

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007126770/04, 14.12.2005

(30) Конвенционный приоритет:
15.12.2004 US 60/636,387
18.11.2005 US 60/737,985

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2009 Бюл. № 3

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
16.07.2007(86) Заявка РСТ:
US 2005/045158 (14.12.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2006/065853 (22.06.2006)Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский пер., 14,
стр.1, 4 этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк.",
В.Н.Дементьеву(71) Заявитель(и):
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)(72) Автор(ы):
ОРВЭТ Майкл Дж. (US),
МЭЛЛИ Мэри Ф. (US),
СКЛЭМ Роксана Ф. (US),
ФЭБИАН Стивен Р. (US),
ЙАНГ Бинг-шиу (US),
РОССО Виктор В. (US)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА ФАКТОРА ХА

(57) Формула изобретения

1. Форма N-1 кристаллического 3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1-(4-метоксифенил)-6-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)-фенил]-1,4,5,6-тетрагидропиразол-[3,4-с]-пиридин-7-она, которая характеризуется параметрами элементарной ячейки, равными следующим параметрам:

размеры ячейки:

a=9,534 (1) Е

b=9,842 (1) Е

c=13,469 (1) Е

 $\alpha=87,95$ (1) $\beta=83,18$ (1) $\gamma=70,22$ (1)

пространственная группа P-1

молекулы / асимметричная ячейка 1,

при этом указанная кристаллическая форма находится при температуре около +22°C.

2. Форма N-1 по п.1, отличающаяся тем, что она характеризуется относительными атомными координатами, которые указаны в таблице 3.

3. Форма N-1 по п.1, отличающаяся тем, что она характеризуется порошковой рентгеновской диффрактограммой, которая приведена на фиг.1.

4. Форма N-1 по п.1, отличающаяся тем, что она характеризуется порошковой рентгеновской диффрактограммой, включающей следующие величины $2\theta(\text{CuK}\alpha\lambda=1,5418\text{Е})$: $6,6\pm 0,1$, $11,3\pm 0,1$, $12,5\pm 0,1$, $15,6\pm 0,1$, $19,2\pm 0,1$ и $20,3\pm 0,1$ при примерно 22°C.

5. Форма N-1 по п.1, отличающаяся тем, что она характеризуется термограммой, полученной методом дифференциальной сканирующей калориметрии, которая показана на фиг.7 с начальными пиками при температуре около 222-226°C.

6. Форма N-3 кристаллического 3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1-(4-метоксифенил)-6-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)-фенил]-1,4,5,6-тетрагидропиразол-[3,4-с]-пиридин-7-она, которая характеризуется параметрами элементарной ячейки, имеющими следующие значения:

размеры ячейки:

a=8,959 (3) Å

b=9,840 (2) Å

c=14,826 (6) Å

$\alpha=76,27$ (2)

$\beta=86,38$ (2)

$\gamma=69,18$ (2)

пространственная группа P-1

молекулы / асимметричная ячейка 1,

при этом кристаллическая форма находится при температуре около 22°C.

7. Форма N-3 по п.6, отличающаяся тем, что она характеризуется относительными атомными координатами, которые перечислены в таблице 4.

8. Форма N-3 по п.6, отличающаяся тем, что она характеризуется порошковой рентгеновской диффрактограммой, которая показана на фиг.2.

9. Форма N-3 по п.6, отличающаяся тем, что она характеризуется порошковой рентгеновской диффрактограммой, включающей следующие величины 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda=1,5418$ Å): $6,1\pm0,1$, $9,9\pm0,1$, $12,2\pm0,1$, $15,4\pm0,1$, $19,3\pm0,1$, $23,1\pm0,1$ и $24,4\pm0,1$ при примерно 22°C.

10. Форма H2-2 кристаллического 3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1-(4-метоксифенил)-6-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)-фенил]-1,4,5,6-тетрагидропиразол-[3,4-с]-пиридин-7-она, которая характеризуется параметрами элементарной ячейки, равными следующим величинам:

размеры ячейки:

a=16,445 (2) Å

b=17,319 (1) Å

c=18,997 (2) Å

$\alpha=71,65$ (1)(1)

$\beta=78,86$ (1)

$\gamma=87,78$ (1)

пространственная группа P-1

молекулы / асимметричная ячейка 4,

при этом кристаллическая форма находится при температуре около -50°C.

