные кристаллы по структуре легко отличить от солей, поскольку, в отличие от солей, их компоненты находятся в нейтральном состоянии и взаимодействуют неионным образом. Кроме того, совместные кристаллы по структуре отличаются от полиморфов, которые определены, как включающие только однокомпонентные кристаллические формы, которые обладают разными расположениями или конформациями молекул в кристаллической решетке. В действительности совместные кристаллы по структуре более сходны с сольватами гидратами, поскольку оба содержат более одного компонента в кристаллической решетке взаимодействие между этими компонентами является неионным. С точки зрения физической химии совместные кристаллы можно рассматривать, как особый случай сольватов и гидратов, в которых второй компонент, компонент для образования совместного кристалла, является нелетучим. (см. также "Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals", Guidance for Industry, FDA, Revision 1, August 2016).

Разные твердофазные формы активного фармацевтического ингредиента (АПИ) часто обладают разными физическими и химическими характеристиками, такими как, но не

ограничиваясь только ими, скорость растворения, растворимость, химическая стабильность, физическая стабильность, гигроскопичность, температура плавления, морфология, сыпучесть, объемная плотность и прессуемость. Кроме обычных твердофазных форм API, таких как полиморфы, псевдополиморфы (гидраты и сольваты) и соли, фармацевтические совместные кристаллы характеризуются дополнительными возможностями необходимого изменения физико-химических характеристик APIs в соответствии с требованиями способа или клиническими требованиями. Например, их можно изменить для увеличения биодоступности и стабильности лекарственного продукта и для улучшения перерабатываемости APIs при изготовлении лекарственного продукта.

Склонность лекарственного вещества поглощать воду из окружающей среды может неблагоприятно повлиять на фармацевтические характеристики и качество лекарственного продукта. Поглощение воды, например, может привести к химическому разложению (например, путем гидролиза), вызвать изменения физической формы (например, путем образования гидрата), привести к изменениям характеристик растворения и повлиять на характеристики порошка, такие как сыпучесть, способность к уплотнению, таблетирование и характеристики прессования и т. п.

Кроме того, внезапное появление или исчезновение метастабильного полиморфа может привести к затруднениям в протекании процесса. Аналогичным образом, если в дозированной форме происходят твердофазные превращения, это приводит к значительным фармацевтическим последствиям.

Таким образом, необходимо получить твердофазную форму N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, которая обладает физико-химическими характеристиками, обеспечивающими надежное получение безопасного и эффективного лекарственного продукта, содержащего N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид. Задачей настоящего изобретения также является получение соли с фумаровой кислотой или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении одна или большее количество указанных выше задач решена путем получения кристаллической формы N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, которая ниже в настоящем изобретении также называется, как "форма А". "Форма А" N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемая в настоящем изобретении, обладает физико-химическими характеристиками, благоприятными для лекарственного вещества, предназначенного для применения в пероральной твердой дозированной форме. Указанные характеристики включают химическую стабильность, физическую стабильность, гигроскопичность, растворимость, растворение, морфологию, кристалличность, сыпучесть,

уплотняемость и смачиваемость.

В частности, кристаллическая форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемая в настоящем изобретении, сохраняет свою кристаллическую структуру даже при сильном стрессовом воздействии, обусловленном нагреванием и/или влажностью, или при диспергировании в течение продолжительного времени в разных растворителях. Использование термодинамически стабильной формы соединения является весьма полезным, поскольку при использовании стабильной формы можно исключить полиморфные превращения, которые могут происходить во время приготовления и хранения лекарственного вещества. Это обеспечивает надежную биодоступность и поэтому постоянную эффективность лекарственного продукта.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическому совместному кристаллу N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, в частности, настоящее изобретение относится к фармацевтическому совместному кристаллу N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой.

Аббревиатуры

PXRD	порошковая рентгенограмма
DSC	дифференциальная сканирующая калориметрия
TGA	термогравиметрический анализ
NMR	ядерный магнитный резонанс
RT	комнатная температура
RH	относительная влажность
API	активный фармацевтический ингредиент

Определения

Термины "N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, форма А" или "форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид" при использовании в настоящем изобретении означают кристаллическую форму N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид. Форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид можно охарактеризовать, как обладающую порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(5,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(13,2 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Термины "N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, форма НА" или "форма НА N-(5-(5-

((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид" при использовании в настоящем изобретении означают кристаллическую форму N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид. Форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид можно охарактеризовать, как обладающую порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(6,7 \pm 0,2)^\circ$ и $(18,0 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Термины "N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, форма НВ" или "форма НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид" при использовании в настоящем изобретении означают кристаллическую форму N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид. Форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид можно охарактеризовать, как обладающую порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(6,7 \pm 0,2)^\circ$ и $(18,0 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Термин "совместный кристалл" при использовании в настоящем изобретении означает кристаллические материалы, состоящие из двух или большего количества разных молекулярных и/или ионных соединений в одной кристаллической решетке, которые связаны неионными и нековалентными связями, где по меньшей мере два из отдельных молекулярных и/или ионных соединений являются твердыми при комнатной температуре.

Термины "N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, совместный кристалл с фумаровой кислотой" или "совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой" или "N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид совместный кристалл с фумаровой кислотой", использующиеся в настоящем изобретении взаимозаменяемым образом, означают кристаллическое соединение, содержащее N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в качестве активного фармацевтического ингредиента и фумаровую кислоту в качестве компонента для образования совместного кристалла в одной кристаллической решетке, где взаимодействие между N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидом и фумаровой кислотой обладает неионной и нековалентной природой.

Термин "форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-

метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид" при использовании в настоящем изобретении означает кристаллическую форму N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид. Форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид можно охарактеризовать, как обладающую порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(13,2 \pm 0,2)^\circ$ и $(19,7 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

При использовании в настоящем изобретении термин "комнатная температура" означает температуру в диапазоне от 20 до 30°C.

При использовании в настоящем изобретении термин "измерен при температуре в диапазоне от 20 до 30°C" означает измерение при стандартных условиях. Обычно стандартные условия означают температуру в диапазоне от 20 до 30°C, т. е. комнатную температуру. Стандартные условия могут означать температуру, равную примерно 22°C. Обычно стандартные условия дополнительно могут означать измерение при относительной влажности, составляющей 20-50%.

Термин "отражение" применительно к порошковой рентгенографии при использовании в настоящем изобретении означает пики на рентгенограмме, которые образованы при некоторых дифракционных углах (брэгговские углы) путем усиливающей интерференции рентгеновского излучения, рассеянного параллельными плоскостями атомов в твердом материале, которые распределены упорядоченным и повторяющимся образом в дальнем позиционном порядке. Такой твердый материал классифицируется, как кристаллический материал, а аморфный материал определяется, как твердый материал, в котором отсутствует дальний порядок и имеется только ближний порядок, что приводит к широкому рассеянию. По данным литературы дальний порядок, например, простирается примерно на 100-1000 атомов, а ближний порядок простирается лишь на несколько атомов (см. "Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials" by Vitalij K. Pecharsky and Peter Y. Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003, page 3).

Термин "в основном такая же" применительно к порошковой рентгенографии означает, что следует учитывать изменения в положениях отражений и в относительных интенсивностях отражений. Например, типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, предпочтительно в диапазоне $\pm 0,1^\circ$ 2-тета. Таким образом, при стандартных условиях для большинства дифрактометров отражение, которое обычно находится, например, при $3,6^\circ$ 2-тета, может находиться в диапазоне от $3,4^\circ$ до $3,8^\circ$ 2-тета, предпочтительно от $3,5^\circ$ до $3,7^\circ$ 2-тета. Кроме того, специалист в данной области техники должен понимать, что относительные интенсивности отражений различаются для разных приборов, а также меняются в зависимости от степени кристалличности, предпочтительной ориентации, приготовления образца и других факторов, известных специалистам в данной области техники, и их следует считать только качественно мерой.

Термины "твердая форма" или "твердофазная форма" при использовании в

настоящем изобретении означает любую кристаллическую и/или аморфную фазу соединения. Кристаллические фазы включают безводные/несольватированные формы соединения и их полиморфов, гидраты и сольваты соединения и их полиморфов, соли и совместные кристаллы соединения и любые их смеси.

При использовании в настоящем изобретении термин "аморфная" означает твердую форму соединения, которая не является кристаллической. Аморфное соединение не обладает дальним порядком и не приводит к определенной картине дифракции рентгеновского излучения с отражениями.

При использовании в настоящем изобретении термин "полиморф" означает кристаллические формы, обладающие одинаковым химическим составом, но разным пространственным расположением молекул, атомов и/или ионов, образующих кристалл.

Термины "безводный" или "ангидрат" при использовании в настоящем изобретении означает кристаллическое твердое вещество, в котором вода не объединяется со структурой или не включается в структуру кристалла. Безводные формы все же могут содержать остаточную воду, которая не является частью структуры кристалла, но может быть абсорбирована на поверхности или абсорбирована в разупорядоченных областях кристалла. Обычно безводная форма содержит не более 2,0 мас.%, предпочтительно не более 1,0 мас.% воды в пересчете на массу кристаллической формы. Содержание воды можно определить с помощью кулонометрии по Карлу Фишеру и/или с помощью термогравиметрического анализа (TGA), например, путем определения потери массы в диапазоне от 25 до 180°C, 190°C или 200°C при скорости нагревания, равной 10°C/мин.

Термин "гидрат" при использовании в настоящем изобретении означает кристаллическое твердое вещество, в котором вода объединяется со структурой или включается в структуру кристалла например, является частью структуры кристалла или захвачена кристаллом (включения воды). Таким образом, вода может содержаться в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Если вода содержится в стехиометрическом количестве, гидрат можно назвать путем добавления греческих числовых префиксов. Например, гидрат можно назвать полугидратом или моногидратом в зависимости от стехиометрии вода/соединение. Содержание воды можно определить с помощью кулонометрии по Карлу Фишеру.

Термины "дегидратирование" или "дегидратация" при использовании в настоящем изобретении означает по меньшей мере частичное удаление воды из структуры кристалла молекулы-хозяина.

Термин "сольват" при использовании в настоящем изобретении означает кристаллическое твердое вещество, в котором один или большее количество органических растворителей объединяется (объединяются) со структурой или включается в структуру кристалла например, является/являются частью структуры кристалла или захвачены кристаллом (включения воды). Таким образом, один или большее количество органических растворителей может содержаться в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Если один или большее количество органических растворителей

содержится/содержатся в стехиометрическом количестве (количествах), сольват можно назвать путем добавления греческих числовых префиксов. Например, сольват можно назвать полусольватом или моносольватом в зависимости от стехиометрии растворитель (растворители)/соединение. Содержание растворителя можно определить, например, с помощью GC, NMR, SXRD и/или TGA/MS.

Термин "несольватированный" при использовании в настоящем изобретении при указании на кристаллическое твердое тело показывает, что органический растворитель не объединяется со структурой или не включается в структуру кристалла. Несольватированные формы все же могут содержать остаточные органические растворители, которые не являются частью структуры кристалла, но могут быть абсорбированы на поверхности или абсорбированы в разупряоченных областях кристалла. Обычно несольватированная форма содержит не более 2,0 мас.%, предпочтительно не более 1,0 мас.% и наиболее предпочтительно не более 0,5 мас.% органических растворителей в пересчете на массу кристаллической формы. Содержание органического растворителя можно определить с помощью термогравиметрического анализа (TGA), например, путем определения потери массы в диапазоне от 25 до 180°C, 190°C или 200°C при скорости нагревания, равной 10°C/мин, или с помощью 1H-NMR.

Термин "изоструктурный сольват" при использовании в настоящем изобретении означает сольваты, обладающие такой же пространственной группой лишь с небольшими отклонениями размеров элементарной ячейки и таким же типом молекулярной сетки молекулы-хозяина. Изоструктурные сольваты, как определено в настоящем изобретении, различаются по типу органического растворителя (растворителей), содержащегося в качестве молекулы (молекул)-гостя.

Термины "десольватирование" или "десольватация" при использовании в настоящем изобретении означает по меньшей мере частичное удаление органического растворителя из структуры кристалла молекулы-хозяина.

Форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида можно указать в настоящем изобретении, как отличающуюся порошковой рентгенограммой "которая приведена на" чертеже. Специалист в данной области техники понимает, что факторы, такие как изменения типа прибора, ответа и изменения ориентации образца, концентрации образца, чистоты образца, предыстории образца и приготовления образца, могут привести к изменениям, например, относящимся к точному отражению или положениям и интенсивностям пиков. Однако сопоставление графических данных, приведенных на чертежах в настоящем изобретении, с графическими данными, полученными для неизвестной физической формы, и подтверждение того, что два набора графических данных относятся к одной и той же кристаллической форме, входят в компетенцию специалиста в данной области техники.

Форму НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида можно указать в настоящем

изобретении, как отличающуюся порошковой рентгенограммой "которая приведена на" чертеже. Специалист в данной области техники понимает, что факторы, такие как изменения типа прибора, ответа и изменения ориентации образца, концентрации образца, чистоты образца, предыстории образца и приготовления образца, могут привести к изменениям, например, относящимся к точному отражению или положениям и интенсивностям пиков. Однако сопоставление графических данных, приведенных на чертежах в настоящем изобретении, с графическими данными, полученными для неизвестной физической формы, и подтверждение того, что два набора графических данных относятся к одной и той же кристаллической формы, входят в компетенцию специалиста в данной области техники.

Форму НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксоамида можно указать в настоящем изобретении, как отличающуюся порошковой рентгенограммой "которая приведена на" чертеже. Специалист в данной области техники понимает, что факторы, такие как изменения типа прибора, ответа и изменения ориентации образца, концентрации образца, чистоты образца, предыстории образца и приготовления образца, могут привести к изменениям, например, относящимся к точному отражению или положениям и интенсивностям пиков. Однако сопоставление графических данных, приведенных на чертежах в настоящем изобретении, с графическими данными, полученными для неизвестной физической формы, и подтверждение того, что два набора графических данных относятся к одной и той же кристаллической форме, входят в компетенцию специалиста в данной области техники.

Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксоамида с фумаровой кислотой можно указать в настоящем изобретении, как отличающийся порошковой рентгенограммой (PXRD) "которая приведена на" чертеже. Специалист в данной области техники понимает, что факторы, такие как изменения типа прибора, ответа и изменения ориентации образца, концентрации образца, чистоты образца, предыстории образца и приготовления образца, могут привести к изменениям, например, относящимся к точному отражению или положениям и интенсивностям пиков. Однако сопоставление графических данных, приведенных на чертежах в настоящем изобретении, с графическими данными, полученными для неизвестной физической формы, и подтверждение того, что два набора графических данных относятся к одной и той же кристаллической форме, входят в компетенцию специалиста в данной области техники.

При использовании в настоящем изобретении термин "маточный раствор" означает раствор, оставшийся после кристаллизации твердого вещества из указанного раствора.

"Заранее заданное количество" при использовании в настоящем изобретении для формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксоамида или совместного кристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, означает начальное количество формы А N-(5-(5-

((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместного кристалла, используемое для приготовления фармацевтической композиции, содержащей желательную дозу N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид.

При использовании в настоящем изобретении термин "эффективное количество" для формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемого в настоящем изобретении, включает количество формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместного кристалла, которое оказывает желательное лечебное и/или профилактическое воздействие.

При использовании в настоящем изобретении термин "примерно" означает статистически значимый диапазон значения. Такой диапазон по порядку величины может изменяться не более, чем на 10%, чаще не более, чем на 5%, еще чаще не более, чем на 1% и чаще всего не более, чем на 0,1% от указанного значения или диапазона. Иногда такой диапазон может отличаться не более, чем на экспериментальную погрешность, типичную для стандартных методик, используемых для измерения и/или определения указанного значения или диапазона.

При использовании в настоящем изобретении термин "в основном не содержит любую другую твердофазную форму" применительно к композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемую в настоящем изобретении, означает, что форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид содержит не более 20 мас.%, предпочтительно не более 10 мас.%, более предпочтительно не более 5 мас.%, 4 мас.%, 3 мас.%, 2 мас.% или 1 мас.% любой другой твердофазной формы N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, в частности, формы НА или формы НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в пересчете на массу композиции.

Термин "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель" при использовании в настоящем изобретении означает вещества, которые не обладают значительной фармакологической активностью при данной дозе и которые добавляют к фармацевтической композиции в дополнение к активному фармацевтическому ингредиенту. Инертные наполнители могут действовать, в частности, как растворитель, разбавитель, разделительный агент, разрыхляющий агент, изменяющий растворение агент, усилитель абсорбции, стабилизатор или вспомогательное средство при производстве. Инертные наполнители могут включать наполнители (разбавители), связующие, разрыхлители, смазывающие вещества и агенты, придающие скользкость.

Термины "наполнитель" или "разбавитель" при использовании в настоящем

изобретении означают вещества, которые используют для разбавления активного фармацевтического ингредиента перед доставкой. Разбавители и наполнители также могут служить в качестве стабилизаторов.

При использовании в настоящем изобретении термин "связующее" означает вещества, которые связывают друг с другом активный фармацевтический ингредиент и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель для обеспечения связанных и дискретных порций.

Термины "разрыхлитель" или "разрыхляющий агент" при использовании в настоящем изобретении означают вещества, которые после добавления к твердой фармацевтической композиции облегчают ее разрушение или распад после введения и обеспечивают возможно более эффективное высвобождение активного фармацевтического ингредиента для его быстрого растворения.

Термин "смазывающее вещество" при использовании в настоящем изобретении означает вещества, которые добавляют к порошкообразной смеси для предотвращения прилипания уплотненной порошкообразной смеси к оборудованию при таблетировании и капсулировании. Они способствуют отделению таблетки от матрицы и могут улучшить сыпучесть порошка.

Термин "агент, придающий скользкость" при использовании в настоящем изобретении означает вещества, которые используют при приготовлении таблеток и капсул для улучшения характеристик сыпучести при прессовании таблетки и предотвращения слеживания.

Термин "фотостабилизирующий агент" при использовании в настоящем изобретении означает вещества, которые предупреждают или уменьшают фоторазрушение или фоторазложение активного фармацевтического ингредиента при воздействии света. Другими словами, задачей фотостабилизирующего агента является предупреждение или уменьшение образования продуктов фоторазложения. Обычно фотостабилизирующий агент предупреждает или уменьшает фоторазложение светочувствительного активного фармацевтического ингредиента путем блокирования или уменьшения воздействия на молекулы света в длинноволновом диапазоне.

При использовании в настоящем изобретении термин "эффективное количество" применительно к фотостабилизирующему агенту включает количество фотостабилизирующего агента, которое достаточно для предупреждения или уменьшения фоторазложения активного фармацевтического ингредиента, такое, что при данных условиях освещения количество образовавшихся продуктов фоторазложения ограничено желательным максимальным значением.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1: иллюстрирует типичную порошковую рентгенограмму (PXRD) формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведен угол рассеяния в °2-тета, по оси y приведена интенсивность пучка рассеянного

рентгеновского излучения в виде количества зарегистрированных протонов.

Фиг. 2: иллюстрирует типичную полученную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) термограмму формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия (°C), по оси y приведена скорость теплового потока в ваттах на грамм (Вт/г) с направленными вверх эндотермическими пиками.

Фиг. 3: иллюстрирует типичную полученную с помощью термогравиметрического анализа (TGA) термограмму формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия (°C), по оси y приведена масса (потеря) образца в процентах по массе (мас.%).

Фиг. 4: иллюстрирует типичную порошковую рентгенограмму (PXRD) формы НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведен угол рассеяния в °2-тета, по оси y приведена интенсивность пучка рассеянного рентгеновского излучения в виде количества зарегистрированных протонов.

Фиг. 5: иллюстрирует типичную полученную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) термограмму формы НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия (°C), по оси y приведена скорость теплового потока в ваттах на грамм (Вт/г) с направленными вверх эндотермическими пиками.

Фиг. 6: иллюстрирует типичную полученную с помощью термогравиметрического анализа (TGA) термограмму формы НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия (°C), по оси y приведена масса (потеря) образца в процентах по массе (мас.%).

Фиг. 7: иллюстрирует типичную порошковую рентгенограмму (PXRD) формы НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведен угол рассеяния в °2-тета, по оси y приведена интенсивность пучка рассеянного рентгеновского излучения в виде количества зарегистрированных протонов.

Фиг. 8: иллюстрирует типичную полученную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) термограмму формы НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия (°C), по оси y приведена скорость теплового потока в ваттах на грамм (Вт/г) с направленными вверх эндотермическими пиками.

Фиг. 9: иллюстрирует типичную полученную с помощью термогравиметрического

анализа (TGA) термограмму формы НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемой в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия (°C), по оси y приведена масса (потеря) образца в процентах по массе (мас.%).

Фиг. 10: иллюстрирует типичную порошковую рентгенограмму (PXRD) совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, предлагаемого в настоящем изобретении. По оси x приведен угол рассеяния в °2-тета, по оси y приведена интенсивность пучка рассеянного рентгеновского излучения в виде количества зарегистрированных протонов.

Фиг. 11: иллюстрирует типичную полученную с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) термограмму совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, предлагаемого в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия (°C), по оси y приведена скорость теплового потока в ваттах на грамм (Вт/г).

Фиг. 12: иллюстрирует типичную полученную с помощью термогравиметрического анализа (TGA) термограмму совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, предлагаемого в настоящем изобретении. По оси x приведена температура в градусах Цельсия (°C), по оси y приведена масса (потеря) образца в процентах по массе (мас.%).

Фиг. 13: иллюстрирует ЯМР спектр N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида формы А, полученный в d6-ДМСО.

Фиг. 14: иллюстрирует ЯМР спектр совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Кристаллическая форма

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида в качестве активного фармацевтического ингредиента, в частности, к кристаллической форме А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида и двум гидратным формам N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида; форме НА и форме НВ.

Форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемая в настоящем изобретении, физически стабильна по отношению к тепловому стрессу, например, не

обнаруживаются тепловые переходы в эксперименте DSC до начала плавления примерно при 175°C (фиг. 2). Кроме того, эксперимент TGA, проведенный с формой А, предлагаемой в настоящем изобретении, не обнаружил значительной потери массы до плавления (фиг. 3), что указывает на наличие безводной и несольватированной твердофазной формы. Кроме того, форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемая в настоящем изобретении, обнаруживает благоприятные характеристики растворения, хорошую химическую стабильность, например, по отношению к фоторазложению и отличается превосходными характеристиками порошка, такими как хорошая сыпучесть, высокая объемная плотность и хорошая прессуемость. В итоге эти благоприятные характеристики позволяют получить прочный препарат и обеспечивают надежный профиль безопасности и эффективности лекарственного продукта, содержащего форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемую в настоящем изобретении, в течение всего срока хранения продукта.

Форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемую в настоящем изобретении, можно охарактеризовать с помощью аналитических методик, хорошо известных в фармацевтической промышленности для характеристики кристаллических твердых веществ. Такие методики включают, но не ограничиваются только ими, порошковую рентгенографию и рентгенографию монокристалла, Фурье-спектроскопию и спектроскопию комбинационного рассеяния, DSC, TGA и GMS. Форму НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемую в настоящем изобретении, можно охарактеризовать с помощью одной из указанных выше аналитических методик или с помощью объединения двух или большего количества из них.

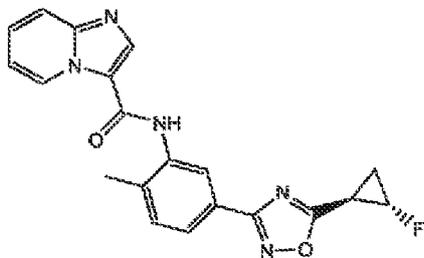
Форма НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида и форма НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемая в настоящем изобретении, характеризуется множеством термических переходов при тепловом стрессе. Например, в эксперименте DSC для формы НА обнаруживается плавление примерно при 87°C, плавление примерно при 125°C с последующей перекристаллизацией, плавление примерно при 165°C с последующей перекристаллизацией и повторное плавление с конечной температурой плавления, равной примерно 175°C. Аналогичным образом, в эксперименте DSC для формы НВ обнаруживается плавление примерно при 110°C с последующей перекристаллизацией, плавление примерно при 125°C с последующей перекристаллизацией, плавление примерно при 165°C с последующей перекристаллизацией и повторное плавление с конечной температурой плавления, равной примерно 175°C. Кроме того, в эксперименте TGA, проведенном для формы НА, предлагаемой в настоящем изобретении, обнаруживается

составляющая примерно 5 мас.% потеря массы до плавления и для формы НВ обнаруживается составляющая примерно 4,5 мас.% потеря массы до плавления.

Форму НА и форму НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемую в настоящем изобретении, можно охарактеризовать с помощью аналитических методик, хорошо известных в фармацевтической промышленности для характеристики кристаллических твердых веществ. Такие методики включают, но не ограничиваются только ими, порошковую рентгенографию и рентгенографию монокристалла, Фурье-спектроскопию и спектроскопию комбинационного рассеяния, DSC, TGA и GMS. Кристаллические формы НА и НВ, предлагаемые в настоящем изобретении, можно охарактеризовать с помощью одной из указанных выше аналитических методик или с помощью объединения двух или большего количества из них.

Кристаллические формы, предлагаемые в настоящем изобретении, можно охарактеризовать с помощью любого из следующих вариантов осуществления или с помощью объединения двух или большего количества следующих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 1: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, в настоящем изобретении называемая, как "форма А", где N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид можно описать химической структурой, представленной формулой А:



формула А.

Вариант осуществления 2: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, в настоящем изобретении называемая, как "форма НА".

Вариант осуществления 3: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, в настоящем изобретении называемая, как "форма НВ".

Вариант осуществления 4: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

$(5,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,1 \pm 0,2)^\circ$; или

$(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(17,4\pm 0,2)^\circ$, $(17,6\pm 0,2)^\circ$, $(22,1\pm 0,2)^\circ$ и $(24,5\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$, $(17,1\pm 0,2)^\circ$, $(17,4\pm 0,2)^\circ$, $(17,6\pm 0,2)^\circ$, $(22,1\pm 0,2)^\circ$
 $(22,8\pm 0,2)^\circ$ и $(24,5\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$ и $(9,8\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$ и $(10,1\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$ и $(11,4\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$ и $(13,2\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$ и $(15,2\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$ и
 $(17,1\pm 0,2)^\circ$ или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$,
 $(17,1\pm 0,2)^\circ$ и $(17,4\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$,
 $(17,1\pm 0,2)^\circ$, $(17,4\pm 0,2)^\circ$ и $(17,6\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$,
 $(17,1\pm 0,2)^\circ$, $(17,4\pm 0,2)^\circ$, $(17,6\pm 0,2)^\circ$ и $(18,5\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$,
 $(17,1\pm 0,2)^\circ$, $(17,4\pm 0,2)^\circ$, $(17,6\pm 0,2)^\circ$, $(18,5\pm 0,2)^\circ$ и $(19,7\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$,
 $(17,1\pm 0,2)^\circ$, $(17,4\pm 0,2)^\circ$, $(17,6\pm 0,2)^\circ$, $(18,5\pm 0,2)^\circ$, $(19,7\pm 0,2)^\circ$ и $(20,3\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$,
 $(17,1\pm 0,2)^\circ$, $(17,4\pm 0,2)^\circ$, $(17,6\pm 0,2)^\circ$, $(18,5\pm 0,2)^\circ$, $(19,7\pm 0,2)^\circ$, $(20,3\pm 0,2)^\circ$ и $(22,1\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$,
 $(17,1\pm 0,2)^\circ$, $(17,4\pm 0,2)^\circ$, $(17,6\pm 0,2)^\circ$, $(18,5\pm 0,2)^\circ$, $(19,7\pm 0,2)^\circ$, $(20,3\pm 0,2)^\circ$, $(22,1\pm 0,2)^\circ$ и
 $(22,8\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$,
 $(17,1\pm 0,2)^\circ$, $(17,4\pm 0,2)^\circ$, $(17,6\pm 0,2)^\circ$, $(18,5\pm 0,2)^\circ$, $(19,7\pm 0,2)^\circ$, $(20,3\pm 0,2)^\circ$, $(22,1\pm 0,2)^\circ$,
 $(22,8\pm 0,2)^\circ$ и $(24,5\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$,
 $(17,1\pm 0,2)^\circ$, $(17,4\pm 0,2)^\circ$, $(17,6\pm 0,2)^\circ$, $(18,5\pm 0,2)^\circ$, $(19,7\pm 0,2)^\circ$, $(20,3\pm 0,2)^\circ$, $(22,1\pm 0,2)^\circ$,
 $(22,8\pm 0,2)^\circ$, $(24,5\pm 0,2)^\circ$ и $(25,9\pm 0,2)^\circ$; или
 $(5,0\pm 0,2)^\circ$, $(8,8\pm 0,2)^\circ$, $(9,8\pm 0,2)^\circ$, $(10,1\pm 0,2)^\circ$, $(11,4\pm 0,2)^\circ$, $(13,2\pm 0,2)^\circ$, $(15,2\pm 0,2)^\circ$,
 $(17,1\pm 0,2)^\circ$, $(17,4\pm 0,2)^\circ$, $(17,6\pm 0,2)^\circ$, $(18,5\pm 0,2)^\circ$, $(19,7\pm 0,2)^\circ$, $(20,3\pm 0,2)^\circ$, $(22,1\pm 0,2)^\circ$,
 $(22,8\pm 0,2)^\circ$, $(24,5\pm 0,2)^\circ$, $(25,9\pm 0,2)^\circ$ и $(26,7\pm 0,2)^\circ$,

при измерении при RT с использованием излучения Си-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 5: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(5,0\pm 0,2)^\circ$ и $(22,1\pm 0,2)^\circ$, при измерении

при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 6: Кристаллическая форма по варианту осуществления 5, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(8,8 \pm 0,2)^\circ$, $(17,4 \pm 0,2)^\circ$, $(17,6 \pm 0,2)^\circ$, и $(24,5 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 7: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксиамида, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

$(5,0 \pm 0,1)^\circ$ и $(22,1 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,6 \pm 0,1)^\circ$, $(22,1 \pm 0,1)^\circ$ и $(24,5 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$, $(17,1 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,6 \pm 0,1)^\circ$, $(22,1 \pm 0,1)^\circ$, $(22,8 \pm 0,1)^\circ$ и $(24,5 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$ и $(9,8 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$ и $(10,1 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$ и $(11,4 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$ и $(13,2 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$ и $(15,2 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$ и $(17,1 \pm 0,1)^\circ$ или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$, $(17,1 \pm 0,1)^\circ$ и $(17,4 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$, $(17,1 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$ и $(17,6 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$, $(17,1 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,6 \pm 0,1)^\circ$ и $(18,5 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$, $(17,1 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,6 \pm 0,1)^\circ$, $(18,5 \pm 0,1)^\circ$ и $(19,7 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$, $(17,1 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,6 \pm 0,1)^\circ$, $(18,5 \pm 0,1)^\circ$, $(19,7 \pm 0,1)^\circ$ и $(20,3 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$, $(17,1 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,6 \pm 0,1)^\circ$, $(18,5 \pm 0,1)^\circ$, $(19,7 \pm 0,1)^\circ$, $(20,3 \pm 0,1)^\circ$ и $(22,1 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$, $(17,1 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,6 \pm 0,1)^\circ$, $(18,5 \pm 0,1)^\circ$, $(19,7 \pm 0,1)^\circ$, $(20,3 \pm 0,1)^\circ$, $(22,1 \pm 0,1)^\circ$ и $(22,8 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$

$0,1^\circ$, $(17,1 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,6 \pm 0,1)^\circ$, $(18,5 \pm 0,1)^\circ$, $(19,7 \pm 0,1)^\circ$, $(20,3 \pm 0,1)^\circ$, $(22,1 \pm 0,1)^\circ$, $(22,8 \pm 0,1)^\circ$ и $(24,5 \pm 0,1)^\circ$; или

$(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$, $(17,1 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,6 \pm 0,1)^\circ$, $(18,5 \pm 0,1)^\circ$, $(19,7 \pm 0,1)^\circ$, $(20,3 \pm 0,1)^\circ$, $(22,1 \pm 0,1)^\circ$, $(22,8 \pm 0,1)^\circ$, $(24,5 \pm 0,1)^\circ$ и $(25,9 \pm 0,1)^\circ$; или

$(5,0 \pm 0,1)^\circ$, $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(9,8 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(11,4 \pm 0,1)^\circ$, $(13,2 \pm 0,1)^\circ$, $(15,2 \pm 0,1)^\circ$, $(17,1 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,6 \pm 0,1)^\circ$, $(18,5 \pm 0,1)^\circ$, $(19,7 \pm 0,1)^\circ$, $(20,3 \pm 0,1)^\circ$, $(22,1 \pm 0,1)^\circ$, $(22,8 \pm 0,1)^\circ$, $(24,5 \pm 0,1)^\circ$, $(25,9 \pm 0,1)^\circ$ и $(26,7 \pm 0,1)^\circ$,

при измерении при RT с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 8: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(5,0 \pm 0,1)^\circ$ и $(22,1 \pm 0,1)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 9: Кристаллическая форма по варианту осуществления 8, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(8,8 \pm 0,1)^\circ$, $(17,4 \pm 0,1)^\circ$, $(17,6 \pm 0,1)^\circ$ и $(24,5 \pm 0,1)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 10: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, в основном такой же, как приведенная на фиг. 1 в настоящем изобретении, при измерении при комнатной температуре с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 11: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что кристаллическая форма является безводной.

Вариант осуществления 12: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что кристаллическая форма является несольватированной.

Вариант осуществления 13: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотермический пик с началом при температуре, равной $(175,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, при измерении со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 14: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотермический пик с максимумом при температуре, равной $(175,2 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, при измерении со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 15: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую 0,01 мас.% или менее, предпочтительно составляющую 0,007 мас.% или менее в пересчете на массу кристаллической формы, при нагревании от комнатной температуры до 180°C со скоростью, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 16: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую не более 0,01 мас.% в пересчете на массу кристаллической формы, при нагревании от 30°C до 180°C со скоростью, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 17: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

$(8,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(32,6 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(10,1 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$ и $(10,7 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(10,7 \pm 0,2)^\circ$ и $(12,8 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(10,7 \pm 0,2)^\circ$, $(12,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(13,6 \pm 0,2)^\circ$;
 $(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(10,7 \pm 0,2)^\circ$, $(12,8 \pm 0,2)^\circ$, $(13,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(16,3 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(10,7 \pm 0,2)^\circ$, $(12,8 \pm 0,2)^\circ$, $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,3 \pm 0,2)^\circ$ и $(16,8 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(10,7 \pm 0,2)^\circ$, $(12,8 \pm 0,2)^\circ$, $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,3 \pm 0,2)^\circ$, $(16,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(18,4 \pm 0,2)^\circ$;
 $(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(10,7 \pm 0,2)^\circ$, $(12,8 \pm 0,2)^\circ$, $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,3 \pm 0,2)^\circ$, $(16,8 \pm 0,2)^\circ$, $(18,4 \pm 0,2)^\circ$ и $(19,3 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(10,7 \pm 0,2)^\circ$, $(12,8 \pm 0,2)^\circ$, $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,3 \pm 0,2)^\circ$, $(16,8 \pm 0,2)^\circ$, $(18,4 \pm 0,2)^\circ$, $(19,3 \pm 0,2)^\circ$ и $(19,9 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(10,7 \pm 0,2)^\circ$, $(12,8 \pm 0,2)^\circ$, $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,3 \pm 0,2)^\circ$, $(16,8 \pm 0,2)^\circ$, $(18,4 \pm 0,2)^\circ$, $(19,3 \pm 0,2)^\circ$, $(19,9 \pm 0,2)^\circ$ и $(21,6 \pm 0,2)^\circ$; или

$(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(10,7 \pm 0,2)^\circ$, $(12,8 \pm 0,2)^\circ$, $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,3 \pm 0,2)^\circ$, $(16,8 \pm 0,2)^\circ$, $(18,4 \pm 0,2)^\circ$, $(19,3 \pm 0,2)^\circ$, $(19,9 \pm 0,2)^\circ$, $(21,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(25,9 \pm 0,2)^\circ$; или

$(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(10,7 \pm 0,2)^\circ$, $(12,8 \pm 0,2)^\circ$, $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,3 \pm 0,2)^\circ$, $(16,8 \pm 0,2)^\circ$, $(18,4 \pm 0,2)^\circ$, $(19,3 \pm 0,2)^\circ$, $(19,9 \pm 0,2)^\circ$, $(21,6 \pm 0,2)^\circ$, $(25,9 \pm 0,2)^\circ$ и $(26,9 \pm 0,2)^\circ$; или

$(6,4 \pm 0,2)^\circ$, $(8,0 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(10,7 \pm 0,2)^\circ$, $(12,8 \pm 0,2)^\circ$, $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,3 \pm 0,2)^\circ$, $(16,8 \pm 0,2)^\circ$, $(18,4 \pm 0,2)^\circ$, $(19,3 \pm 0,2)^\circ$, $(19,9 \pm 0,2)^\circ$, $(21,6 \pm 0,2)^\circ$, $(25,9 \pm 0,2)^\circ$, $(26,9 \pm 0,2)^\circ$ и $(32,6 \pm 0,2)^\circ$,

при измерении при RT с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 18: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(8,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(32,6 \pm 0,2)^\circ$; при измерении при RT с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 19: Кристаллическая форма по варианту осуществления 18, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(12,8 \pm 0,2)^\circ$, $(21,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(25,9 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 20: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

$(8,0 \pm 0,1)^\circ$ и $(32,6 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$ и $(10,1 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$ и $(10,7 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$ и $(12,8 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(12,8 \pm 0,1)^\circ$ и $(13,6 \pm 0,1)^\circ$;

$(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(12,8 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$ и $(16,3 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(12,8 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,3 \pm 0,1)^\circ$ и $(16,8 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(12,8 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,3 \pm 0,1)^\circ$, $(16,8 \pm 0,1)^\circ$ и $(18,4 \pm 0,1)^\circ$;

$(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(12,8 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,3 \pm 0,1)^\circ$, $(16,8 \pm 0,1)^\circ$, $(18,4 \pm 0,1)^\circ$ и $(19,3 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(12,8 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,3 \pm 0,1)^\circ$, $(16,8 \pm 0,1)^\circ$, $(18,4 \pm 0,1)^\circ$, $(19,3 \pm 0,1)^\circ$ и $(19,9 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(12,8 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,3 \pm$

$0,1^\circ$, $(16,8 \pm 0,1)^\circ$, $(18,4 \pm 0,1)^\circ$, $(19,3 \pm 0,1)^\circ$, $(19,9 \pm 0,1)^\circ$ и $(21,6 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(12,8 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,3 \pm 0,1)^\circ$, $(16,8 \pm 0,1)^\circ$, $(18,4 \pm 0,1)^\circ$, $(19,3 \pm 0,1)^\circ$, $(19,9 \pm 0,1)^\circ$, $(21,6 \pm 0,1)^\circ$ и $(25,9 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(12,8 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,3 \pm 0,1)^\circ$, $(16,8 \pm 0,1)^\circ$, $(18,4 \pm 0,1)^\circ$, $(19,3 \pm 0,1)^\circ$, $(19,9 \pm 0,1)^\circ$, $(21,6 \pm 0,1)^\circ$, $(25,9 \pm 0,1)^\circ$ и $(26,9 \pm 0,1)^\circ$; или
 $(6,4 \pm 0,1)^\circ$, $(8,0 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(12,8 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,3 \pm 0,1)^\circ$, $(16,8 \pm 0,1)^\circ$, $(18,4 \pm 0,1)^\circ$, $(19,3 \pm 0,1)^\circ$, $(19,9 \pm 0,1)^\circ$, $(21,6 \pm 0,1)^\circ$, $(25,9 \pm 0,1)^\circ$, $(26,9 \pm 0,1)^\circ$ и $(32,6 \pm 0,1)^\circ$,

при измерении при RT с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 21: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(8,0 \pm 0,1)^\circ$ и $(32,6 \pm 0,1)^\circ$; при измерении при RT с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 22: Кристаллическая форма по варианту осуществления 21, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(12,8 \pm 0,1)^\circ$, $(21,6 \pm 0,1)^\circ$ и $(25,9 \pm 0,1)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 23: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, в основном такой же, как приведенная на фиг. 4 в настоящем изобретении, при измерении при комнатной температуре с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 24: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, в основном такой же, как приведенная на фиг. 5, при исследовании посредством DSC со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 25: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, в основном такой же, как приведенная на фиг. 6, при нагревании от комнатной температуры до 112°C со скоростью, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 26: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью

термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую 5,5 мас.% или менее, предпочтительно составляющую 5,3 мас.% или менее в пересчете на массу кристаллической формы, при нагревании от комнатной температуры до 112°C со скоростью, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 27: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую 5,5 мас.% или менее, предпочтительно составляющую 5,3 мас.% или менее в пересчете на массу кристаллической формы при нагревании от 30°C до 112°C со скоростью, равной 10 К /мин.

Вариант осуществления 28: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

(23,8 ± 0,2)° и (29,7 ± 0,2)°; или
 (23,5 ± 0,2)°, (23,8 ± 0,2)° и (28,7 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)° и (10,7 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)° и (11,2 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)°, (11,2 ± 0,2)° и (13,6 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)°, (11,2 ± 0,2)°, (13,6 ± 0,2)° и (16,5 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)°, (11,2 ± 0,2)°, (13,6 ± 0,2)°, (16,5 ± 0,2)° и (18,0 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)°, (11,2 ± 0,2)°, (13,6 ± 0,2)°, (16,5 ± 0,2)°, (18,0 ± 0,2)° и (19,1 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)°, (11,2 ± 0,2)°, (13,6 ± 0,2)°, (16,5 ± 0,2)°, (18,0 ± 0,2)° и (20,2 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)°, (11,2 ± 0,2)°, (13,6 ± 0,2)°, (16,5 ± 0,2)°, (18,0 ± 0,2)° и (23,5 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)°, (11,2 ± 0,2)°, (13,6 ± 0,2)°, (16,5 ± 0,2)°, (18,0 ± 0,2)° и (23,8 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)°, (11,2 ± 0,2)°, (13,6 ± 0,2)°, (16,5 ± 0,2)°, (18,0 ± 0,2)° и (25,0 ± 0,2)°;
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)°, (11,2 ± 0,2)°, (13,6 ± 0,2)°, (16,5 ± 0,2)°, (18,0 ± 0,2)° и (26,4 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)°, (11,2 ± 0,2)°, (13,6 ± 0,2)°, (16,5 ± 0,2)°, (18,0 ± 0,2)° и (28,7 ± 0,2)°; или
 (6,7 ± 0,2)°, (10,1 ± 0,2)°, (10,7 ± 0,2)°, (11,2 ± 0,2)°, (13,6 ± 0,2)°, (16,5 ± 0,2)°, (18,0 ± 0,2)°, (19,1 ± 0,2)°, (20,2 ± 0,2)°, (23,5 ± 0,2)°, (23,8 ± 0,2)°, (25,0 ± 0,2)°, (26,4 ± 0,2)°, (28,7 ± 0,2)°

$0,2^\circ$ и $(29,7 \pm 0,2)^\circ$,

при измерении при РТ с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 29: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(23,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(29,7 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при РТ с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 30: Кристаллическая форма по варианту осуществления 18, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(23,5 \pm 0,2)^\circ$, $(23,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(28,7 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 31: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, форма НВ, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

$(23,8 \pm 0,1)^\circ$ и $(29,7 \pm 0,1)^\circ$; или

$(23,5 \pm 0,1)^\circ$, $(23,8 \pm 0,1)^\circ$ и $(28,7 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$ и $(10,7 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$ и $(11,2 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(11,2 \pm 0,1)^\circ$ и $(13,6 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(11,2 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$ и $(16,5 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(11,2 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,5 \pm 0,1)^\circ$ и $(18,0 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(11,2 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,5 \pm 0,1)^\circ$, $(18,0 \pm 0,1)^\circ$ и $(19,1 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(11,2 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,5 \pm 0,1)^\circ$, $(18,0 \pm 0,1)^\circ$, $(19,1 \pm 0,1)^\circ$ и $(20,1 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(11,2 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,5 \pm 0,1)^\circ$, $(18,0 \pm 0,1)^\circ$, $(19,1 \pm 0,1)^\circ$, $(20,1 \pm 0,1)^\circ$ и $(23,5 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(11,2 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,5 \pm 0,1)^\circ$, $(18,0 \pm 0,1)^\circ$, $(19,1 \pm 0,1)^\circ$, $(20,1 \pm 0,1)^\circ$, $(23,5 \pm 0,1)^\circ$ и $(23,8 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(11,2 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,5 \pm 0,1)^\circ$, $(18,0 \pm 0,1)^\circ$, $(19,1 \pm 0,1)^\circ$, $(20,1 \pm 0,1)^\circ$, $(23,5 \pm 0,1)^\circ$, $(23,8 \pm 0,1)^\circ$ и $(25,0 \pm 0,1)^\circ$;

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(11,2 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,5 \pm 0,1)^\circ$, $(18,0 \pm 0,1)^\circ$, $(19,1 \pm 0,1)^\circ$, $(20,1 \pm 0,1)^\circ$, $(23,5 \pm 0,1)^\circ$, $(23,8 \pm 0,1)^\circ$, $(25,0 \pm 0,1)^\circ$ и $(26,4 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(11,2 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,5 \pm 0,1)^\circ$, $(18,0 \pm 0,1)^\circ$, $(19,1 \pm 0,1)^\circ$, $(20,1 \pm 0,1)^\circ$, $(23,5 \pm 0,1)^\circ$, $(23,8 \pm 0,1)^\circ$, $(25,0 \pm 0,1)^\circ$, $(26,4 \pm 0,1)^\circ$ и $(28,7 \pm 0,1)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,1)^\circ$, $(10,1 \pm 0,1)^\circ$, $(10,7 \pm 0,1)^\circ$, $(11,2 \pm 0,1)^\circ$, $(13,6 \pm 0,1)^\circ$, $(16,5 \pm 0,1)^\circ$, $(18,0 \pm 0,1)^\circ$, $(19,1 \pm 0,1)^\circ$, $(20,2 \pm 0,1)^\circ$, $(23,5 \pm 0,1)^\circ$, $(23,8 \pm 0,1)^\circ$, $(25,0 \pm 0,1)^\circ$, $(26,4 \pm 0,1)^\circ$, $(28,7 \pm 0,1)^\circ$ и $(29,7 \pm 0,1)^\circ$,

при измерении при RT с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 32: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(23,8 \pm 0,1)^\circ$ и $(29,7 \pm 0,1)^\circ$, при измерении при RT с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 33: Кристаллическая форма по варианту осуществления 18, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(23,5 \pm 0,1)^\circ$, $(23,8 \pm 0,1)^\circ$ и $(28,7 \pm 0,1)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 34: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, в основном такой же, как приведенная на фиг. 7 в настоящем изобретении, при измерении при комнатной температуре с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 35: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, в основном такой же, как приведенная на фиг. 8, при исследовании посредством DSC со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 36: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, в основном такой же, как приведенная на фиг. 9, при нагревании от комнатной температуры до 100°C со скоростью, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 37: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую 5,0 мас.% или менее, предпочтительно составляющую 4,5 мас.% или менее в пересчете на массу кристаллической формы, при нагревании от комнатной температуры до 100°C со скоростью, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 38: Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую 5,0 мас.% или менее, предпочтительно составляющую 4,5 мас.% или менее в пересчете на массу кристаллической формы при нагревании от 30°C до 100°C со скоростью, равной 10 К/мин.

Методики термического анализа, такие как DSC и TGA, показали, что форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемая в настоящем изобретении, термически высоко стабильна, например, не подвергается фазовым превращения или разложению до плавления примерно при 175°C.

Это отличается от данных для формы НА и формы НВ свободной формы N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, для которых в экспериментах DSC обнаруживаются тепловые переходы, такие как дегидратация/десольватация и перекристаллизация, что указывает на потери растворителя/воды и фазовые переходы. Следует отметить, что форма А и форма В N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в экспериментах DSC, видимо, по меньшей мере частично превращается в форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, на что указывает конечная эндотерма плавления с пиком при температуре примерно 175°C, что можно приписать плавлению формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид.

Следовательно, термическая стабильность формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении, превосходит стабильность гидратированных форм НА и НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид.

Совместный кристалл

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому совместному кристаллу, состоящему из N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в качестве активного фармацевтического ингредиента и фумаровой кислоты в качестве компонента для образования совместного кристалла.

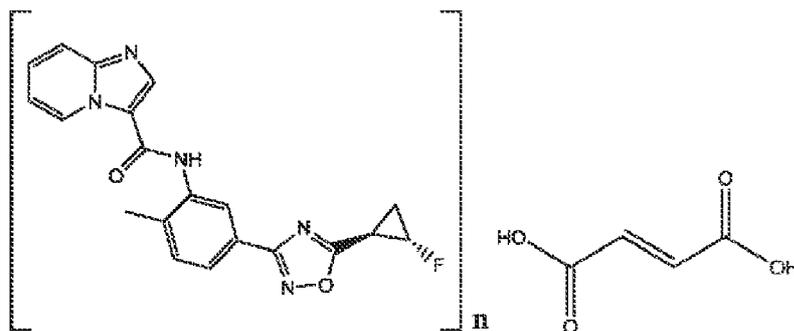
Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, физически стабилен по отношению к тепловому стрессу, например, не обнаруживаются тепловые переходы в эксперименте DSC до начала плавления примерно при 229°C. Кроме того, эксперимент TGA, проведенный для совместного кристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, не обнаружил значительной потери массы до плавления, что указывает на наличие безводной и

несольватированной твердофазной формы. Кроме того, совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, обнаруживает благоприятные характеристики растворения, хорошую химическую стабильность, например, по отношению к фоторазложению и отличается превосходными характеристиками порошка, такими как хорошая сыпучесть, высокая объемная плотность и хорошая прессуемость. В итоге эти благоприятные характеристики позволяют получить прочный препарат и обеспечивают надежный профиль безопасности и эффективности лекарственного продукта, содержащего совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, в течение всего срока хранения продукта.

Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, можно охарактеризовать с помощью аналитических методик, хорошо известных в фармацевтической промышленности для характеристики кристаллических твердых веществ. Такие методики включают, но не ограничиваются только ими, порошковую рентгенографию и рентгенографию монокристалла, Фурье-спектроскопию и спектроскопию комбинационного рассеяния, DSC, TGA и GMS. Совместный кристалл, предлагаемый в настоящем изобретении, можно охарактеризовать с помощью одной из указанных выше аналитических методик или с помощью объединения двух или большего количества из них. В частности, совместный кристалл, предлагаемый в настоящем изобретении, можно охарактеризовать с помощью любого из следующих вариантов осуществления или с помощью объединения двух или большего количества следующих вариантов осуществления.

Вариант осуществления 39: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой.

Вариант осуществления 40: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что обладает химической структурой, представленной формулой В



формула В,

где n находится в диапазоне от 1,8 до 2,2, предпочтительно от 1,9 до 2,1, еще более предпочтительно от 1,95 до 2,05 и наиболее предпочтительно, если n равно 2,0.

Вариант осуществления 41: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты находится в диапазоне от 1,8 до 2,2 : 1.

Вариант осуществления 42: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты предпочтительно находится в диапазоне от 1,9 до 2,1 : 1.

Вариант осуществления 43: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты еще более предпочтительно находится в диапазоне от 1,95 до 2,05 : 1.

Вариант осуществления 44: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты наиболее предпочтительно составляет 2:1.

Вариант осуществления 45: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

$(12,3 \pm 0,2)^\circ$ и $(27,3 \pm 0,2)^\circ$; или

$(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(11,5 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$ и $(12,3 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(12,3 \pm 0,2)^\circ$ и $(14,9 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(12,3 \pm 0,2)^\circ$, $(14,9 \pm 0,2)^\circ$ и $(15,6 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(12,3 \pm 0,2)^\circ$, $(14,9 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(16,5 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(12,3 \pm 0,2)^\circ$, $(14,9 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,5 \pm 0,2)^\circ$ и $(18,6 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(12,3 \pm 0,2)^\circ$, $(14,9 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,5 \pm 0,2)^\circ$, $(18,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(20,1 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(12,3 \pm 0,2)^\circ$, $(14,9 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,5 \pm 0,2)^\circ$, $(18,6 \pm 0,2)^\circ$, $(20,1 \pm 0,2)^\circ$ и $(21,2 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(12,3 \pm 0,2)^\circ$, $(14,9 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,5 \pm 0,2)^\circ$, $(18,6 \pm 0,2)^\circ$, $(20,1 \pm 0,2)^\circ$, $(21,2 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,6 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(12,3 \pm 0,2)^\circ$, $(14,9 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,5 \pm 0,2)^\circ$, $(18,6 \pm 0,2)^\circ$, $(20,1 \pm 0,2)^\circ$, $(21,2 \pm 0,2)^\circ$, $(22,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,8 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(12,3 \pm 0,2)^\circ$, $(14,9 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,5 \pm 0,2)^\circ$, $(18,6 \pm 0,2)^\circ$, $(20,1 \pm 0,2)^\circ$, $(21,2 \pm 0,2)^\circ$, $(22,6 \pm 0,2)^\circ$, $(22,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(25,4 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(12,3 \pm 0,2)^\circ$, $(14,9 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,5 \pm 0,2)^\circ$, $(18,6 \pm 0,2)^\circ$, $(20,1 \pm 0,2)^\circ$, $(21,2 \pm 0,2)^\circ$, $(22,6 \pm 0,2)^\circ$, $(22,8 \pm 0,2)^\circ$, $(25,4 \pm 0,2)^\circ$ и $(26,5 \pm 0,2)^\circ$; или
 $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(12,3 \pm 0,2)^\circ$, $(14,9 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(16,5 \pm 0,2)^\circ$, $(18,6 \pm 0,2)^\circ$, $(20,1 \pm 0,2)^\circ$, $(21,2 \pm 0,2)^\circ$, $(22,6 \pm 0,2)^\circ$, $(22,8 \pm 0,2)^\circ$, $(25,4 \pm 0,2)^\circ$, $(26,5 \pm 0,2)^\circ$ и $(27,3 \pm 0,2)^\circ$,

при измерении при RT с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 46: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(12,3 \pm 0,2)^\circ$ и $(27,3 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 47: Совместный кристалл по варианту осуществления 8, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(14,9,0 \pm 0,2)^\circ$, $(16,5 \pm 0,2)^\circ$, $(21,2 \pm 0,2)^\circ$ и $(25,4 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 48: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что обладает порошковой

рентгенограммой (PXRD), содержащей отражения при углах 2-тета, равных:

(12,3 ± 0,1)° и (27,3 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)° и (11,5 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)° и (12,3 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)°, (12,3 ± 0,1)° и (14,9 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)°, (12,3 ± 0,1)°, (14,9 ± 0,1)° и (15,6 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)°, (12,3 ± 0,1)°, (14,9 ± 0,1)°, (15,6 ± 0,1)° и (16,5 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)°, (12,3 ± 0,1)°, (14,9 ± 0,1)°, (15,6 ± 0,1)°, (16,5 ± 0,1)° и (18,6 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)°, (12,3 ± 0,1)°, (14,9 ± 0,1)°, (15,6 ± 0,1)°, (16,5 ± 0,1)° и (20,1 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)°, (12,3 ± 0,1)°, (14,9 ± 0,1)°, (15,6 ± 0,1)°, (16,5 ± 0,1)° и (21,2 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)°, (12,3 ± 0,1)°, (14,9 ± 0,1)°, (15,6 ± 0,1)°, (16,5 ± 0,1)° и (22,6 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)°, (12,3 ± 0,1)°, (14,9 ± 0,1)°, (15,6 ± 0,1)°, (16,5 ± 0,1)° и (22,8 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)°, (12,3 ± 0,1)°, (14,9 ± 0,1)°, (15,6 ± 0,1)°, (16,5 ± 0,1)° и (25,4 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)°, (12,3 ± 0,1)°, (14,9 ± 0,1)°, (15,6 ± 0,1)°, (16,5 ± 0,1)°, (18,6 ± 0,1)°, (20,1 ± 0,1)°, (21,2 ± 0,1)°, (22,6 ± 0,1)°, (22,8 ± 0,1)°, (25,4 ± 0,1)° и (26,5 ± 0,1)°; или
 (4,9 ± 0,1)°, (10,0 ± 0,1)°, (11,5 ± 0,1)°, (12,3 ± 0,1)°, (14,9 ± 0,1)°, (15,6 ± 0,1)°, (16,5 ± 0,1)°, (18,6 ± 0,1)°, (20,1 ± 0,1)°, (21,2 ± 0,1)°, (22,6 ± 0,1)°, (22,8 ± 0,1)°, (25,4 ± 0,1)°, (26,5 ± 0,1)° и (27,3 ± 0,1)°;

при измерении при RT с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 49: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей отражения при углах 2-тета, равных (12,3 ± 0,1)° и (27,3 ± 0,1)°, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 50: Совместный кристалл по варианту осуществления 11, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных (14,9,0 ± 0,1)°, (16,5 ± 0,1)°, (21,2 ± 0,1)° и (25,4 ± 0,1)°, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 51: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-

фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), в основном такой же, как приведенная на фиг. 1 в настоящем изобретении, при измерении при комнатной температуре с использованием излучения Си-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Вариант осуществления 52: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что совместный кристалл является безводным.

Вариант осуществления 53: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что совместный кристалл является несольватированным.

Вариант осуществления 54: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) термограммой, содержащей эндотермический пик, предпочтительно один эндотермический пик с началом при температуре, равной $(227 \pm 1)^\circ\text{C}$, при исследовании посредством DSC со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 55: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) термограммой, содержащей эндотермический пик, предпочтительно один эндотермический пик с максимумом при температуре, равной $(229 \pm 1)^\circ\text{C}$, при исследовании посредством DSC со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 56: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа (TGA) термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую 1,5 мас.% или менее, предпочтительно составляющую 1,4 мас.% или менее в пересчете на массу совместного кристалла при нагревании от RT до 150°C со скоростью, равной 10 К/мин.

Вариант осуществления 57: Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, отличающийся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа (TGA) термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую 2,5 мас.% или менее, предпочтительно составляющую 2,0 мас.% или менее в пересчете на массу совместного кристалла при нагревании от RT до 200°C со

скоростью, равной 10 К/мин.

Методики термического анализа, такие как DSC и TGA, показали, что совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, термически высоко стабилен, например, не подвергается фазовым превращения или разложению до плавления примерно при 229°C.

Это отличается от данных для формы А и формы В N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, для которых в экспериментах DSC обнаруживаются тепловые переходы, такие как дегидратация/десольватация и перекристаллизация, что указывает на потери растворителя/воды и фазовые переходы. Следует отметить, что форма А и форма В N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида в экспериментах DSC, видимо, по меньшей мере частично превращается в форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, на что указывает конечная эндотерма плавления с пиком при температуре примерно 175°C, что можно приписать плавлению формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида.

Следовательно, термическая стабильность совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, предлагаемого в настоящем изобретении, превосходит стабильность гидратированных форм НА и НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида.

Композиция

Другим объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая кристаллическую форму N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, где кристаллической формой может быть форма А, форма НА или форма НВ или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, определенный в любом из вариантов осуществления, описанных выше.

Другим объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, определенный в любом из вариантов осуществления, описанных выше, указанная композиция в основном не содержит любую другую твердофазную форму N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-

а) пиридин-3-карбоксамид. Например, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, содержит не более 20 мас.%, предпочтительно не более 10 мас.%, более предпочтительно не более 5 мас.%, 4 мас.%, 3 мас.%, 2 мас.% или 1 мас.% любой другой твердофазной формы N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в пересчете на массу композиции. Любой другой твердофазной формой N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид может быть форма НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, которая обладает PXRD, включающей, в частности, характеристические отражения при углах 2-тета, равных $(12,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм. Поэтому отсутствие отражений при углах 2-тета, равных $(12,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, в PXRD подтверждает отсутствие формы НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в композиции. Кроме того, любой другой твердофазной формой N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид может быть форма НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, которая обладает PXRD, включающей, в частности, характеристические отражения при углах 2-тета, равных $(6,7 \pm 0,2)^\circ$ и $(18,0 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм. Поэтому, отсутствие отражений при углах 2-тета, равных $(6,7 \pm 0,2)^\circ$ и $(18,0 \pm 0,2)^\circ$, в PXRD подтверждает отсутствие формы НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в композиции.

Если композиция содержит совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предпочтительно, если любой другой твердофазной формой N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид является форма А.

Следовательно, в предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемую в настоящем изобретении, определенную в любом из вариантов осуществления, описанных выше, указанная композиция обладает PXRD, не содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(12,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с

длиной волны, равной 0,15406 нм, или указанная композиция обладает PXRD, не содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(6,7 \pm 0,2)^\circ$ и $(18,0 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм, или указанная композиция обладает PXRD, не содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(6,7 \pm 0,2)^\circ$, $(12,8 \pm 0,2)^\circ$, $(13,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(18,0 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Кроме того, в предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемую в настоящем изобретении, определенную в любом из вариантов осуществления, описанных выше, указанная композиция содержит не более 20 мас.%, 10 мас.%, 5 мас.%, 2 мас.% или 1 мас.% формы НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида в пересчете на массу композиции, где форма НА отличается тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(12,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Кроме того, в предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей форму ВВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемую в настоящем изобретении, определенную в любом из вариантов осуществления, описанных выше, указанная композиция содержит не более 20 мас.%, 10 мас.%, 5 мас.%, 2 мас.% или 1 мас.% формы НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида в пересчете на массу композиции, где форма НА отличается тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(6,7 \pm 0,2)^\circ$ и $(18,0 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Следовательно, в предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, определенный в любом из вариантов осуществления, описанных выше, указанная композиция обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), не содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(13,2 \pm 0,2)^\circ$ и $(19,7 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

Кроме того, в предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-

фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, определенный в любом из вариантов осуществления, описанных выше, указанная композиция содержит не более 20 мас.%, 10 мас.%, 5 мас.%, 2 мас.% или 1 мас.% формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в пересчете на массу композиции, где форма А отличается тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(13,2 \pm 0,2)^\circ$ и $(19,7 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей не менее 90 мас.%, включая не менее 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99 мас.%, и также включая примерно 100 мас.% формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, определенного в любом из вариантов осуществления, описанных выше, в пересчете на полную массу композиции. Оставшееся вещество может содержать другую твердую форму (формы) N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид и/или примеси, образовавшиеся при проведении реакции и/или обработке при получении композиции.

Способы

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении, или композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, определенную в любом из объектов и соответствующих их вариантах осуществления, описанных выше, включающий:

- (i) получение N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в твердой форме;
- (ii) растворение N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, полученного на стадии (i), в растворителе при механическом перемешивании при повышенной температуре;
- (iii) охлаждение раствора, полученного в (ii), до комнатной температуры при механическом перемешивании;
- (iv) выделение по меньшей мере части кристаллов, полученных на стадии (iii), из маточного раствора;
- (v) необязательно промывку выделенных кристаллов, полученных на стадии (iv); и
- (vi) сушку кристаллов, полученных на стадии (iii) или (iv).

N-(5-(5-((1R,2S)-2-Фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, например, можно получить по

методике, приведенной в примере F110 в WO 2013/033070 A1. N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид можно использовать в виде кристаллического и/или аморфного материала на стадии (i) описанной выше методики.

N-(5-(5-((1R,2S)-2-Фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид растворяют в растворителе при перемешивании и полученный N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид находится в концентрации в диапазоне примерно от 20 до 60 г/л, предпочтительно, если концентрация N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в растворе, полученном в (ii), является концентрацией в диапазоне примерно от 30 до 60 г/л, более предпочтительно, если концентрация N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в растворе, полученном в (ii), является концентрацией в диапазоне примерно от 40 до 60 г/л и наиболее предпочтительно, если концентрация N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в растворе, полученном в (ii), равна примерно 50 г/л.

Растворителем, используемым в растворе, полученном в (ii), является 2-пропанол, ацетон, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), 95% этанол или дихлорметан (DCM). Предпочтительным растворителем, используемым в растворе, полученном в (ii), является 2-пропанол.

Кроме механического перемешивания стадия растворения (ii) может включать любой тип движения N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, суспендированного в растворителе, вызванного, но не ограничиваясь только ими, например, взбалтывание, перемешивание, встряхивание, вибрация, воздействие ультразвука, мокрый размол и т. п. Стадию растворения (ii) проводят при повышенной температуре, например, при температуре в диапазоне примерно от 40 до 80°C, и затем полученному раствору дают охладиться до комнатной температуры. Предпочтительно, N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, полученный в (i), растворяют в растворителе при повышенной температуре, например, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 80°C при механическом перемешивании и затем непрерывно перемешивают в течение 3-24 ч, пока раствор охлаждается до комнатной температуры. Более предпочтительно, если N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, полученный в (i), растворяют в растворителе при повышенной температуре, например, при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C при механическом перемешивании и затем непрерывно перемешивают в течение 3-24 ч, пока раствор охлаждается до комнатной температуры. Наиболее предпочтительно, если N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, полученный в (i), растворяют в

растворителе при 70°C при механическом перемешивании, и непрерывно перемешивают в течение 3-24 ч, пока раствор охлаждается до комнатной температуры.

Стадии (ii) - (iii) можно проводить в течение периода времени, достаточного для того, чтобы по меньшей мере существенная часть, предпочтительно весь исходный N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид превратился в форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемую в настоящем изобретении. Предпочтительно, если стадию (ii) проводят в течение периода времени в диапазоне от нескольких часов до нескольких дней. Стадию (ii) можно проводить, например, в течение периода времени в диапазоне от 2 ч до 7 дней. Более предпочтительно, если стадию (ii) проводят в течение периода времени в диапазоне от 2 ч до 40 ч. Наиболее предпочтительно, если стадию (ii) проводят в течение периода времени в диапазоне от 3 ч до 30 ч. Предпочтительно, если стадию (iii) проводят в течение периода времени в диапазоне от нескольких часов до нескольких дней. Стадию (iii) можно проводить, например, в течение периода времени в диапазоне от 2 ч до 7 дней. Более предпочтительно, если стадию (iii) проводят в течение периода времени в диапазоне от 2 ч до 40 ч. Наиболее предпочтительно, если стадию (iii) проводят в течение периода времени в диапазоне от 3 ч до 30 ч. Специалист в данной области техники может следить за превращением N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид в форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемую в настоящем изобретении, путем отбора образцов из суспензии и анализа образцов, например, с помощью порошковой рентгенографии.

После того, как форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемая в настоящем изобретении, получена или предпочтительно получена в основном в чистой форме, по меньшей мере часть кристаллов необязательно можно выделить из маточного раствора. Предпочтительно, если кристаллы выделяют из своего маточного раствора по любой обычной методике, такой как фильтрование, центрифугирование, выпаривание или декантация растворителя, более предпочтительно фильтрованием или центрифугированием и наиболее предпочтительно фильтрованием.

На следующей стадии выделенные кристаллы промывают по меньшей мере одним растворителем, выбранным из группы, состоящей из следующих: 2-пропанол, ацетон, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), 95% этанол или дихлорметан (DCM). Предпочтительно использовать 2-пропанол.

Затем полученные кристаллы необязательно можно сушить. Сушку можно проводить при температуре в диапазоне примерно от 20 до 80°C, предпочтительно в диапазоне примерно от 20 до 70°C и наиболее предпочтительно, если сушку проводят при 60°C. Сушку можно проводить в течение периода времени в диапазоне примерно от 1 до 72 ч, предпочтительно примерно от 2 до 48 ч, более предпочтительно примерно от 4 до 36 ч и

наиболее предпочтительно примерно от 6 до 24 ч. Сушку можно проводить при давлении окружающей среды и/ или при пониженном давлении. Предпочтительно, если сушку проводят при давлении, равном примерно 100 мбар или менее, более предпочтительно примерно 50 мбар или менее и наиболее предпочтительно примерно 30 мбар или менее, например, для сушки используют вакуум примерно 25 мбар.

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, определенный в любом из объектов и соответствующих их вариантах осуществления, описанных выше, включающий:

(а) суспендирование порошкообразной смеси N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид и фумаровой кислоты в растворителе;

(b) нагревание суспензии, полученной в (а), при перемешивании;

(с) охлаждение суспензии, полученной в (b), до комнатной температуры при перемешивании;

(d) выделение по меньшей мере части кристаллов, полученных в (b) или (с), из маточного раствора;

(е) промывку выделенных кристаллов, полученных в (d); и

(f) необязательно, сушку кристаллов, полученных на любой из стадий (d) или (е).

N-(5-(5-((1R,2S)-2-Фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, например, можно получить по методике, приведенной в примере F110 в WO 2013/033070 A1. N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид можно использовать в виде кристаллического и/или аморфного материала на стадии (а) описанной выше методики. Подходящими кристаллическими формами, которые можно использовать, являются, например, форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид.

N-(5-(5-((1R,2S)-2-Фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид и фумаровую кислоту объединяют с получением порошкообразной смеси, которую затем перемешивают. Отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты в порошкообразной смеси находится в диапазоне от 1,0:0,4 до 1,0: 1,2, предпочтительно от 1,0 : 0,4 до 1,0:1,1, более предпочтительно от 1,0:0,4 до 1,0:1,05, еще более предпочтительно от 1,0:0,5 до 1,0:1,0 и наиболее предпочтительно отношение количеств молей составляет 1,0:0,5. Затем порошкообразную смесь суспендируют путем

добавления растворителя и получают N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид в концентрации в диапазоне примерно от 20 до 60 г/л, предпочтительно, если концентрация N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида в суспензии, полученной в (а), является концентрацией в диапазоне примерно от 30 до 60 г/л, более предпочтительно, если концентрация N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида в суспензии, полученной в (а), является концентрацией в диапазоне примерно от 40 до 60 г/л и наиболее предпочтительно, если концентрация N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида в суспензии, полученной в (а), равна примерно 50 г/л. Кроме того, концентрация фумаровой кислоты в суспензии, полученной в (а), является концентрацией в диапазоне примерно от 2,5 до 22 г/л, предпочтительно, если концентрация фумаровой кислоты в суспензии, полученной в (а), является концентрацией в диапазоне примерно от 3,5 до 22 г/л, более предпочтительно, если концентрация фумаровой кислоты в суспензии, полученной в (а), является концентрацией в диапазоне примерно от 5 до 22 г/л, еще более предпочтительно, если концентрация фумаровой кислоты в суспензии, полученной в (а), является концентрацией в диапазоне примерно от 5 до 10 г/л, и наиболее предпочтительно, если концентрация фумаровой кислоты в суспензии, полученной в (а), равна примерно 7,5 г/л.

Растворителем, используемым в растворе, полученном в (а), является 2-пропанол, ацетон, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), 95% этанол или дихлорметан (DCM). Предпочтительно растворителем, используемым в суспензии, полученной в (а), является 2-пропанол.

Суспендирование включает тип движения порошкообразной смеси, суспендированной в растворителе, вызванного, но не ограничиваясь только ими, например, взбалтывание, перемешивание, встряхивание, вибрация, воздействие ультразвука, мокрый размол и т. п. Порошкообразную смесь, полученную в (а), сначала суспендируют при комнатной температуре, дополнительное суспендирование проводят при повышенной температуре, например, при температуре в диапазоне от примерно 40 до 80°C, и затем дополнительное суспендирование проводят, пока суспензия охлаждается до комнатной температуры. Предпочтительно, если порошкообразную смесь, полученную в (а), сначала суспендируют посредством механического перемешивания при комнатной температуре, дополнительно суспендируют при повышенной температуре, например, при температуре в диапазоне примерно от 50 до 80°C, и затем дополнительное суспендирование проводят, пока суспензия охлаждается до комнатной температуры. Более предпочтительно, если порошкообразную смесь, полученную в (а), сначала суспендируют посредством механического перемешивания при комнатной температуре, дополнительно суспендируют при повышенной температуре, например, при температуре в диапазоне примерно от 60 до 80°C, и затем дополнительное суспендирование проводят, пока суспензия охлаждается до

комнатной температуры. Наиболее предпочтительно, если порошкообразную смесь, полученную в (а), сначала суспендируют посредством механического перемешивания при комнатной температуре, дополнительно суспендируют при 70°C, и затем дополнительное суспендирование проводят, пока суспензия охлаждается до комнатной температуры.

Суспендирование можно проводить в течение периода времени, достаточного для того, чтобы по меньшей мере существенная часть, предпочтительно весь исходный N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид м совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении. Предпочтительно, если суспендирование проводят в течение периода времени в диапазоне от нескольких часов до нескольких дней. Суспендирование можно проводить, например, в течение периода времени в диапазоне от 2 ч до 7 дней. Более предпочтительно, если суспендирование проводят в течение периода времени в диапазоне от 2 ч до 40 ч. Наиболее предпочтительно, если суспендирование проводят в течение периода времени в диапазоне от 3 ч до 30 ч. Специалист в данной области техники может следить за превращением N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, путем отбора образцов из суспензии и анализа образцов, например, с помощью порошковой рентгенографии.

После того, как совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, получен или предпочтительно получен в основном в чистой форме, по меньшей мере часть кристаллов необязательно можно выделить из маточного раствора. Предпочтительно, если кристаллы выделяют из своего маточного раствора по любой обычной методике, такой как фильтрование, центрифугирование, выпаривание или декантация растворителя, более предпочтительно фильтрованием или центрифугированием и наиболее предпочтительно фильтрованием.

На следующей стадии выделенные кристаллы промывают по меньшей мере одним растворителем, выбранным из группы, состоящей из следующих: 2-пропанол, ацетон, метил-трет-бутиловый эфир (МТБЕ), 95% этанол или дихлорметан (DCM). Предпочтительно использовать 2-пропанол.

Затем полученные кристаллы необязательно можно сушить. Сушку можно проводить при температуре в диапазоне примерно от 20 до 80°C, предпочтительно в диапазоне примерно от 20 до 70°C и наиболее предпочтительно, если сушку проводят при 60°C. Сушку можно проводить в течение периода времени в диапазоне примерно от 1 до 72 ч, предпочтительно примерно от 2 до 48 ч, более предпочтительно примерно от 4 до 36 ч и наиболее предпочтительно примерно от 6 до 24 ч. Сушку можно проводить при давлении окружающей среды и/ или при пониженном давлении. Предпочтительно, если сушку

проводят при давлении, равном примерно 100 мбар или менее, более предпочтительно примерно 50 мбар или менее и наиболее предпочтительно

Фармацевтические композиции и применение

Другим объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, определенный в любом из объектов и соответствующих их вариантах осуществления, описанных выше, для приготовления фармацевтической композиции.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, или композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, определенный в любом из объектов и соответствующих их вариантах осуществления, описанных выше, предпочтительно в эффективном и/или заранее заданном количестве, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Предпочтительно, если заранее заданное и/или эффективное количество формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой или композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, определенный в любом из объектов и соответствующих их вариантах осуществления, описанных выше, находится в диапазоне от примерно 10 мг до примерно 500 мг в пересчете на N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид. Например, заранее заданное и/или эффективное количество формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоксамиды или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды с фумаровой кислотой или композиции, содержащей формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды с фумаровой кислотой, определенный в любом из объектов и соответствующих их вариантах осуществления, описанных выше, равно 10 мг, 20 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг или 500 мг, предпочтительно 50 мг, 100 мг, 300 мг или 500 мг и наиболее предпочтительно 300 мг или 500 мг в пересчете на N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид. Такие дозы могут быть предназначены для перорального введения и могут быть предназначены для ежедневного введения (например, для введения один или два раза в сутки).

По меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель, который содержится в фармацевтической композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, предпочтительно выбран из группы, состоящей из следующих: наполнители, разбавители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества, агенты, придающие скользкость, и их комбинации.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды с фумаровой кислотой или композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды с фумаровой кислотой, определенный в любом из объектов и соответствующих их вариантах осуществления, описанных выше, является пероральной твердой дозированной формой. Предпочтительно, если пероральная твердая дозированная форма выбрана из группы, состоящей из следующих: таблетки, капсулы и т. п. В особенно предпочтительном варианте осуществления пероральной дозированной формой является таблетка или капсула, наиболее предпочтительно таблетка.

Таблетку можно получить путем смешивания формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды с фумаровой кислотой или композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды с фумаровой кислотой, определенный

в любом из объектов и соответствующих их вариантах осуществления, описанных выше, по меньшей мере с одним инертным наполнителем, таким как наполнители, разбавители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества, агенты, придающие скользкость или их комбинации. До прессования необязательно проводят стадию гранулирования, такую как стадию сухого или мокрого гранулирования.

Капсулу можно получить путем смешивания формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой или композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из объектов и соответствующих их вариантах осуществления, описанных выше, по меньшей мере с одним инертным наполнителем, таким как наполнители, разбавители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества, агенты, придающие скользкость или их комбинации и заполнения капсулы смесью. Оболочкой капсулы может быть желатиновая оболочка или оболочка из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC).

Другим объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, или фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения в качестве лекарственного средства.

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, или

фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для лечения и/или профилактики связанного с мастоцитами заболевания, респираторного заболевания, воспалительного нарушения, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), аутоиммунного нарушения, метаболического заболевания, фиброза, кожного заболевания, легочной артериальной гипертензии (PAH) и первичной легочной гипертензии (PPH). В частности, для лечения и/или профилактики астмы, аллергического ринита, легочной артериальной гипертензии (PAH), фиброза легких, фиброза печени, фиброза сердца, склеродермии, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), крапивницы, дерматоза, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, меланомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, тучноклеточной опухоли, мастоцитоза, анафилактического синдрома, диабета типа I или диабета типа II.

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, или фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для лечения и/или профилактики астмы или аллергического ринита.

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, или

фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ПАН).

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, или фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для лечения и/или профилактики синдрома раздраженной толстой кишки (IBS) или воспалительной болезни кишечника (IBD).

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, или фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для лечения и/или профилактики крапивницы, дерматоза, атопического дерматита или аллергического контактного дерматита.

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-

оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида с фумаровой кислотой или фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для лечения и/или профилактики крапивницы.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики связанного с мастоцитами заболевания, респираторного заболевания, воспалительного нарушения, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), аутоиммунного нарушения, метаболического заболевания, фиброза, кожного заболевания, легочной артериальной гипертензии (РАН) и первичной легочной гипертензии (РРН). В частности, для лечения и/или профилактики астмы, аллергического ринита, легочной артериальной гипертензии (РАН), фиброза легких, фиброза печени, фиброза сердца, склеродермии, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), крапивницы, дерматоза, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, меланомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, тучноклеточной опухоли, мастоцитоза, анафилактического синдрома, диабета типа I или диабета типа II.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоксиамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики астмы или аллергического ринита.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ПАГ).

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для приготовления лекарственного средства для

лечения и/или профилактики синдрома раздраженной толстой кишки (IBS) или воспалительной болезни кишечника (IBD).

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики крапивницы, дерматоза, атопического дерматита или аллергического контактного дерматита.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для применения для приготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики крапивницы.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-

оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики связанного с мастоцитами заболевания, респираторного заболевания, воспалительного нарушения, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), аутоиммунного нарушения, метаболического заболевания, фиброза, кожного заболевания, легочной артериальной гипертензии (РАН) и первичной легочной гипертензии (РРН). В частности, для лечения и/или профилактики астмы, аллергического ринита, легочной артериальной гипертензии (РАН), фиброза легких, фиброза печени, фиброза сердца, склеродермии, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), крапивницы, дерматоза, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, меланомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, тучноклеточной опухоли, мастоцитоза, анафилактического синдрома, диабета типа I или диабета типа II.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики астмы или аллергического ринита.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-

оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ПАН).

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики синдрома раздраженной толстой кишки (IBS) или воспалительной болезни кишечника (IBD).

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики крапивницы, дерматоза, атопического дерматита или аллергического контактного дерматита.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-

а) пиридин-3-карбоксамид или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики крапивницы.

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, или фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики связанного с мастоцитами заболевания, респираторного заболевания, воспалительного нарушения, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), аутоиммунного нарушения, метаболического заболевания, фиброза, кожного заболевания, легочной артериальной гипертензии (РАН) и первичной легочной гипертензии (РРН). В частности, для лечения и/или профилактики астмы, аллергического ринита, легочной артериальной гипертензии (РАН), фиброза легких, фиброза печени, фиброза сердца, склеродермии, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), крапивницы, дерматоза, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, меланомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, тучноклеточной опухоли, мастоцитоза, анафилактического синдрома, диабета типа I или диабета типа II.

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-

оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, или фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики астмы или аллергического ринита.

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, или фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (РАН).

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, или фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их

вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики синдрома раздраженной толстой кишки (IBS) или воспалительной болезни кишечника (IBD).

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, или фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики крапивницы, дерматоза, атопического дерматита или аллергического контактного дерматита.

Еще одним объектом настоящего изобретения является форма А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, или фармацевтическая композиция, содержащая форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления, для лечения и/или профилактики крапивницы.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения связанного с мастоцитами заболевания, респираторного заболевания, воспалительного нарушения, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), аутоиммунного нарушения, метаболического заболевания, фиброза, кожного заболевания, легочной артериальной гипертензии (РАН) и первичной легочной гипертензии (РРН), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоксиамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения астмы, аллергического ринита, легочной артериальной гипертензии (ПАН), фиброза легких, фиброза печени, фиброза сердца, склеродермии, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), крапивницы, дерматоза, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, меланомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, тучноклеточной опухоли, мастоцитоза, анафилактического синдрома, диабета типа I или диабета типа II, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения астмы или аллергического ринита, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоксамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения легочной артериальной гипертензии (ПАН), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения синдрома раздраженной толстой кишки (IBS) или воспалительной болезни кишечника (IBD), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения крапивницы, дерматоза, атопического дерматита или аллергического контактного дерматита, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества формы А N-(5-

(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения крапивницы, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой или фармацевтической композиции, содержащей форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой, определенный в любом из описанных выше объектов и соответствующих их вариантах осуществления.

ПРИМЕРЫ

Следующие неограничивающие примеры являются иллюстративными для настоящего изобретения и их не следует считать каким-либо образом ограничивающими объем настоящего изобретения.

Пример 1: Получение формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемой в настоящем изобретении

N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (2,0 г, например, полученный по методике, раскрытой в примере F110 в WO 2013/033070 A1) растворяли в 40 мл 2-пропанола при 70°C и механически перемешивали в течение 3 ч и получали прозрачный раствор. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры в течение не более 3 ч и

непрерывно перемешивали в течение ночи. Осадки отфильтровывали и промывали 2-пропанолом и сушили в течение ночи при 60°C в вакууме и получали 1062 мг формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (выход: 53%).

NMR формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, полученный в d⁶-DMSO с использованием Bruker Avance III при 400 MHz приведен на фиг. 13.

Пример 2: Порошковая рентгенография формы А

Форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемую в настоящем изобретении, исследовали с помощью порошковой рентгенографии, которую проводили с помощью Bruker D8 advance, излучение Cu-K-альфа (длина волны 0,15406 нм) и детектор Lynxeye (1D).

Рентгенограммы регистрировали при напряжении на трубке, равном 40 кВ, и токе, равном 40 мА. Шаг равнялся 0,017° с задержкой 0,3 с на шаг. Рентгенограммы регистрировали в диапазоне 2-45 °2-тета.

Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне ± 0,2° 2-тета, предпочтительно ± 0,1° 2-тета. Таким образом, для большинства дифрактометров при стандартных условиях дифракционный пик формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемой в настоящем изобретении, при 5,0° 2-тета может находиться в диапазоне от 4,8 до 5,2° 2-тета, предпочтительно в диапазоне от 4,9 до 5,1° 2-тета.

Типичная рентгенограмма формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемой в настоящем изобретении, приведена на фиг. 1 и соответствующий перечень отражений (перечень пиков) от 3 до 30° 2-тета и относительные интенсивности пиков приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1

Положение отражения [° 2-тета]	Относительная интенсивность
5,0	11,2
8,8	7,6
9,8	29,3
10,1	17,5
11,4	3,2
13,2	59,7
15,2	100
17,1	17,3
17,4	19,4

17,6	14,4
18,5	9,3
19,7	68,7
20,3	33,0
22,1	39,7
22,8	9,2
24,5	12,9
25,9	7,9
26,7	4,0

Таблица 1: Положения отражений (пиков) формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида, предлагаемой в настоящем изобретении, в диапазоне от 3 до 45° 2-тета; Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, предпочтительно $\pm 0,1^\circ$ 2-тета.

Пример 3: Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) формы А

Форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида, предлагаемую в настоящем изобретении, исследовали с помощью (DSC), которую проводили на приборе. Образец массой примерно 2-4 мг нагревали в алюминиевой чашке с перфорированной крышкой при температуре от 25 до 300°C со скоростью, равной 10 К/мин. В качестве продувочного газа (50 мл/мин) использовали азот.

На термограмме DSC формы А (фиг. 2) имеется один эндотермический пик с началом при температуре, равной примерно 175,0°C, и пик с максимумом при температуре, равной примерно 175,2°C, который обусловлен плавлением образца. О безводной и несольватированной природе формы А и ее превосходной термической стабильности свидетельствует тот факт, что ни фазовые переходы, ни десольватация не регистрируются до плавления образца.

Пример 4: Термогравиметрический анализ (TGA) формы А

Форму А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида, предлагаемую в настоящем изобретении, исследовали с помощью TGA, который проводили на приборе TA Discovery. Образец массой примерно 15 мг нагревали в алюминиевой чашке объемом 100 мкл, закрытой алюминиевой крышкой. Крышку автоматически перфорировали в начале измерения. Образец нагревали при температуре от 30 до 300°C со скоростью, равной 10°C/мин. В качестве продувочного газа (20 мл/мин) использовали азот.

На термограмме TGA (фиг. 3) не наблюдается значительная потеря массы до плавления образца. Например, наблюдали потерю массы, составляющую лишь примерно 0,007 мас.% до температуры, равной примерно 180°C, что дополнительно подтверждает

наличие безводной и несольватированной формы А.

Пример 5: Получение формы НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

Форму НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид получали с использованием данных определения активности воды - анализа модификации кристалла (пример 13-7).

Пример 6: Порошковая рентгенография формы НА

Форму НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемую в настоящем изобретении, исследовали с помощью порошковой рентгенографии, которую проводили с помощью Bruker D8 advance, излучение Cu-K-альфа (длина волны 0,15406 нм) и детектор Lynxeye (1D).

Рентгенограммы регистрировали при напряжении на трубке, равном 40 кВ, и токе, равном 40 мА. Шаг равнялся $0,017^\circ$ с задержкой 0,3 с на шаг. Рентгенограммы регистрировали в диапазоне $2-45^\circ$ 2-тета.

Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, предпочтительно $\pm 0,1^\circ$ 2-тета. Таким образом, для большинства дифрактометров при стандартных условиях дифракционный пик формы НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении, при $6,4^\circ$ 2-тета может находиться в диапазоне от $6,2$ до $6,6^\circ$ 2-тета, предпочтительно в диапазоне от $6,3$ до $6,5^\circ$ 2-тета.

Типичная рентгенограмма формы НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении, приведена на фиг. 4 и соответствующий перечень отражений (перечень пиков) от 3 до 45° 2-тета и относительные интенсивности пиков приведены ниже в таблице 2.

Таблица 2

Положение отражения [$^\circ$ 2-тета]	Относительная интенсивность
6,4	12,4
8,0	4,0
10,1	2,2
10,7	10,4
12,8	100
13,6	37,0
16,3	3,3
16,8	8,0
18,4	7,0
19,3	27,1

19,9	11,3
21,6	2,9
25,9	8,7
26,9	3,5
32,6	3,2

Таблица 2: Положения отражений (пиков) формы НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемой в настоящем изобретении, в диапазоне от 3 до 45° 2-тета; Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, предпочтительно $\pm 0,1^\circ$ 2-тета.

Пример 7: Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) формы НА

Форму НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемую в настоящем изобретении, исследовали с помощью (DSC), которую проводили на приборе. Образец массой примерно 2-4 мг нагревали в алюминиевой чашке с перфорированной крышкой при температуре от 25 до 300°C со скоростью, равной 10 К/мин. В качестве продувочного газа (50 мл/мин) использовали азот.

На термограмме DSC формы НА (фиг. 5) имеется множество термических переходов, в частности, плавление примерно при 87°C, затем плавление примерно при 125°C с последующей перекристаллизацией, плавление примерно при 165°C с последующей перекристаллизацией и повторное плавление с конечной температурой плавления, равной примерно 175°C. Первая эндотерма соответствует дегидратации с последующим плавлением и перекристаллизацией (экзотерма) и другим последующим плавлением/перекристаллизацией. Конечное плавление при 175°C, вероятно, идентично плавлению формы А.

Пример 8: Термогравиметрический анализ (TGA) формы НА

Форму НА N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, предлагаемую в настоящем изобретении, исследовали с помощью TGA, который проводили на приборе TA Discovery. Образец массой примерно 15 мг нагревали в алюминиевой чашке объемом 100 мкл, закрытой алюминиевой крышкой. Крышку автоматически перфорировали в начале измерения. Образец нагревали при температуре от 30 до 300°C со скоростью, равной 10°C/мин. В качестве продувочного газа (20 мл/мин) использовали азот.

На термограмме TGA (фиг. 6) обнаружена примерно потеря, составляющая 5 мас.% до температуры, равной примерно 112°C, что дополнительно соответствует дегидратации перед плавлением.

Пример 9: Получение формы НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид

Форму НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-

метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды получали с помощью исследования использованием данных о модификации кристалла после приведения в равновесие в течение 2 недель (пример 13-6).

Пример 10: Порошковая рентгенография формы НВ

Форму НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды, предлагаемую в настоящем изобретении, исследовали с помощью порошковой рентгенографии, которую проводили с помощью Bruker D8 advance, излучение Cu-K-альфа (длина волны 0,15406 нм) и детектор Lynxeye (1D).

Рентгенограммы регистрировали при напряжении на трубке, равном 40 кВ, и токе, равном 40 мА. Шаг равнялся $0,017^\circ$ с задержкой 0,3 с на шаг. Рентгенограммы регистрировали в диапазоне $2-45^\circ$ 2-тета.

Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, предпочтительно $\pm 0,1^\circ$ 2-тета. Таким образом, для большинства дифрактометров при стандартных условиях дифракционный пик формы НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды, предлагаемой в настоящем изобретении, при $6,7^\circ$ 2-тета может находиться в диапазоне от $6,5$ до $6,9^\circ$ 2-тета, предпочтительно в диапазоне от $6,6$ до $6,8^\circ$ 2-тета.

Типичная рентгенограмма формы НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиды, предлагаемой в настоящем изобретении, приведена на фиг. 7 и соответствующий перечень отражений (перечень пиков) от 3 до 45° 2-тета и относительные интенсивности пиков приведены ниже в таблице 3.

Таблица 3

Положение отражения [$^\circ$ 2-тета]	Относительная интенсивность
6,7	32,2
10,1	27,0
10,7	24,1
11,2	13,3
13,6	100
16,5	15,4
18,0	73,3
19,1	56,6
20,2	24,0
23,5	35,1
23,8	45,8
25,0	42,4

26,4	54,7
28,7	19,3
29,7	34,5

Таблица 3: Положения отражений (пиков) формы НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемой в настоящем изобретении, в диапазоне от 3 до 45° 2-тета; Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, предпочтительно $\pm 0,1^\circ$ 2-тета.

Пример 11: Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) формы НВ

Форму НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемую в настоящем изобретении, исследовали с помощью (DSC), которую проводили на приборе. Образец массой примерно 2-4 мг нагревали в алюминиевой чашке с перфорированной крышкой при температуре от 25 до 300°C со скоростью, равной 10 К/мин. В качестве продувочного газа (50 мл/мин) использовали азот.

На термограмме DSC формы НВ (фиг. 8) имеется множество термических переходов, в частности, плавление примерно при 110°C с последующей перекристаллизацией, плавление примерно при 125°C с последующей перекристаллизацией, плавление примерно при 165°C с последующей перекристаллизацией и повторное плавление с конечной температурой плавления, равной примерно 173°C. Первая эндотерма соответствует дегидратации с последующим плавлением и перекристаллизацией (экзотерма) и последующими многочисленными превращениями. Конечное плавление при 173°C, вероятно, идентично плавлению формы А.

Пример 12: Термогравиметрический анализ (TGA) формы НВ

Форму НВ N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида, предлагаемую в настоящем изобретении, исследовали с помощью TGA, который проводили на приборе TA Discovery. Образец массой примерно 15 мг нагревали в алюминиевой чашке объемом 100 мкл, закрытой алюминиевой крышкой. Крышку автоматически перфорировали в начале измерения. Образец нагревали при температуре от 30 до 300°C со скоростью, равной 10°C/мин. В качестве продувочного газа (20 мл/мин) использовали азот.

На термограмме TGA (фиг. 9) наблюдается составляющая примерно 4,5 мас.% потеря массы до температуры, равной примерно 100°C, что дополнительно соответствует дегидратации перед плавлением.

Пример 13: Стабильность формы А

Пример 13-1: Исследование влажности при повышенной температуре

Форму А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (10 мг) помещали в открытом сосуде

в камеру с относительной влажностью, составляющей 75%, при 50°C на одну неделю и также в открытом сосуде в камеру с относительной влажностью, составляющей 75%, при 80°C на одну неделю. Начальная чистота формы А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид составляла 99,7%.

Образцы исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности и с помощью HPLC для определения химической стабильности, которые оценивали по наличию продуктов разложения продуктов (DP).

Использовали следующую методику HPLC

Методика HPLC		
Прибор	Waters Aquity UPLC	
Колонка	Waters Acquity UPLC BEH shield RP18	
Размер частиц (мкм)	1,7	
Размеры (мм)	2,1×50	
Температура (°C)	40	
Скорость потока (мл/мин)	0,50	
Инжектируемый объем (мкл)	1	
Растворитель для образца	Ацетонитрил/вода (50:50)	
Концентрация образца (мкг/мл)	200	
Длина волны при детектировании (нм)	240	
Подвижная фаза А	0,05% TFA в смеси ацетонитрил/вода (5:95)	
Подвижная фаза В	0,05% TFA в смеси ацетонитрил/вода (95:5)	
Время работы (мин)	6	
Градиентный режим	%В	Минуты
	0	Начало
	25	4,0
	100	5,2
	0	5,21
	0	6,0

Окраску (CL) образцов определяли путем визуального обследования.

Полученные результаты приведены ниже и показывают, что форма А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид стабильна при условиях, использованных в исследовании.

Твердое состояние, 1 неделя, 50°C, 75% RH

	DP (%)	CL
Сыпучее вещество (HPLC)	0,06	Не изменена

Сыпучее вещество (XRPD): Не изменена

Твердое состояние, 1 неделя, 80°C, 75% RH

	DP (%)	CL
Сыпучее вещество (HPLC)	0,06	Не изменена

Сыпучее вещество (XRPD): Не изменена

Пример 13-2: Исследование термического разложения в закрытом контейнере

Форму А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (10 мг) помещали в закрытом сосуде в камеру при 50°C и 80°C на 1 неделю. Начальная чистота формы А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид составляла 99,7%.

Образцы исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности и с помощью HPLC для определения химической стабильности, которые оценивали по наличию продуктов разложения продуктов (DP). Использовали следующую методику HPLC, описанную в примере 13-1. Окраску (CL) образцов определяли путем визуального обследования.

Полученные результаты приведены ниже и показывают, что форма А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид стабильна при условиях, использованных в исследовании:

Твердое состояние, 1 неделя, 50°C, герметичный контейнер

	DP (%)	CL
Сыпучее вещество (HPLC)	0,06	Не изменена

Сыпучее вещество (XRPD): Не изменена

Твердое состояние, 1 неделя, 80°C, герметичный контейнер

	DP (%)	CL
Сыпучее вещество (HPLC)	0,07	Не изменена

Сыпучее вещество (XRPD): Не изменена

Пример 13-3: Исследование воздействия света ксеноновой лампы

Форму А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (10 мг) помещали в контейнер и на нее воздействовали с помощью примерно 1200 клк.ч света ксеноновой лампы при 25°C. Образец исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности и с помощью HPLC для определения химической стабильности, которые оценивали по наличию продуктов разложения продуктов (DP). Использовали следующую методику HPLC, описанную в примере 13-1. Окраску (CL) образцов определяли путем визуального обследования.

Полученные результаты приведены ниже и показывают, что форма А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида стабильна при условиях, использованных в исследовании:

Свет ксеноновой лампы (примерно 1200 клк.ч, 25°C)

	DP (%)	CL
Сыпучее вещество (HPLC)	0,06	Не изменена

Сыпучее вещество (XRPD): Не изменена

Пример 13-4: Исследование воздействия размола и гранулирования

Форму А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида (10 мг) помещали в контейнер и размалывали с добавлением воды или этанола. Размол и гранулирование с добавлением воды или этанола не приводили к изменению твердофазного состояния и поэтому форма А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида стабильна при условиях, использованных в исследовании.

Пример 13-5: Гигроскопичность

Гигроскопичность формы А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида исследовали с помощью DVS при 25°C и разных значениях RH. Образцы исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности. Полученные результаты приведены ниже в таблице 4 и показывают, что форма А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида стабильна при условиях, использованных в исследовании.

Таблица 4

Относительная влажность (%RH) по данным DVS при 25°C	Изменение сорбции, мас. %	Изменение десорбции, мас. %
0	0,0000	0,0000
10	0,0167	0,0167
20	0,0234	0,0501
30	0,0468	0,0768
40	0,0601	0,0802
50	0,0568	0,0735
60	0,0868	0,0969
70	0,1169	0,1369
80	0,1436	0,1803
90	0,2104	0,2338

Пример 13-6: Модификация кристалла после приведения в равновесие в воде в течение 2 недель

Форму А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (10 мг) помещали в содержащий воду сосуд на 2 недели и затем образец исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности. Установлено, что после нахождения в течение 2 недель в воде форма А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид превращалась в форму НВ (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид.

Пример 13-7: Определение активности воды - анализ модификации кристалла

Форму А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (10 мг) помещали в сосуды содержащие воду и этанол в разных соотношениях, и им предоставляли возможность приходиться в равновесие в течение 2 недель. Затем образцы исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности. Результаты приведены ниже в таблице 5 и они свидетельствуют о превращении форму НА и форму НВ в зависимости от активности воды.

Таблица 5

Активность воды	Вода/этанол (об./об.)	Модификация
0,000	0,000/1,000	Без изменений
0,099	0,013/0,987	Без изменений
0,205	0,030/0,970	Н _А
0,298	0,048/0,952	Н _А
0,398	0,073/0,927	Н _А
0,502	0,104/0,896	Н _А
0,605	0,145/0,855	Н _А
0,700	0,198/0,802	Н _А
0,802	0,296/0,704	Н _А
0,900	0,550/0,450	Н _В
1,000	1,000/0,000	Аналогично Н _А

Пример 14: Растворимость формы А

Форму А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (10 мг) в разных средах (1 мл) смешивали в стеклянном сосуде для получения суспензии. Каждый образец приводили в равновесие при 25°C в течение 24 ч и центрифугировали при 13400 об/мин в течение 3 мин с использованием мембраны с отверстиями 0,2 мкм для отделения твердых веществ от жидкостей. Жидкость использовали для определения растворимости с помощью HPLC. В таблице 6 приведены данные по растворимости формы А (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид при 25 °С после приведения в равновесие в течение 24 ч и конечное значение

pH образца.

Таблица 6

Среды	Концентрация, мг/мл	Конечное значение pH
pH 1,0 (0,1 н. HCl)	0,44	1,20
pH 2,0 (0,01 н. HCl)	0,21	2,06
pH 4,7, ацетатный буфер	LOQ	4,78
pH 6,8, фосфатный буфер	LOQ	6,77
pH 10,0, боратный буфер	LOQ	10,02
Вода	LOQ	7,91
SGF pH 2,0	0,64	2,10
FaSSIF-V2, pH 6,5	LOQ	6,40
FeSSIF-V2, pH 5,8	0,015	5,63

*LOQ (предел количественного определения +/- 0,5 мкг/мл)

Пример 15: Получение совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемого в настоящем изобретении

N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (2,0 г, например, полученный по методике, раскрытой в примере F110 в WO 2013/033070 A1), и фумаровую кислоту (310,7 мг, имеющийся в продаже образец фирмы Sigma Aldrich) смешивали в реакторе и механически перемешивали и одновременно к перемешиваемой порошкообразной смеси добавляли 40 мл 2-пропанола. Затем суспензию нагревали при 70°C или в течение 3 ч при перемешивании. Не получали прозрачный раствор. Затем суспензию охлаждали до комнатной температуры в течение не более 3 ч и непрерывно перемешивали в течение ночи. Осадки отфильтровывали и промывали 2-пропанолом и сушили в течение ночи при 60°C в вакууме и получали 2047 мг совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой (выход: 89%).

NMR совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, полученный с использованием Bruker Avance III при 400 MHz, приведен на фиг. 14.

Пример 16: Порошковая рентгенография

Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, исследовали с помощью порошковой рентгенографии, которую проводили с помощью Bruker D8 advance, излучение Cu-K-альфа (длина волны 0,15406 нм) и детектор Lynxeye (1D).

Рентгенограммы регистрировали при напряжении на трубке, равном 40 кВ, и токе, равном 40 мА. Шаг равнялся $0,017^\circ$ с задержкой 0,3 с на шаг. Рентгенограммы регистрировали в диапазоне 2-45 °2-тета.

Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, предпочтительно $\pm 0,1^\circ$ 2-тета. Таким образом, для большинства дифрактометров при стандартных условиях дифракционный пик совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, предлагаемого в настоящем изобретении, при $14,9^\circ$ 2-тета может находиться в диапазоне от $14,7$ до $15,1^\circ$ 2-тета, предпочтительно в диапазоне от $14,6$ до $15,0^\circ$ 2-тета. Таким образом, для большинства дифрактометров при стандартных условиях дифракционный пик.

Типичная рентгенограмма совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, предлагаемого в настоящем изобретении, приведена на фиг. 10 и соответствующий перечень отражений (перечень пиков) от 3 до 30° 2-тета и относительные интенсивности пиков приведены ниже в таблице 7.

Таблица 7

Положение отражения [$^\circ$ 2-тета]	Относительная интенсивность
4,9	7,7
10,0	11,2
11,5	100.
12,3	49,7
14,9	99,7
15,6	92,1
16,5	5,8
18,6	23,9
20,1	19,4
21,2	18,0
22,6	25,2
22,8	13,5
25,4	5,9
26,5	7,3

Таблица 7: Положения отражений (пиков) совместного кристалла N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида с фумаровой кислотой, предлагаемого в настоящем изобретении, в диапазоне от 3 до 30° 2-тета; Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, предпочтительно $\pm 0,1^\circ$ 2-тета.

Пример 17: Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, исследовали с помощью (DSC), которую проводили на приборе. Образец массой примерно 2-4 мг нагревали в алюминиевой чашке с перфорированной крышкой при температуре от 25 до 300°C со скоростью, равной 10 К/мин. В качестве продувочного газа (скорость продувки 50 мл/мин) использовали азот.

На термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (фиг. 11) имеется один эндотермический пик с началом при температуре, равной примерно 227,0°C, и пик с максимумом при температуре, равной примерно 229°C, который обусловлен плавлением образца. О безводной и несольватированной природе совместного кристалла и его превосходной термической стабильности свидетельствует тот факт, что ни фазовые переходы, ни десольватация не регистрируются до плавления образца.

Пример 18: Термогравиметрический анализ (TGA)

Совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой, предлагаемый в настоящем изобретении, исследовали с помощью TGA, который проводили на приборе TA Discovery. Образец массой примерно 15 мг нагревали в алюминиевой чашке объемом 100 мкл, закрытой алюминиевой крышкой. Крышку автоматически перфорировали в начале измерения. Образец нагревали при температуре от 30 до 300°C со скоростью, равной 10°C/мин. В качестве продувочного газа (скорость продувки 20 мл/мин) использовали азот.

На термограмме TGA (фиг. 12) не наблюдается значительная потеря массы до плавления образца. Например, наблюдали потерю массы, составляющую лишь примерно 2 мас.% до температуры, равной примерно 200°C, что дополнительно свидетельствует о наличии безводного и несольватированного совместного кристалла.

Пример 19: Стабильность совместного кристалла (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой

Пример 19-1: Исследование влажности при повышенной температуре

совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой (10 мг) помещали в открытом сосуде в камеру с относительной влажностью, составляющей 75%, при 50°C на одну неделю и также в открытом сосуде в камеру с относительной влажностью, составляющей 75%, при 80°C на одну неделю. Начальная чистота совместного кристалла (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой составляла 99,7%.

Образцы исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности и с помощью HPLC для определения химической стабильности, которые оценивали по наличию продуктов разложения продуктов (DP).

Использовали следующую методику HPLC

Методика HPLC		
Прибор	Waters Aquity UPLC	
Колонка	Waters Acquity UPLC BEH shield RP18	
Размер частиц (мкм)	1,7	
Размеры (мм)	2,1×50	
Температура (°C)	40	
Скорость потока (мл/мин)	0,50	
Инжектируемый объем (мкл)	1	
Растворитель для образца	Ацетонитрил/вода (50:50)	
Концентрация образца (мкг/мл)	200	
Длина волны при детектировании (нм)	240	
Подвижная фаза А	0,05% TFA в смеси ацетонитрил/вода (5:95)	
Подвижная фаза В	0,05% TFA в смеси ацетонитрил/вода (95:5)	
Время работы (мин)	6	
Градиентный режим	%В	Минуты
	0	Начало
	25	4,0
	100	5,2
	0	5,21
	0	6,0

Окраску (CL) образцов определяли путем визуального обследования.

Полученные результаты приведены ниже и показывают, что совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой стабилен при условиях, использованных в исследовании.

Твердое состояние, 1 неделя, 50°C, 75% RH

	DP (%)	CL
Сыпучее вещество (HPLC)	0,11	Не изменена

Сыпучее вещество (XRPD): Не изменена

Твердое состояние, 1 неделя, 80°C, 75% RH

	DP (%)	CL
Сыпучее вещество (HPLC)	0,09	Не изменена

Сыпучее вещество (XRPD): Не изменена

Пример 19-2: Исследование термического разложения в закрытом контейнере

Совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой (10 мг) помещали в закрытом сосуде в камеру при 50°C и 80°C на 1 неделю. Начальная чистота совместного кристалла (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой составляла 99,7%.

Образцы исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности и с помощью HPLC для определения химической стабильности, которые оценивали по наличию продуктов разложения продуктов (DP). Использовали следующую методику HPLC, описанную в примере 19-1. Окраску (CL) образцов определяли путем визуального обследования.

Полученные результаты приведены ниже и показывают, что совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой стабилен при условиях, использованных в исследовании:

Твердое состояние, 1 неделя, 50°C, герметичный контейнер

	DP (%)	CL
Сыпучее вещество (HPLC)	0,15	Не изменена

Сыпучее вещество (XRPD): Не изменена

Твердое состояние, 1 неделя, 80°C, герметичный контейнер

	DP (%)	CL
Сыпучее вещество (HPLC)	0,08	Не изменена

Сыпучее вещество (XRPD): Не изменена

Пример 19-3: Исследование воздействия света ксеноновой лампы

совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой (10 мг) помещали в контейнер и на него воздействовали с помощью примерно 1200 клк.ч света ксеноновой лампы при 25°C. Образец исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности и с помощью HPLC для определения химической стабильности, которые оценивали по наличию продуктов разложения продуктов (DP). Использовали следующую методику HPLC, описанную в примере 19-1. Окраску (CL) образцов определяли путем визуального обследования.

Полученные результаты приведены ниже и показывают, что совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой стабилен при условиях, использованных в исследовании:

Свет ксеноновой лампы (примерно 1200 клк.ч, 25°C)

	DP (%)	CL
Сыпучее вещество (HPLC)	0,10	Не изменена

Сыпучее вещество (XRPD): Не изменена

Пример 19-4: Исследование воздействия размола и гранулирования

совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой (10 мг) помещали в контейнер и размалывали с добавлением воды или этанола. Размол и гранулирование с добавлением воды или этанола не приводили к изменению твердофазного состояния и поэтому совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой стабилен при условиях, использованных в исследовании.

Пример 19-5: Гигроскопичность

Гигроскопичность совместного кристалла (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой исследовали с помощью DVS при 25°C и разных значениях RH. Образцы исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности. Полученные результаты приведены ниже в таблице 8 и показывают, что совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой стабилен при условиях, использованных в исследовании.

Таблица 8

Относительная влажность (%RH) по данным DVS при 25°C	Изменение сорбции, мас. %	Изменение десорбции, мас. %
0	0,0000	0,0000
10	-0,0019	0,0153
20	0,0038	0,0307
30	0,0383	0,0939
40	0,0632	0,0996
50	0,0843	0,1130
60	0,0958	0,1399
70	0,1322	0,1590
80	0,1590	0,1897
90	0,2107	0,1935

Пример 19-6: Модификация кристалла после приведения в равновесие в воде в течение 2 недель

Совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида с фумаровой кислотой (10 мг)

помещали в содержащий воду сосуд на 2 недели и затем образец исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности. После нахождения в воде в течение 2 недель изменения XRPD не обнаруживали.

Пример 19-7: Определение активности воды - анализ модификации кристалла

Совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида с фумаровой кислотой (10 мг) помещали в сосуды содержащие воду и этанол в разных соотношениях, и им предоставляли возможность приходиться в равновесие в течение 2 недель. Затем образцы исследовали с помощью XRPD для определения физической стабильности. Результаты приведены ниже в таблице 9, где показано отсутствие изменений XRPD.

Таблица 9

Активность воды	Вода/этанол (об./об.)	Модификация
0,000	0,000/1,000	Без изменений
0,099	0,013/0,987	Без изменений
0,205	0,030/0,970	Без изменений
0,298	0,048/0,952	Без изменений
0,398	0,073/0,927	Без изменений
0,502	0,104/0,896	Без изменений
0,605	0,145/0,855	Без изменений
0,700	0,198/0,802	Без изменений
0,802	0,296/0,704	Без изменений
0,900	0,550/0,450	Без изменений
1,000	1,000/0,000	Без изменений

Пример 20: Растворимость совместного кристалла (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида с фумаровой кислотой

Совместный кристалл (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида с фумаровой кислотой (10 мг) в разных средах (1 мл) смешивали в стеклянном сосуде для получения суспензии. Каждый образец приводили в равновесие при 25°C в течение 24 ч и центрифугировали при 13400 об/мин в течение 3 мин с использованием мембраны с отверстиями 0,2 мкм для отделения твердых веществ от жидкостей. Жидкость использовали для определения растворимости с помощью HPLC. В таблице 10 приведены данные по растворимости совместного кристалла (5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида с фумаровой кислотой при 25°C после приведения в равновесие в течение 24 ч и конечное значение pH образца.

Таблица 10

Среды	Концентрация, мг/мл	Конечное значение pH
-------	---------------------	----------------------

pH 1,0 (0,1 н. HCl)	0,41	0,95
pH 2,0 (0,01 н. HCl)	0,19	1,98
pH 4,7, ацетатный буфер	LOQ	4,51
pH 6,8, фосфатный буфер	LOQ	5,79
pH 10,0, боратный буфер	LOQ	8,76
Вода	LOQ	4,26
SGF pH 2,0	0,18	1,94
FaSSIF-V2, pH 6,5	LOQ	4,66
FeSSIF-V2, pH 5,8	0,008	4,75

*LOQ (предел количественного определения: +/- 0,5 мкг/мл)

Настоящая заявка охватывает следующие аспекты.

1. Кристаллическая форма формы А N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(5,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,1 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

2. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(8,8 \pm 0,2)^\circ$, $(17,4 \pm 0,2)^\circ$, $(17,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(24,5 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

3. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(8,8 \pm 0,2)^\circ$, $(15,2 \pm 0,2)^\circ$, $(17,1 \pm 0,2)^\circ$, $(17,4 \pm 0,2)^\circ$, $(17,6 \pm 0,2)^\circ$, $(22,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(24,5 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

4. Кристаллическая форма по любому из п.п. 1-3, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(9,8 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(11,4 \pm 0,2)^\circ$, $(13,2 \pm 0,2)^\circ$, $(18,5 \pm 0,2)^\circ$, $(19,7 \pm 0,2)^\circ$, $(20,3 \pm 0,2)^\circ$, $(25,9 \pm 0,2)^\circ$ и $(26,7 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

5. Кристаллическая форма по любому из п.п. 1-4, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотермический пик с максимумом при температуре, равной $(175,2 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, при измерении со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

6. Кристаллическая форма по любому из п.п. 1-5, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую не более 0,01 мас.% в пересчете на массу кристаллической формы, при нагревании от 30°C до 180°C со скоростью, равной 10 К/мин.

7. Кристаллическая форма, определенная в любом из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что обладает изменением массы, составляющим не более 0,2 мас.% в пересчете на массу кристаллической формы, при гравиметрическом измерении сорбции влаги при относительной влажности в диапазоне от 10 до 100% и при температуре, равной $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$.

8. Соль или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой.

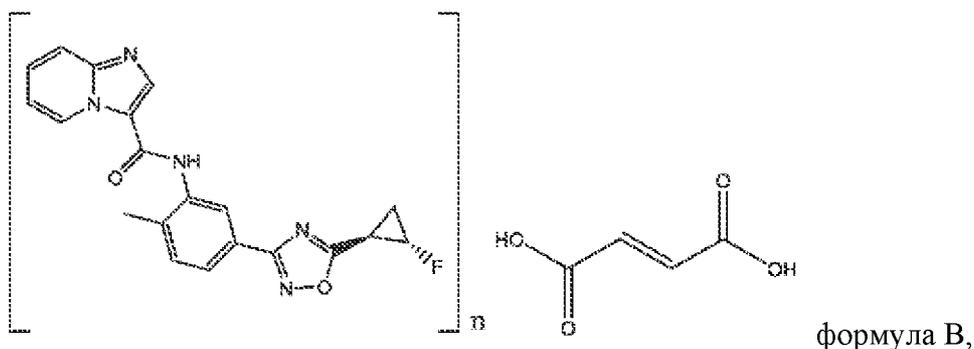
9. Совместный кристалл по п. 8, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты составляет 1,8-2,2:1.

10. Совместный кристалл по п. 8, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты составляет 1,9-2,1:1.

11. Совместный кристалл по п. 8, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты составляет 1,95-2,05:1.

12. Совместный кристалл по п. 8, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты составляет 2:1.

13. Совместный кристалл по п. 8, отличающийся тем, что обладает химической структурой формулы В



где n находится в диапазоне, выбранном из следующих: от 1,8 до 2,2; от 1,9 до 2,1; от 1,95 до 2,05, или равно 2,0.

14. Совместный кристалл по любому из п.п. 8-13, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(12,3 \pm 0,2)$ и $(27,3 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

15. Совместный кристалл по п. 14, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(14,9,0 \pm 0,2)^\circ$, $(16,5 \pm 0,2)^\circ$, $(21,2 \pm 0,2)^\circ$ и $(25,4 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-K-альфа с длиной

волны, равной 0,15406 нм.

16. Совместный кристалл по п. 14 или п. 15, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(18,6 \pm 0,2)^\circ$, $(20,1 \pm 0,2)^\circ$, $(22,6 \pm 0,2)^\circ$, $(22,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(26,5 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

17. Совместный кристалл по любому из п.п. 8-16, отличающийся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) термограммой, содержащей эндотермический пик с началом при температуре, равной $(227 \pm 1)^\circ\text{C}$, при измерении со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

18. Совместный кристалл по любому из п.п. 8-16, отличающийся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) термограммой, содержащей эндотермический пик с максимумом при температуре, равной $(229 \pm 1)^\circ\text{C}$, при измерении со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

19. Совместный кристалл по любому из п.п. 8-18, отличающийся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа (TGA) термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую не более 2,5 мас.% в пересчете на массу совместного кристалла при нагревании от 30°C до 200°C со скоростью, равной 10°C/мин.

20. Совместный кристалл, определенный в любом из п.п. 8-19, отличающийся тем, что обладает изменением массы, составляющим не более 0,2 мас.% в пересчете на массу совместного кристалла, при гравиметрическом измерении сорбции влаги при относительной влажности в диапазоне от 10 до 100% и при температуре, равной $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$.

21. Композиция, содержащая кристаллическую форму, определенную в любом из предыдущих пунктов, и не более 20 мас.%, 10 мас.%, 5 мас.%, 2 мас.% или 1 мас.% любой другой твердофазной формы N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в пересчете на массу композиции.

22. Композиция по п. 21, где кристаллической формой является совместный кристалл по любому из п.п. 8-9 и другой твердофазной формой N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид является форма А, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(13,2 \pm 0,2)^\circ$ и $(19,7 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

23. Композиция по п. 21, где другой твердофазной формой N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид является форма НА, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(12,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(13,6 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

24. Композиция по п. 21, где другой физической формой N-(5-(5-((1R,2S)-2-

фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида является форма НВ, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(6,7 \pm 0,2)^\circ$ и $(18,0 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-K-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

25. Применение кристаллической формы, определенной в любом из п.п. 1-20, или композиции, определенной в любом из п.п. 21-24, для приготовления фармацевтической композиции.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму, определенную в любом из п.п. 1-20, или композицию, определенную в любом из п.п. 21-24, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

27. Фармацевтическая композиция по п. 26, где фармацевтической композицией является пероральная твердая дозированная форма.

28. Кристаллическая форма, определенная в любом из п.п. 1-20, или композиция, определенная в любом из п.п. 21-24, или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 26-27 для применения в качестве лекарственного средства.

29. Кристаллическая форма, определенная в любом из п.п. 1-20, или композиция, определенная в любом из п.п. 21-24, или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 26-27 для применения для лечения и/или профилактики астмы, аллергического ринита, легочной артериальной гипертензии (ПАН), фиброза легких, фиброза печени, фиброза сердца, склеродермии, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), крапивницы, дерматоза, атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, меланомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, тучноклеточной опухоли, мастоцитоза, анафилактического синдрома, диабета типа I или диабета типа II.

30. Кристаллическая форма, определенная в любом из п.п. 1-20, или композиция, определенная в любом из п.п. 21-24, или фармацевтическая композиция по любому из п.п. 26-27 для применения для лечения и/или профилактики крапивницы.

31. Способ получения кристаллической формы, определенной в любом из п.п. 1-7, или композиции, определенной в любом из п.п. 6-9, включающий:

(i) получение N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида в твердой форме;

(ii) растворение N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксоамида, полученного на стадии (i), в растворителе при механическом перемешивании при повышенной температуре;

(iii) охлаждение раствора, полученного в (ii), до комнатной температуры при механическом перемешивании;

(iv) выделение по меньшей мере части кристаллов, полученных на стадии (iii), из маточного раствора;

(v) необязательно промывку выделенных кристаллов, полученных на стадии (iv); и

(vi) сушку кристаллов, полученных на стадии (iii) или (iv).

32. Способ получения совместного кристалла, определенного в любом из п.п. 8-20, или композиции, определенной в любом из п.п. 18-21, включающий:

(a) суспендирование порошкообразной смеси N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид и фумаровой кислоты в растворителе;

(b) нагревание суспензии, полученной в (a), при перемешивании;

(c) охлаждение суспензии, полученной в (b), до комнатной температуры при перемешивании;

(d) выделение по меньшей мере части кристаллов, полученных в (b) или (c), из маточного раствора;

(e) промывку выделенных кристаллов, полученных в (d); и

(f) необязательно, сушку кристаллов, полученных на любой из стадий (d) или (e).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, имеющая форму А, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(5,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,1 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

2. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(8,8 \pm 0,2)^\circ$, $(17,4 \pm 0,2)^\circ$, $(17,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(24,5 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

3. Кристаллическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(8,8 \pm 0,2)^\circ$, $(15,2 \pm 0,2)^\circ$, $(17,1 \pm 0,2)^\circ$, $(17,4 \pm 0,2)^\circ$, $(17,6 \pm 0,2)^\circ$, $(22,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(24,5 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

4. Кристаллическая форма по любому из п.п. 1-3, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(9,8 \pm 0,2)^\circ$, $(10,1 \pm 0,2)^\circ$, $(11,4 \pm 0,2)^\circ$, $(13,2 \pm 0,2)^\circ$, $(18,5 \pm 0,2)^\circ$, $(19,7 \pm 0,2)^\circ$, $(20,3 \pm 0,2)^\circ$, $(25,9 \pm 0,2)^\circ$ и $(26,7 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

5. Кристаллическая форма по любому из п.п. 1-4, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой, содержащей эндотермический пик с максимумом при температуре, равной $(175,2 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, при измерении со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

6. Кристаллическая форма по любому из п.п. 1-5, отличающаяся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую не более 0,01 мас.% в пересчете на массу кристаллической формы, при нагревании от 30°C до 180°C со скоростью, равной 10 К/мин.

7. Кристаллическая форма, определенная в любом из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что обладает изменением массы, составляющим не более 0,2 мас.% в пересчете на массу кристаллической формы, при гравиметрическом измерении сорбции влаги при относительной влажности в диапазоне от 10 до 100% и при температуре, равной $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$.

8. Соль или совместный кристалл N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид с фумаровой кислотой.

9. Совместный кристалл по п. 8, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-

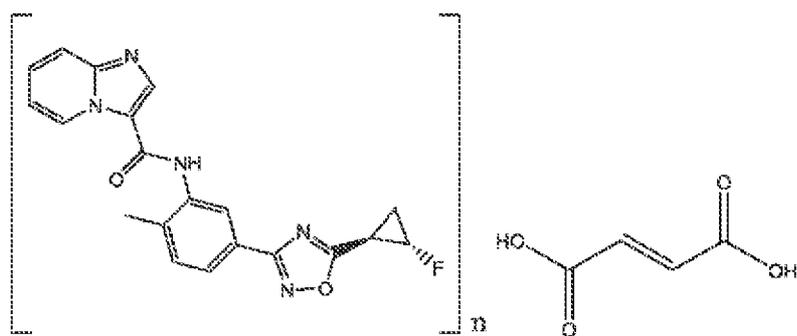
а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты составляет 1,8-2,2:1.

10. Совместный кристалл по п. 8, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты составляет 1,9-2,1:1.

11. Совместный кристалл по п. 8, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты составляет 1,95-2,05:1.

12. Совместный кристалл по п. 8, в котором отношение количества молей N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид к количеству молей фумаровой кислоты составляет 2:1.

13. Совместный кристалл по п. 8, отличающийся тем, что обладает химической структурой формулы В



формула В,

где n находится в диапазоне, выбранном из следующих: от 1,8 до 2,2; от 1,9 до 2,1; от 1,95 до 2,05, или равно 2,0.

14. Совместный кристалл по любому из п.п. 8-13, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(12,3 \pm 0,2)$ и $(27,3 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

15. Совместный кристалл по п. 14, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(14,9,0 \pm 0,2)^\circ$, $(16,5 \pm 0,2)^\circ$, $(21,2 \pm 0,2)^\circ$ и $(25,4 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

16. Совместный кристалл по п. 14 или п. 15, отличающийся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей дополнительные отражения при углах 2-тета, равных $(4,9 \pm 0,2)^\circ$, $(10,0 \pm 0,2)^\circ$, $(11,5 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(18,6 \pm 0,2)^\circ$, $(20,1 \pm 0,2)^\circ$, $(22,6 \pm 0,2)^\circ$, $(22,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(26,5 \pm 0,2)^\circ$, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

17. Совместный кристалл по любому из п.п. 8-16, отличающийся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) термограммой, содержащей эндотермический пик с началом при температуре, равной (227

± 1)°C, при измерении со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

18. Совместный кристалл по любому из п.п. 8-16, отличающийся тем, что обладает полученной с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) термограммой, содержащей эндотермический пик с максимумом при температуре, равной (229 ± 1) °C, при измерении со скоростью нагревания, равной 10 К/мин.

19. Совместный кристалл по любому из п.п. 8-18, отличающийся тем, что обладает полученной с помощью термогравиметрического анализа (TGA) термограммой, указывающей на потерю массы, составляющую не более 2,5 мас.% в пересчете на массу совместного кристалла при нагревании от 30°С до 200°С со скоростью, равной 10°С/мин.

20. Совместный кристалл, определенный в любом из п.п. 8-19, отличающийся тем, что обладает изменением массы, составляющим не более 0,2 мас.% в пересчете на массу совместного кристалла, при гравиметрическом измерении сорбции влаги при относительной влажности в диапазоне от 10 до 100% и при температуре, равной (25 ± 1) °C.

21. Композиция, содержащая кристаллическую форму, определенную в любом из предыдущих пунктов, и не более 20 мас.%, 10 мас.%, 5 мас.%, 2 мас.% или 1 мас.% любой другой твердофазной формы N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид в пересчете на массу композиции.

22. Композиция по п. 21, где кристаллической формой является совместный кристалл по любому из п.п. 8-9 и другой твердофазной формой N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид является форма А, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой (PXRD), содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(13,2 \pm 0,2)$ ° и $(19,7 \pm 0,2)$ °, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°С с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

23. Композиция по п. 21, где другой твердофазной формой N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид является форма НА, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(12,8 \pm 0,2)$ ° и $(13,6 \pm 0,2)$ °, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°С с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

24. Композиция по п. 21, где другой физической формой N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид является форма НВ, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, содержащей отражения при углах 2-тета, равных $(6,7 \pm 0,2)$ ° и $(18,0 \pm 0,2)$ °, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°С с использованием излучения Си-К-альфа с длиной волны, равной 0,15406 нм.

25. Кристаллическая твердая форма N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид, имеющая форму НА, отличающаяся тем, что обладает порошковой рентгенограммой, полученной с

использованием Си-К альфа-излучения. содержащей три или более пиков, выбранных из пиков при углах 2-тета примерно 6,4, примерно 10,7, примерно 12,8, примерно 13,6, примерно 19,3, примерно 19,9 и примерно 25,9 градусов.

26. Кристаллическая твердая форма по п.28, имеющая порошковую рентгенограмму, по существу, такую, как показана на Фигуре 4.

27. Кристаллическая твердая форма по п.29, имеющая термограмму ДСК, по существу, такую, как показана на Фигуре 5.

28. Применение кристаллической формы, определенной в любом из п.п. 1-20 или 25-27, или композиции, определенной в любом из п.п. 21-24, для приготовления фармацевтической композиции.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму, определенную в любом из п.п. 1-20 или 25-27, или композицию, определенную в любом из п.п. 21-24, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, где фармацевтической композицией является пероральная твердая дозированная форма.

31. Способ лечения заболевания или расстройства, опосредованного с-kit киназой, у пациента, включающий введение указанному пациенту кристаллической твердой формы по п. 25 или ее композиции по п. 29.

32. Способ по п.31, где заболевание или нарушение, опосредованное с-kit киназой, представляет собой заболевание, связанное с мастоцитами, респираторное заболевание, воспалительное нарушение, аутоиммунное нарушение, метаболическое заболевание, фиброзное заболевание, кожное заболевание.

33. Способ по п.31, где заболевание или расстройство, опосредованное с-kit киназой, представляет собой астму, аллергический ринит, легочную артериальную гипертензию (РАН), первичную легочную гипертензию (РРН), фиброз легких, фиброз печени, фиброз сердца, склеродерми., синдром раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительную болезнь кишечника (IBD), крапивницу, дерматоз, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, меланому, желудочно-кишечную стромальную опухоль, тучноклеточную опухоль, мастоцитоз, анафилактический синдром, диабет типа I или диабет типа II.

34. Применение кристаллической форм, определенной в любом из п.п. 1-20 или 25-27, или композиции, определенной в любом из п.п. 21-24, или фармацевтической композиции по любому из п.п. 29-30 в качестве лекарственного средства.

35. Применение кристаллической формы, определенной в любом из п.п. 1-20 или 25-27, или композиции, определенной в любом из п.п. 21-24, или фармацевтической композиции по любому из п.п. 29-30 для лечения и/или профилактики астмы, аллергического ринита, легочной артериальной гипертензии (РАН), фиброза легких, фиброза печени, фиброза сердца, склеродермии, синдрома раздраженной толстой кишки (IBS), воспалительной болезни кишечника (IBD), крапивницы, дерматоза, атопического

дерматита, аллергического контактного дерматита, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, меланомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, тучноклеточной опухоли, мастоцитоза, анафилактического синдрома, диабета типа I или диабета типа II.

36. Применение кристаллической формы, определенной в любом из п.п. 1-20 или 25-27, или композиции, определенной в любом из п.п. 21-24, или фармацевтической композиции по любому из п.п. 29-30 для лечения и/или профилактики крапивницы.

37. Способ получения кристаллической формы, определенной в любом из п.п. 1-20 или 25-27, или композиции, определенной в любом из п.п. 21-24, включающий:

(i) получение N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида в твердой форме;

(ii) растворение N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида, полученного на стадии (i), в растворителе при механическом перемешивании при повышенной температуре;

(iii) охлаждение раствора, полученного в (ii), до комнатной температуры при механическом перемешивании;

(iv) выделение по меньшей мере части кристаллов, полученных на стадии (iii), из маточного раствора;

(v) необязательно промывку выделенных кристаллов, полученных на стадии (iv); и

(vi) сушку кристаллов, полученных на стадии (iii) или (iv).

38. Способ получения совместного кристалла, определенного в любом из п.п. 1-20 или 25-27, или композиции, определенной в любом из п.п. 21-24, включающий:

(a) суспендирование порошкообразной смеси N-(5-(5-((1R,2S)-2-фторциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида и фумаровой кислоты в растворителе;

(b) нагревание суспензии, полученной в (a), при перемешивании;

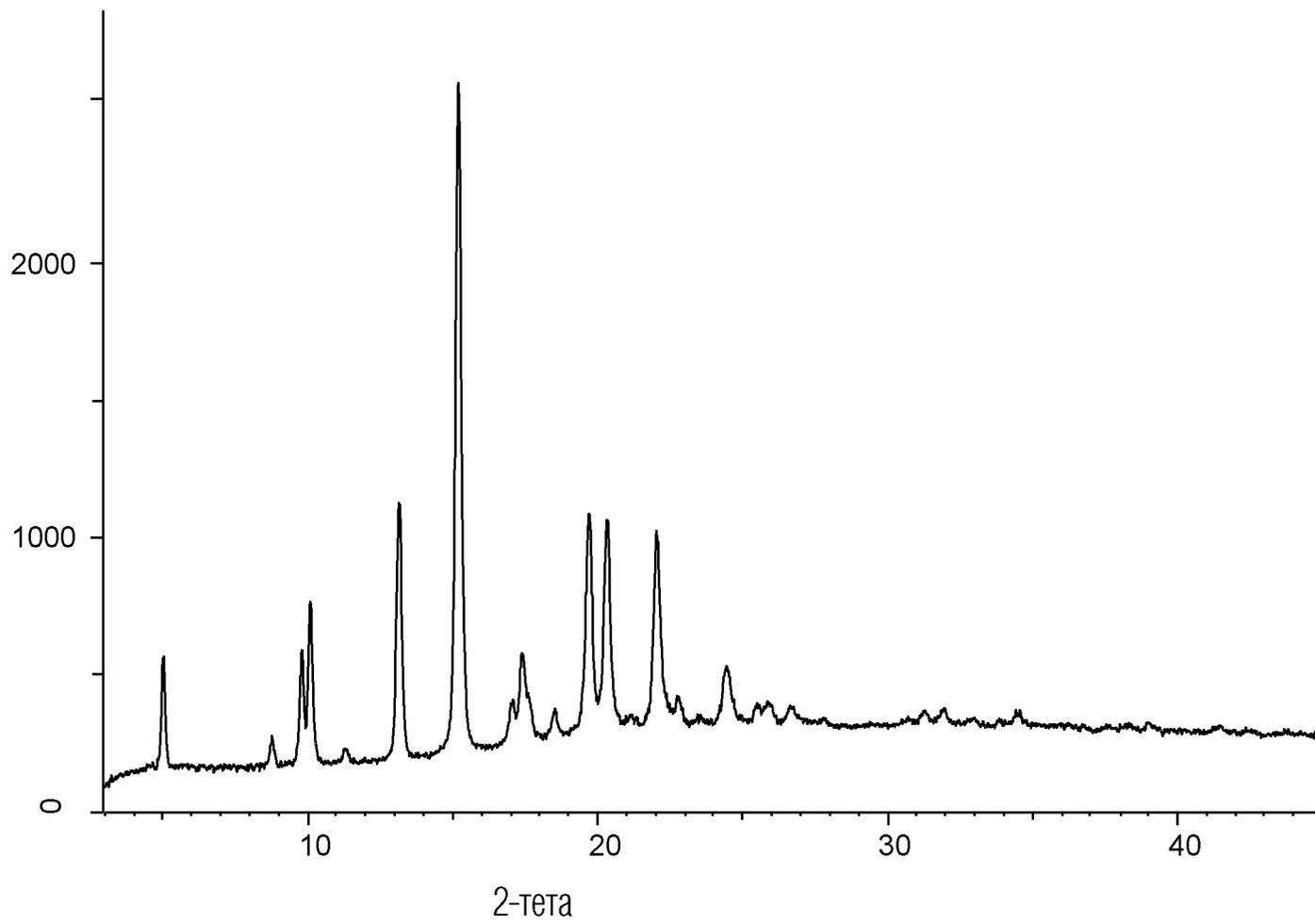
(c) охлаждение суспензии, полученной в (b), до комнатной температуры при перемешивании;

(d) выделение по меньшей мере части кристаллов, полученных в (b) или (c), из маточного раствора;

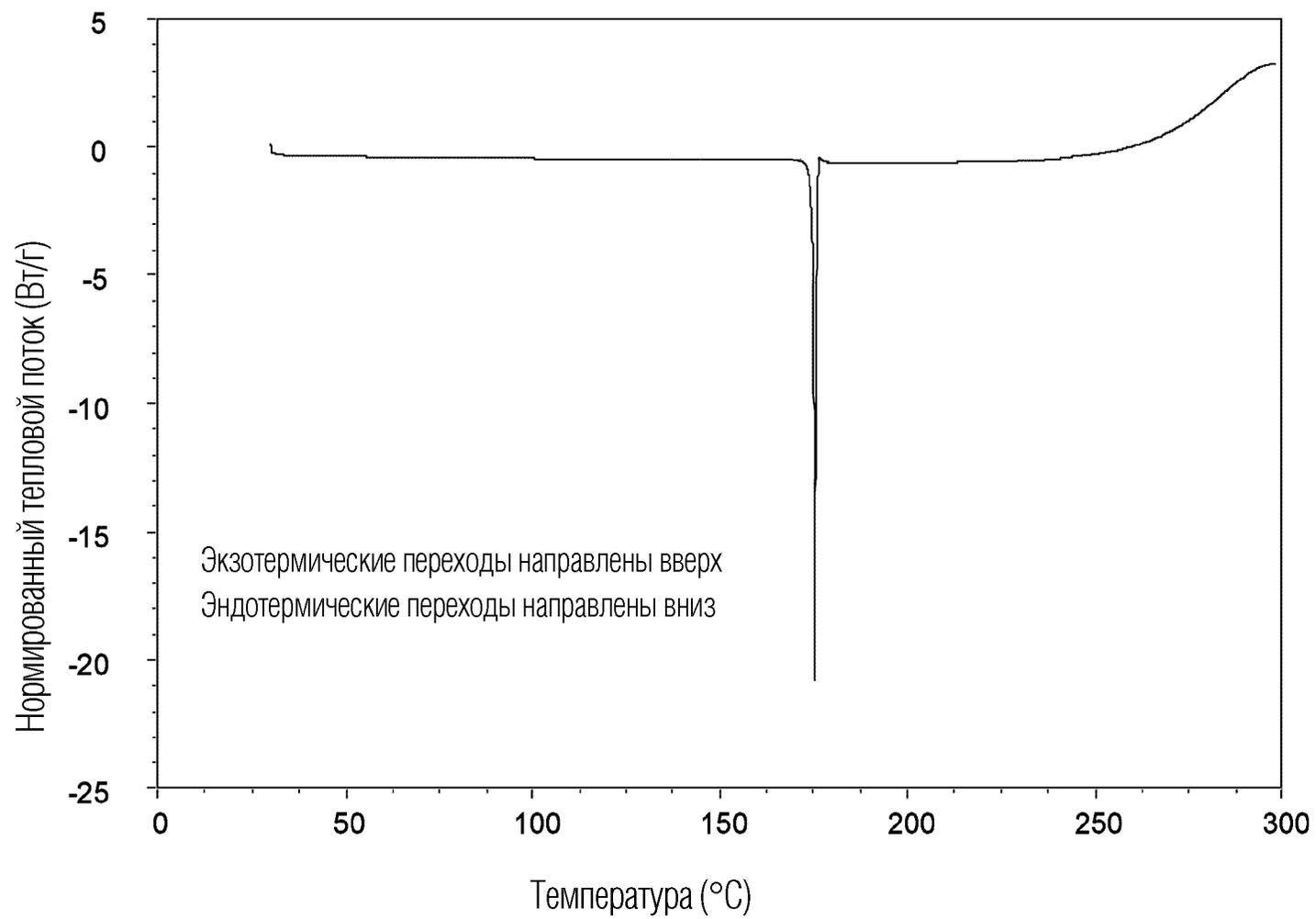
(e) промывку выделенных кристаллов, полученных в (d); и

(f) необязательно, сушку кристаллов, полученных на любой из стадий (d) или (e).

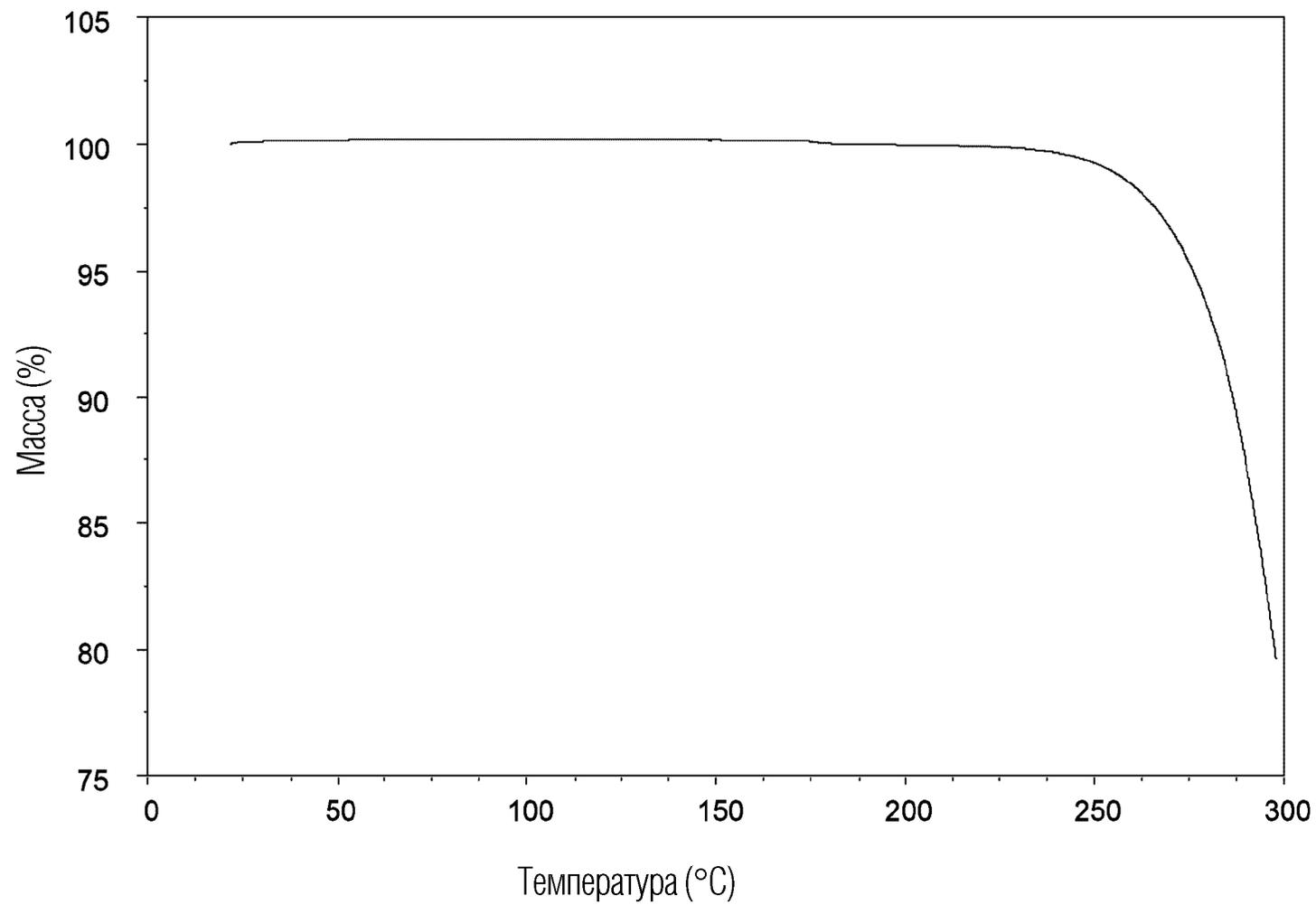
По доверенности



ФИГ. 1

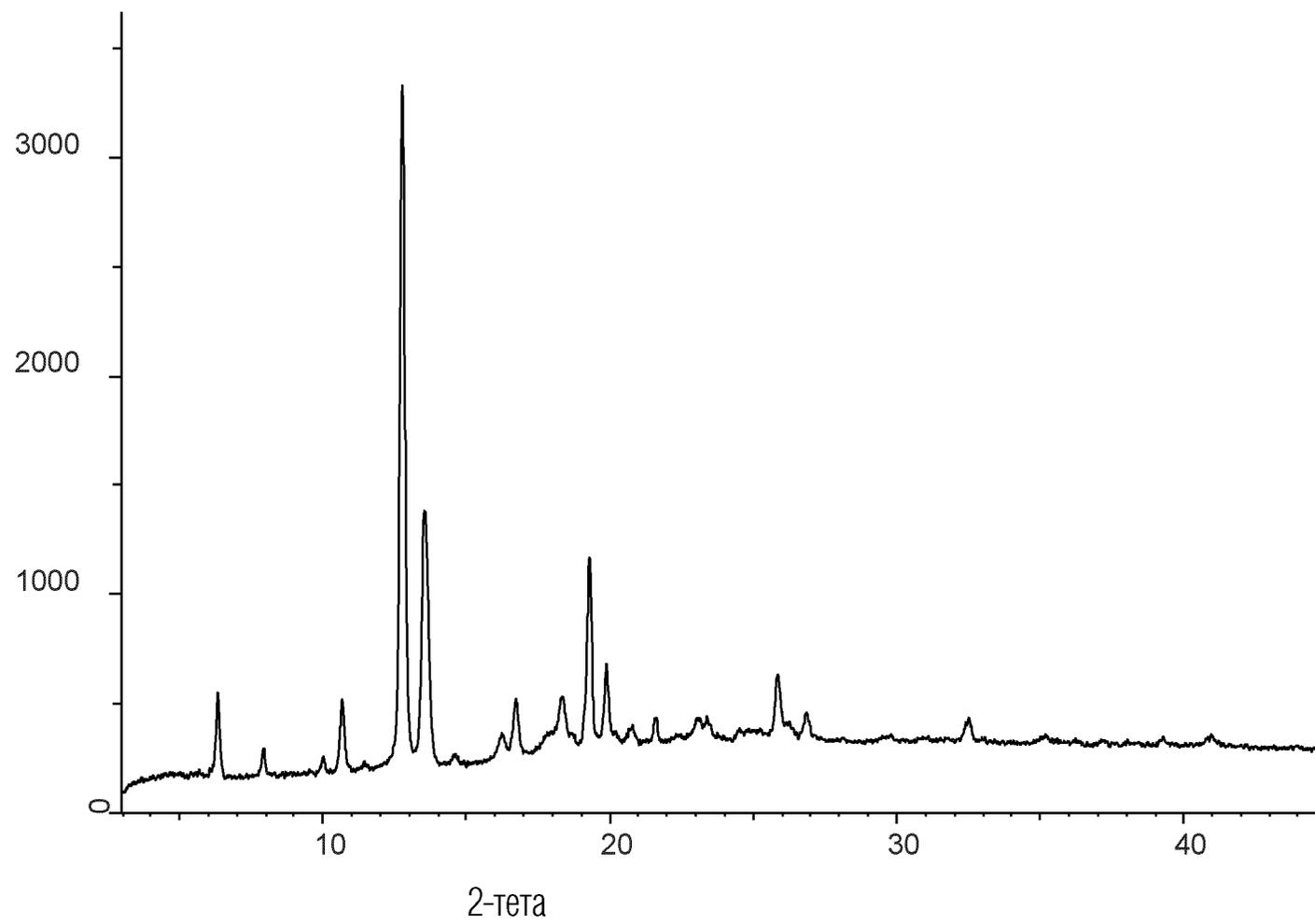


ФИГ. 2



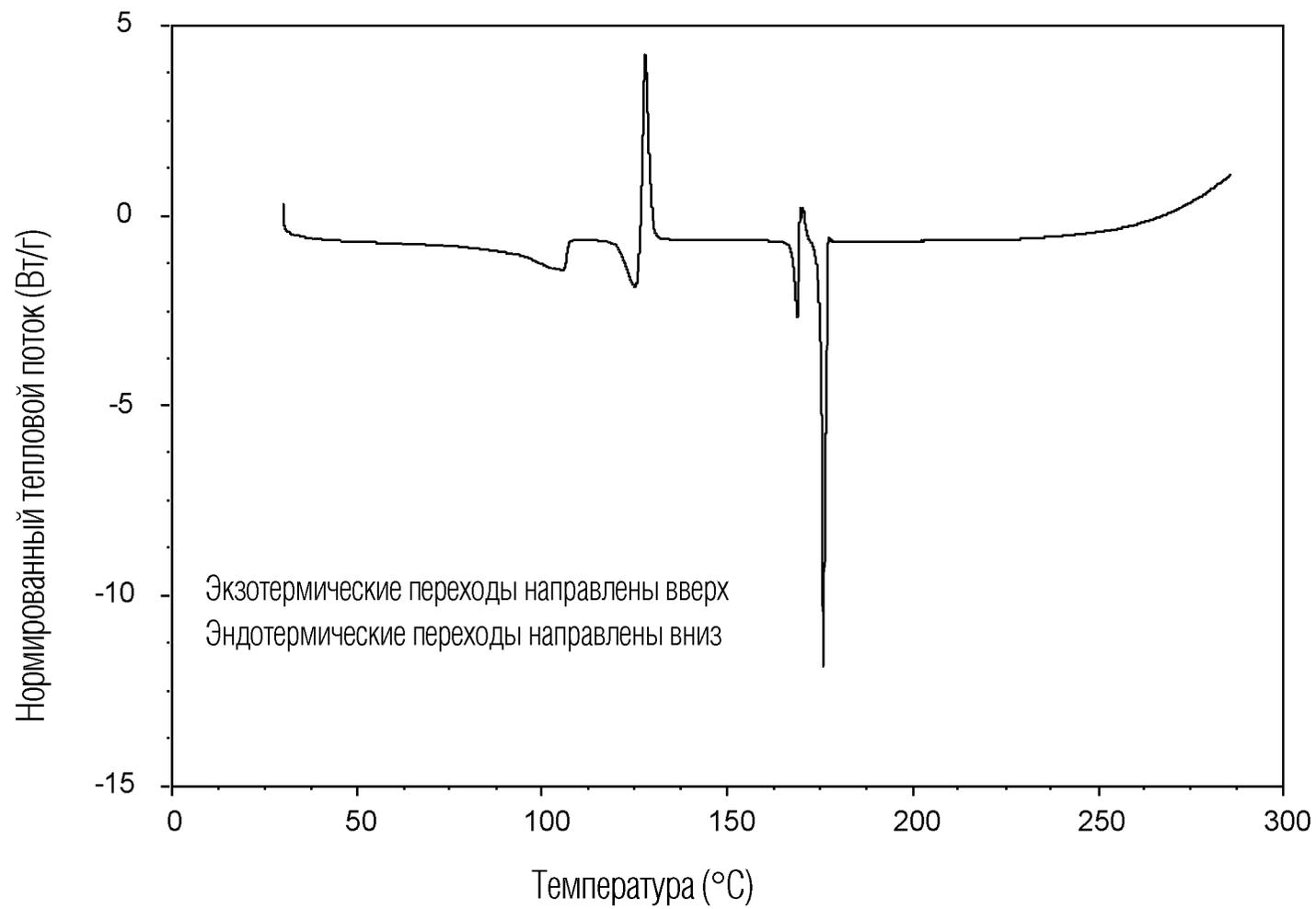
3/14

ФИГ. 3

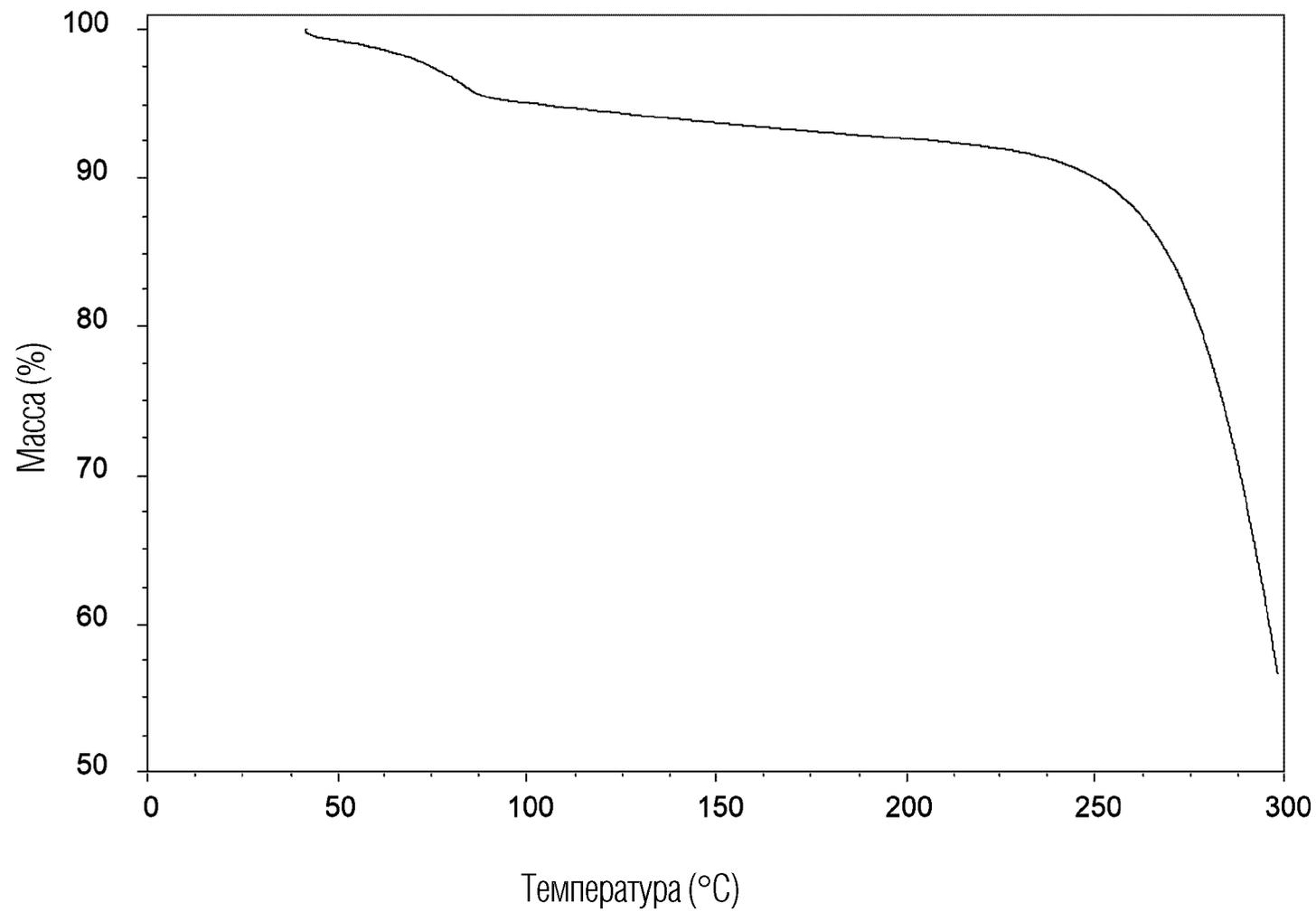


4/14

ФИГ. 4

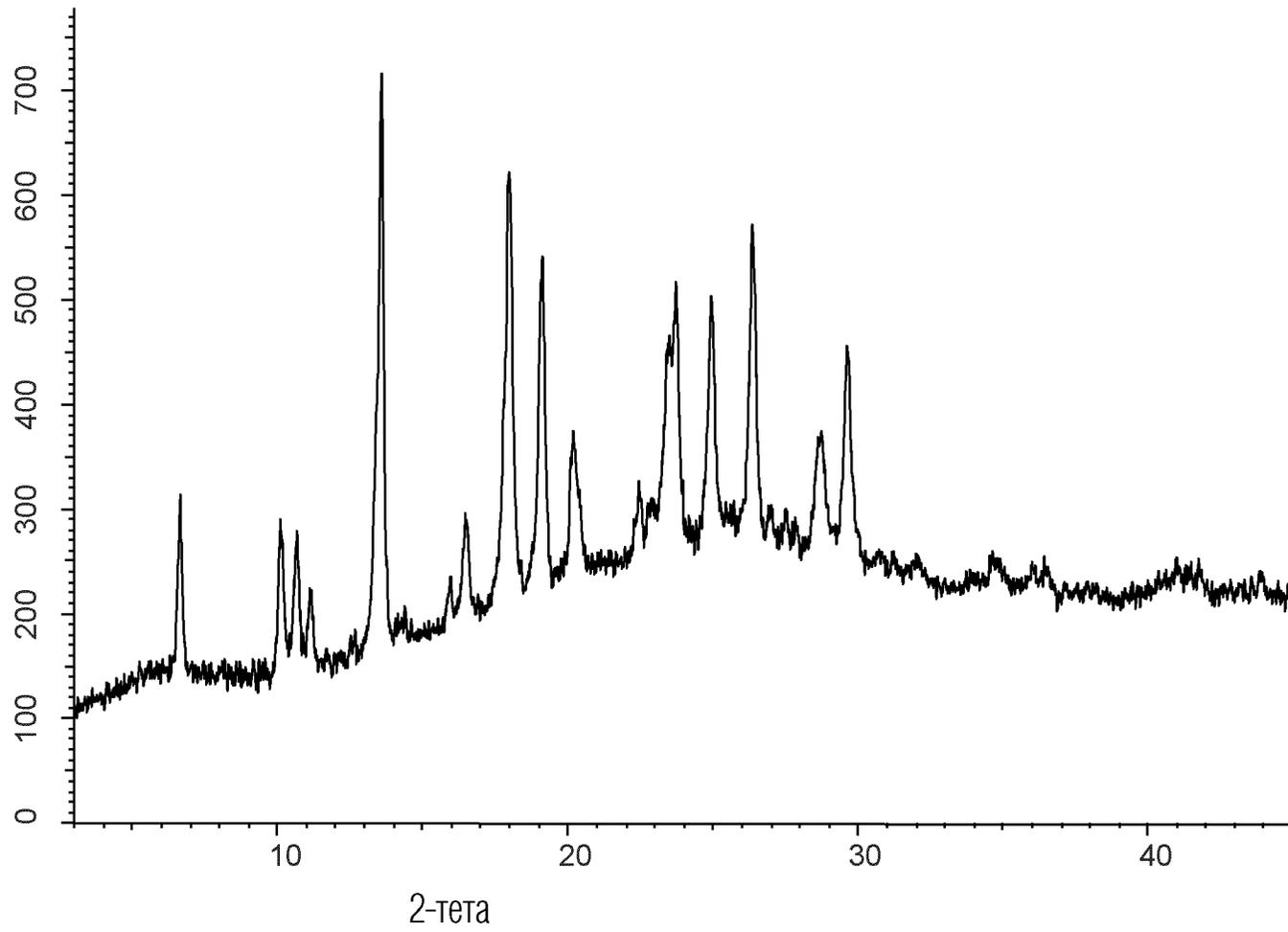


ФИГ. 5



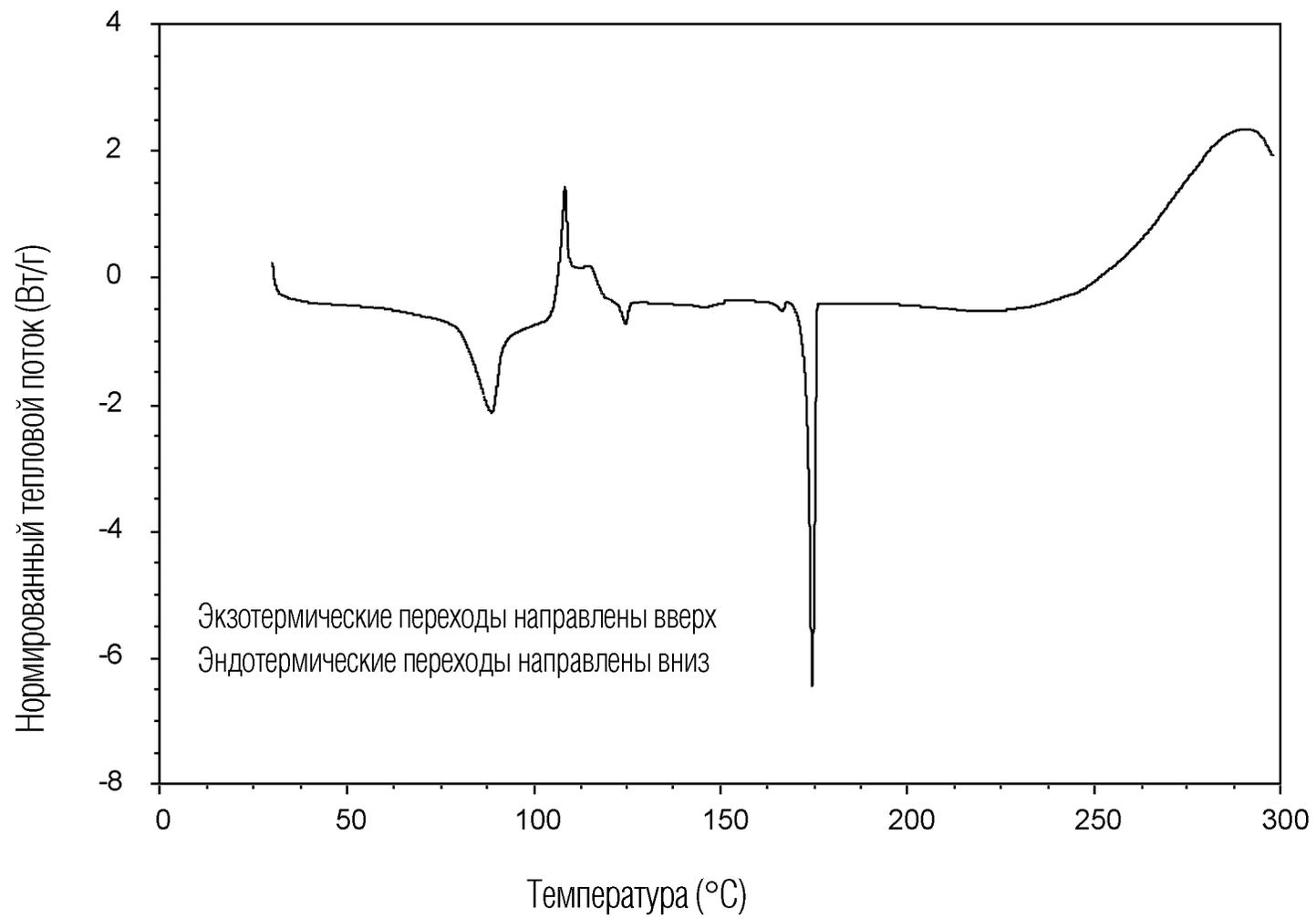
6/14

ФИГ. 6

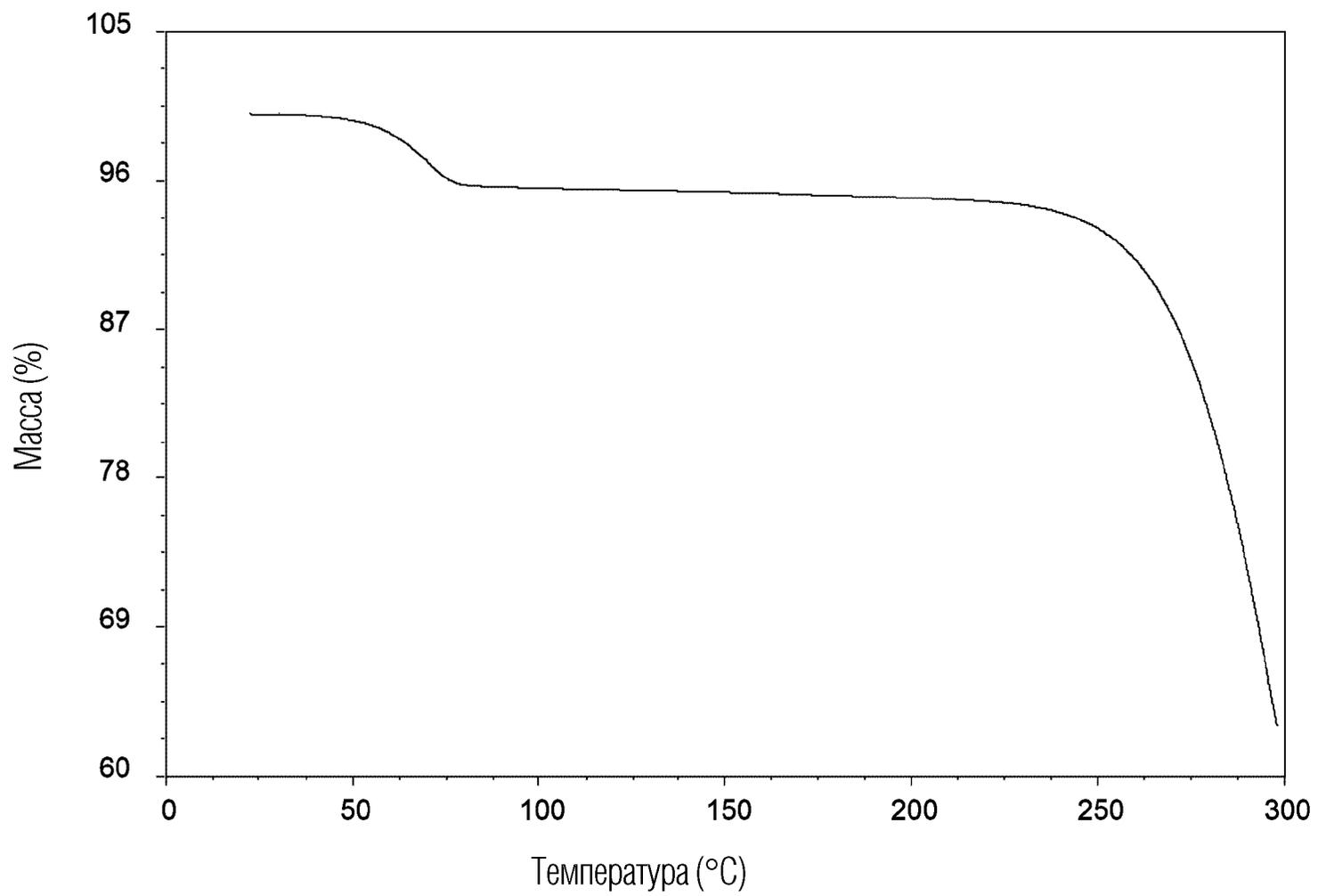


7/14

ФИГ. 7

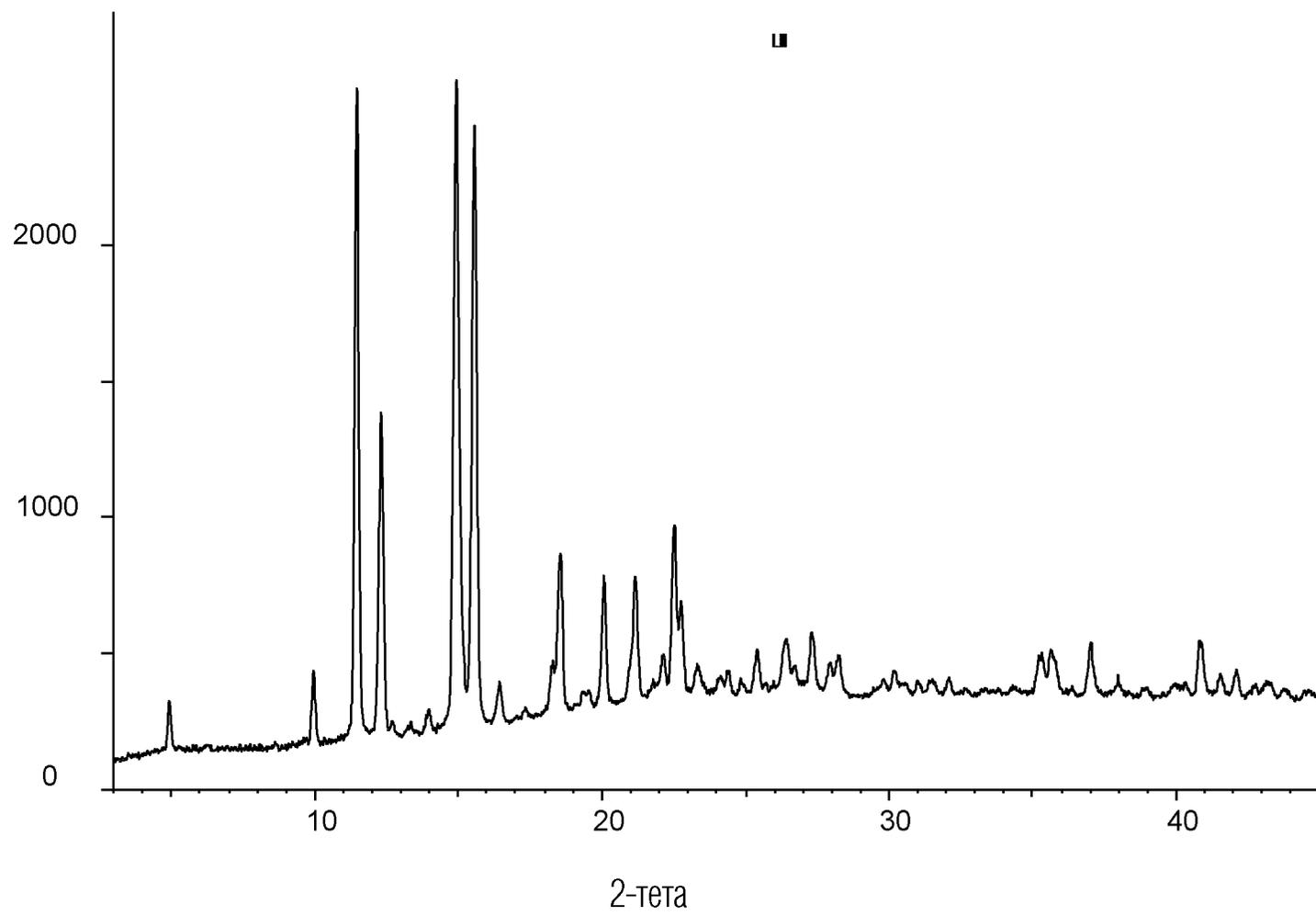


ФИГ. 8



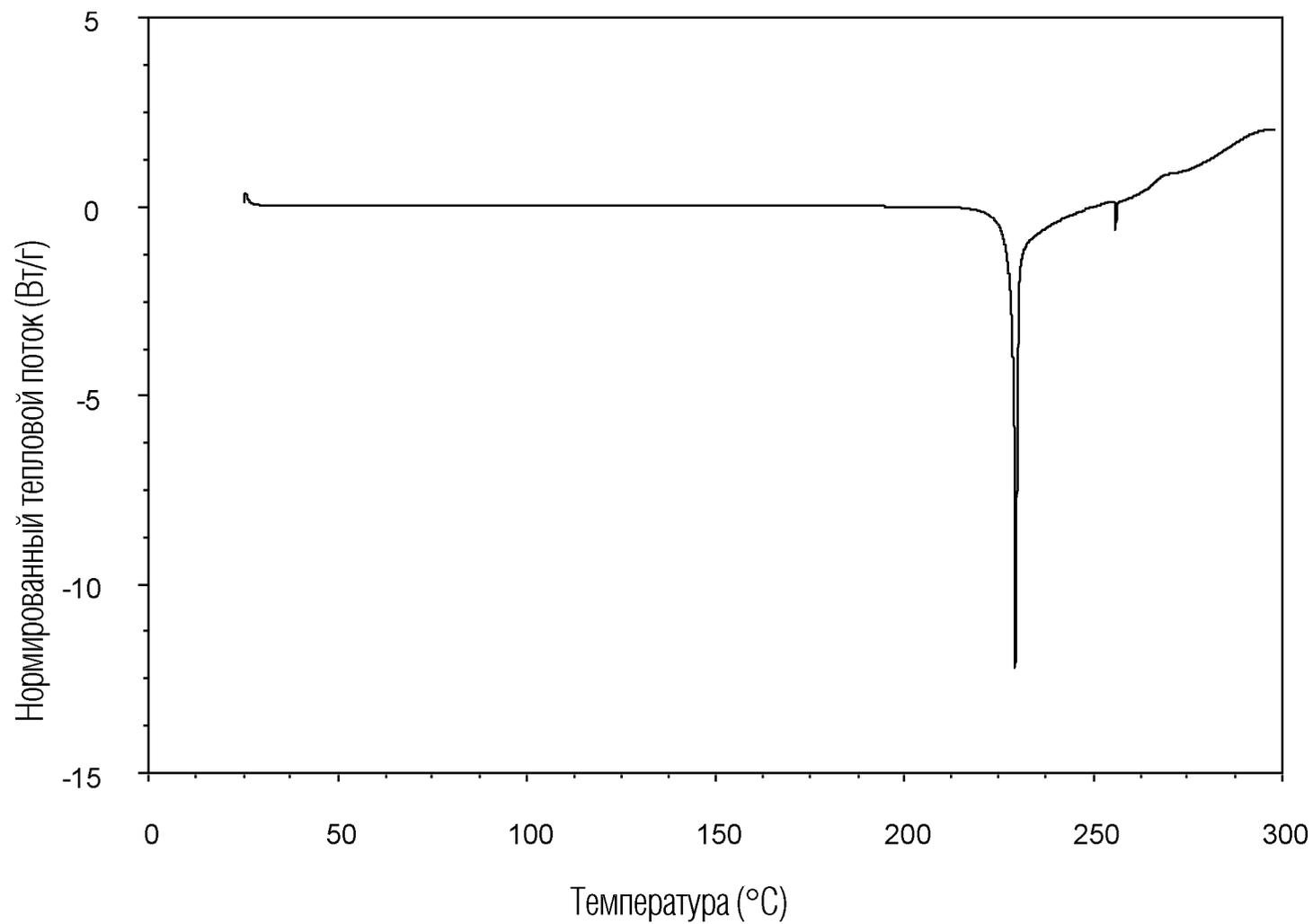
9/14

ФИГ. 9

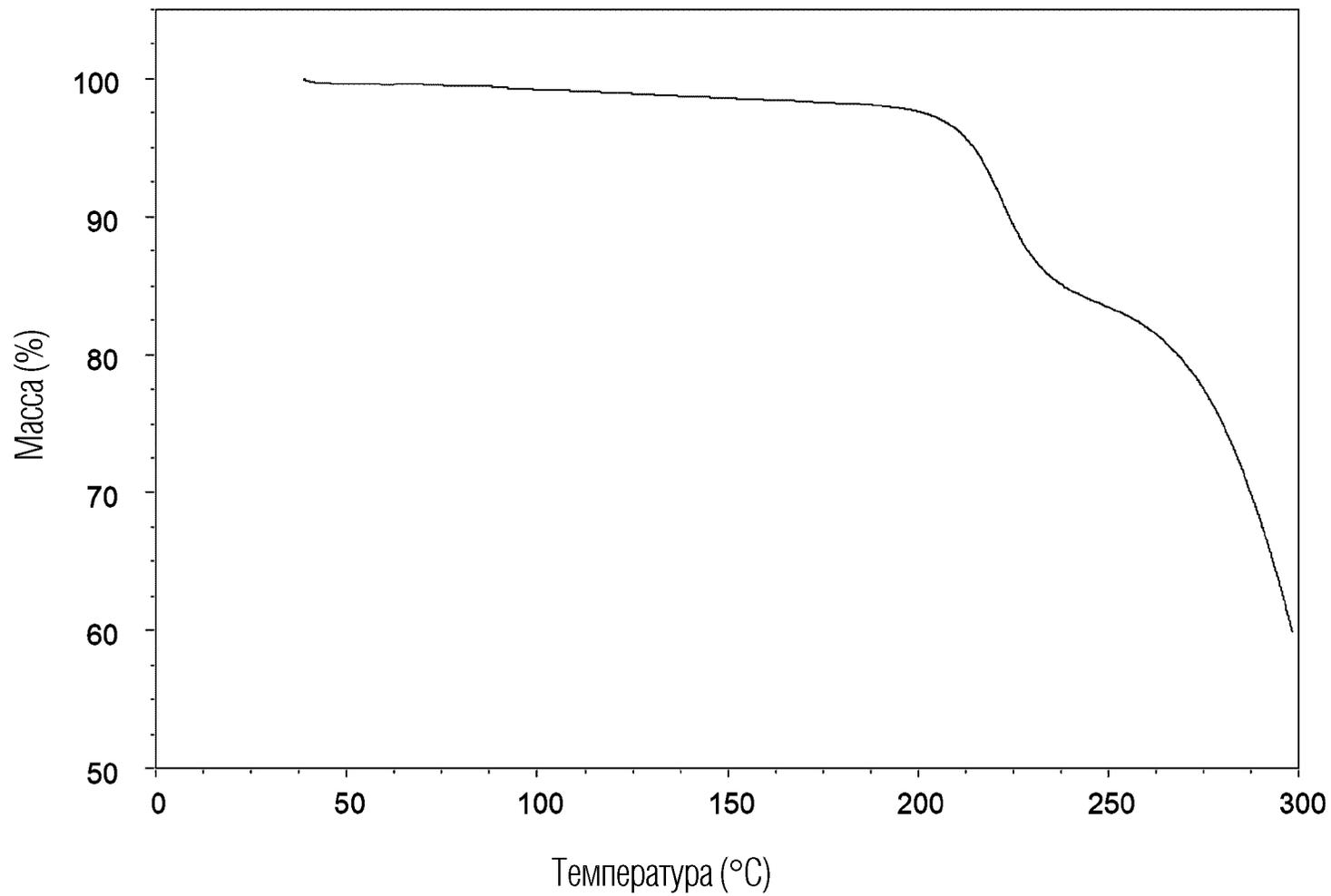


10/14

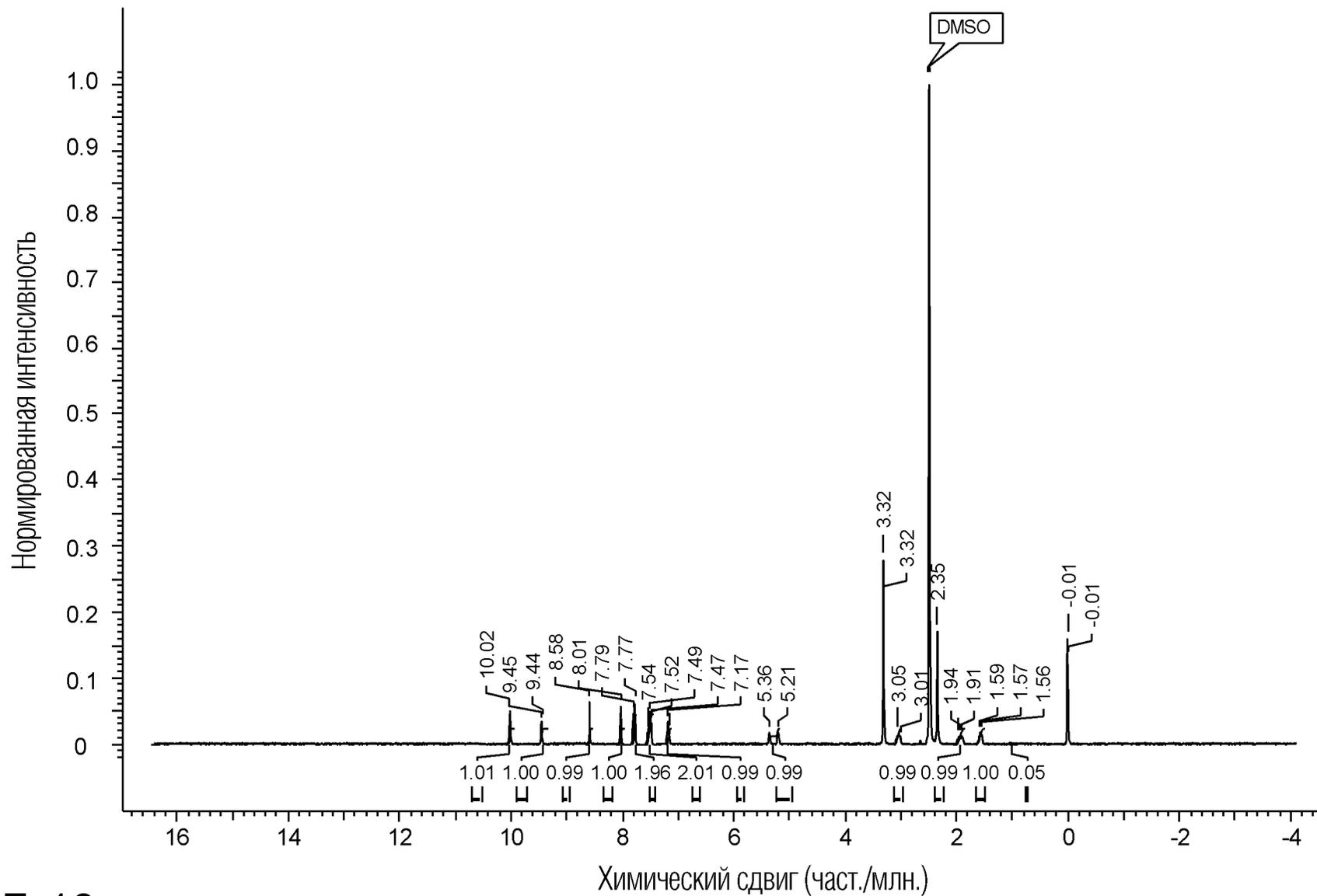
ФИГ. 10



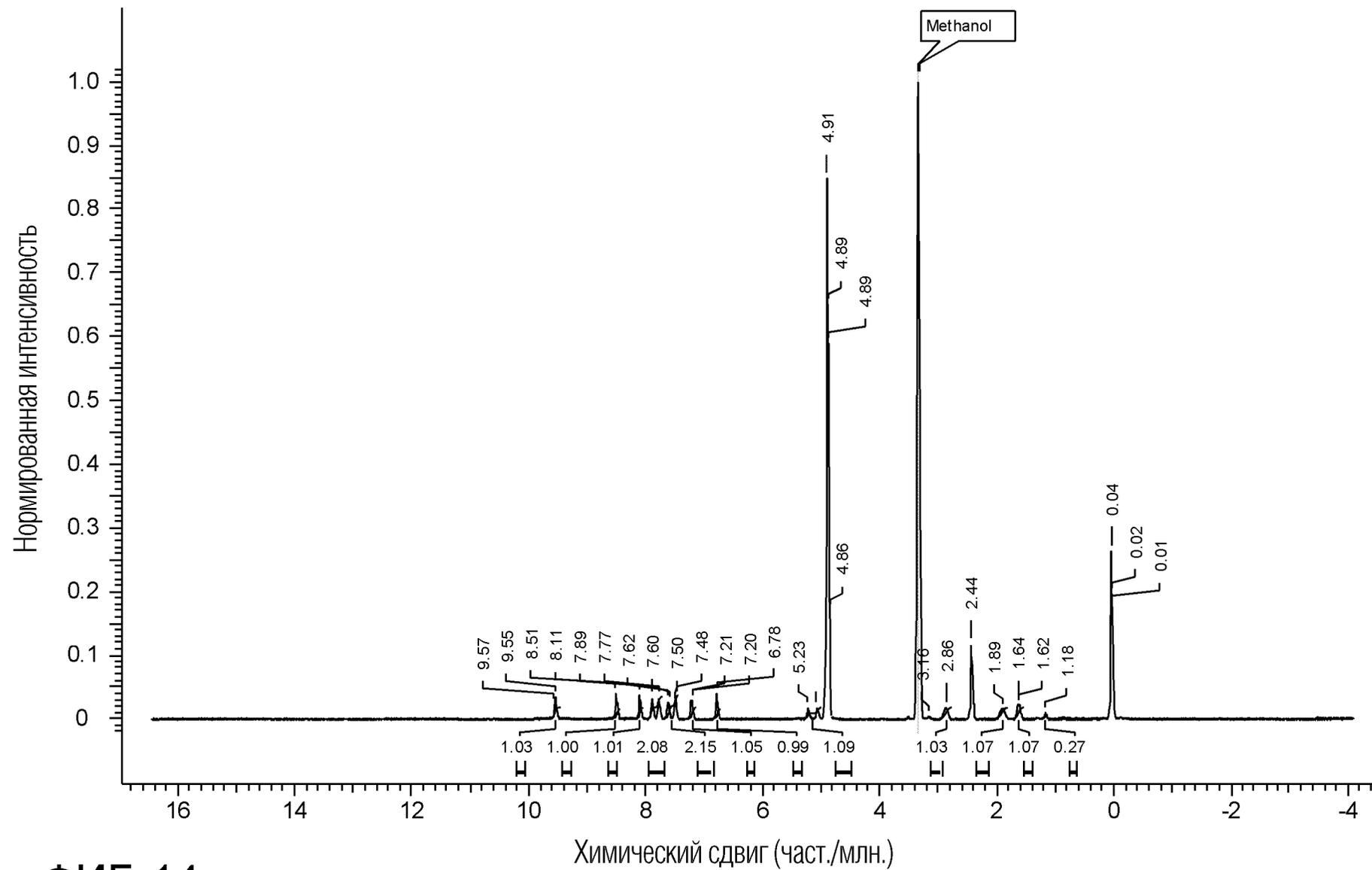
ФИГ. 11



ФИГ. 12



ФИГ. 13



ФИГ. 14

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 203657PCWO	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/CN2020/090060	International filing date (<i>day/month/year</i>) 13 May 2020	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 13 May 2019
Applicant NOVARTIS AG		

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

This international search report consists of a total of 7 sheets.

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

1. **Basis of the report**

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

the international application in the language in which it was filed.

a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

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

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

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

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

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

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established by this Authority to read as follows:

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

the text is approved as submitted by the applicant.

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

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

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

as suggested by the applicant.

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

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

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Provided are crystalline forms of N-(5-{5-((1R,2S)-2-fluorocyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide fumaric acid, in particular Form A and a N-(5-{5-((1R,2S)-2-fluorocyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide fumaric acid co-crystal. Provided are also the processes for preparation of such crystalline forms. Furthermore, Provided is a pharmaceutical composition comprising said N-(5-{5-((1R,2S)-2-fluorocyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide fumaric acid Form A, or said N-(5-{5-((1R,2S)-2-fluorocyclopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide fumaric acid co-crystal, and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The pharmaceutical composition can be used as a medicament, in particular for the treatment and/or prophylaxis of a mast-cell associated disease, a respiratory disease, an inflammatory disorder, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), an autoimmune disorder, a metabolic disease, a fibrosis disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/090060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i		
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) C07D471; A61K31; A61P3; A61P17; A61P29; A61P11		
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) CNABS, DWPI, SIPOASBS, CNTXT, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, ISI-Web of science, Science direct, pubmed, stnext: crystal+, co w crystal, structure, oxadiazol, methylphenyl, pyridine, carboxamidc		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013033070 A1 (IRM LLC et.al.) 07 March 2013 (2013-03-07) page 143, example F110, page 50 lines 26-33	8
A	WO 2013033070 A1 (IRM LLC et.al.) 07 March 2013 (2013-03-07) page 143, example F110, page 50 lines 26-33	1-7, 9-32
A	WO 2013033167 A1 (IRM LLC et.al.) 07 March 2013 (2013-03-07) all documents	1-32
A	WO 2013033203 A1 (IRM LLC et.al.) 07 March 2013 (2013-03-07) all documents	1-32
A	WO 2013033116 A1 (IRM LLC et.al.) 07 March 2013 (2013-03-07) all documents	1-32
A	BABAEI, Maryam Abbaspour et al., "Receptor tyrosine kinase (c-Kit) inhibitors: a potential therapeutic target in cancer cells," <i>Drug Design, Development and Therapy</i> , Vol. 10, 31 December 2016 (2016-12-31), pages 2443-2459	1-32
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 30 July 2020		Date of mailing of the international search report 12 August 2020
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer JIAO,Shiyong
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No. 01053961915

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/090060

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROSKOSKI Robert Jr., . "The role of small molecule Kit protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of neoplastic disorders, " <i>Pharmacological Research</i> , Vol. 133, 25 April 2018 (2018-04-25), pages 35-52	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/090060

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2013033070	A1	07 March 2013	MY	167245	A	14 August 2018
				ZA	201401113	B	28 October 2015
				CA	2845159	A1	07 March 2013
				KR	101959590	B1	18 March 2019
				TR	201909189	T4	22 July 2019
				NZ	621092	A	24 June 2016
				ES	2732671	T3	25 November 2019
				CN	103764653	A	30 April 2014
				SG	2014011050	A	28 August 2014
				AR	087752	A1	16 April 2014
				LT	2751102	T	10 July 2019
				CN	103764653	B	02 December 2015
				AU	2012300248	A1	17 April 2014
				MX	2014002482	A	25 November 2014
				PL	2751102	T3	30 September 2019
				EA	024293	B1	30 September 2016
				EA	201490540	A1	30 June 2014
				JP	6117208	B2	19 April 2017
				MA	35459	B1	01 September 2014
				CO	6900140	A2	20 March 2014
				GT	201400036	A	02 June 2015
				US	2013059846	A1	07 March 2013
				US	9199981	B2	01 December 2015
				PE	20141033	A1	30 August 2014
				AP	201407494	A0	31 March 2014
				PT	2751102	T	10 July 2019
				EP	2751102	B1	27 March 2019
				DK	2751102	T3	01 July 2019
				CU	20140023	A7	24 April 2014
				AU	2012300248	B2	27 August 2015
				TN	2014000061	A1	01 July 2015
				HU	E044373	T2	28 October 2019
				IL	231226	D0	30 April 2014
				UY	34300	A	05 April 2013
				CL	2014000494	A1	05 September 2014
				UA	110841	C2	25 February 2016
				AP	201407494	D0	31 March 2014
				SI	2751102	T1	30 August 2019
				BR	112014004504	A2	28 March 2017
				TW	201313716	A	01 April 2013
				KR	20140071382	A	11 June 2014
				CR	20140106	A	02 May 2014
				JP	2014525444	A	29 September 2014
				MX	342329	B	26 September 2016
				TW	1543981	B	01 August 2016
				HR	P20191140	T1	20 September 2019
				EP	2751102	A1	09 July 2014
				RS	59025	B1	30 August 2019
				PE	10332014	A1	30 August 2014
WO	2013033167	A1	07 March 2013	AU	2012302042	B2	31 March 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/090060

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CN 103797011 A	14 May 2014
		AR 087753 A1	16 April 2014
		EP 2751104 A1	09 July 2014
		MX 2014002484 A	25 November 2014
		PL 2751104 T3	30 April 2020
		GT 201400034 A	19 February 2015
		UY 34301 A	05 April 2013
		CN 103797011 B	30 March 2016
		JP 2014525448 A	29 September 2014
		MX 339937 B	17 June 2016
		US 8569283 B2	29 October 2013
		US 2013059832 A1	07 March 2013
		PE 20140909 A1	20 July 2014
		US 2014031333 A1	30 January 2014
		CO 6900141 A2	20 March 2014
		ZA 201401175 B	28 January 2015
		SG 2014014369 A	26 September 2014
		CA 2845169 A1	07 March 2013
		TW 201313717 A	01 April 2013
		MA 35460 B1	01 September 2014
		JP 6134319 B2	24 May 2017
		CU 20140024 A7	24 April 2014
		CR 20140107 A	02 May 2014
		IL 231227 D0	30 April 2014
		AP 201407493 A0	31 March 2014
		US 2014228347 A1	14 August 2014
		EA 026152 B1	31 March 2017
		BR 112014004560 A2	04 April 2017
		AU 2012302042 A1	17 April 2014
		EP 2751104 B1	25 September 2019
		US 9023839 B2	05 May 2015
		KR 20140075692 A	19 June 2014
		PT 2751104 T	16 December 2019
		PE 09092014 A1	20 July 2014
		CL 2014000492 A1	03 October 2014
		AP 201407493 D0	31 March 2014
		US 8754071 B2	17 June 2014
		EA 201490545 A1	30 July 2014
		KR 101962495 B1	26 March 2019
		TN 2014000068 A1	01 July 2015
		ES 2761332 T3	19 May 2020
WO 2013033203 A1	07 March 2013	CN 103930424 A	16 July 2014
		US 2015051206 A1	19 February 2015
		EA 201490539 A1	30 June 2014
		EP 2751105 A1	09 July 2014
		AU 2012302080 A1	17 April 2014
		BR 112014003963 A2	21 March 2017
		JP 2014525450 A	29 September 2014
		KR 20140071384 A	11 June 2014
		CA 2845791 A1	07 March 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/090060

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2013033116	A1	07 March 2013	EP	2751103	A1	09 July 2014
				CA	2845785	A1	07 March 2013
				KR	20140071383	A	11 June 2014
				EA	201490537	A1	30 July 2014
				CN	104024254	A	03 September 2014
				US	2015011508	A1	08 January 2015
				AU	2012302176	A1	17 April 2014
				JP	2014525447	A	29 September 2014
				BR	112014004319	A2	14 March 2017
.....							