11. Форма H2-2 по п.10, отличающаяся тем, что она характеризуется относительными атомными координатами, которые приведены в таблице 5.

12. Форма H2-2 по п.10, отличающаяся тем, что она характеризуется порошковой рентгеновской диффрактограммой, которая приведена на фиг.4.

13. Форма H2-2 по п.10, отличающаяся тем, что она характеризуется порошковой рентгеновской диффрактограммой, включающей следующие величины 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda=1,5418$ Å): $5,4\pm0,1$, $9,7\pm0,1$, $12,2\pm0,1$, $14,6\pm0,1$, $16,2\pm0,1$ и $22,3\pm0,1$ при примерно 22°C.

14. Форма H2-2 по п.10, отличающаяся тем, что она характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса около 7,1% до примерно 80°C.

15. Форма DC-4 кристаллического 3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1-(4-метоксифенил)-6-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)-фенил]-1,4,5,6-тетрагидропиразол-[3,4-с]-пиридин-7-она, которая характеризуется параметрами элементарной ячейки, равными следующим величинам:

размеры ячейки:

a=8,951 (2) Å

b=9,789(3) Å

c=17,263 (4) Å

$\alpha=69,30$ (2)

$\beta=83,24$ (2)

$\gamma=69,78$ (2)

пространственная группа P-1

молекулы / асимметричная ячейка 1,

при этом кристаллическая форма находится при температуре около +22°C.

16. Форма DC-4 по п.15, отличающаяся тем, что она характеризуется относительными атомными координатами, которые приведены в таблице 6.

17. Форма DC-4 по п.15, отличающаяся тем, что она характеризуется порошковой рентгеновской диффрактограммой, которая показана на фиг.5.

18. Форма DC-4 по п.15, отличающаяся тем, что она характеризуется порошковой рентгеновской диффрактограммой, включающей следующие величины 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda=1,5418$ E): $5,5\pm 0,1$, $11,8\pm 0,1$, $13,8\pm 0,1$, $15,2\pm 0,1$, $18,8\pm 0,1$, $21,1\pm 0,1$ и $23,8\pm 0,1$ при примерно 22°C.

19. Форма DC-4 по п.15, отличающаяся тем, что она характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса около 15,2% при температуре до примерно 85°C.

20. Форма EGDA.5-5 кристаллического 3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1-(4-метоксифенил)-6-[4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-ил)-фенил]-1,4,5,6-тетрагидропирозол-[3,4-с]-пиридин-7-она, которая характеризуется параметрами элементарной ячейки, равными следующим величинам:

размеры ячейки:

$a=9,005$ (3) E

$b=9,854$ (2) E

$c=16,283$ (5) E

$\alpha=84,88$ (2)

$\beta=81,95$ (2)

$\gamma=68,19$ (1)

пространственная группа P-1

молекулы / асимметричная ячейка 1,

при этом кристаллическая форма находится при температуре около +22°C.

21. Форма EGDA.5-5 по п.20, отличающаяся тем, что она характеризуется относительными атомными координатами, которые приведены в таблице 7.

22. Форма EGDA.5-5 по п.20, отличающаяся тем, что она характеризуется порошковой рентгеновской диффрактограммой, которая показана на фиг.15.

23. Форма EGDA.5-5 по п.20, отличающаяся тем, что она характеризуется порошковой рентгеновской диффрактограммой, включающей следующие величины 2θ ($\text{CuK}\alpha\lambda=1,5418$ E): $5,5\pm 0,1$, $12,0\pm 0,1$, $12,5\pm 0,1$, $14,8\pm 0,1$, $16,8\pm 0,1$, $20,6\pm 0,1$, $21,5\pm 0,1$, $22,7\pm 0,1$, $24,4\pm 0,1$ при примерно 22°C.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

25. Применение соединения по п.1 в качестве терапевтического средства.

26. Применение соединения по п.1 для приготовления лекарственного средства для лечения тромбозмболического осложнения.

27. Применение по п.26, отличающееся тем, что тромбозмболическое осложнение выбрано из группы, состоящей из артериальных сердечно-сосудистых тромбозмболических осложнений, венозных сердечно-сосудистых тромбозмболических осложнений и тромбозмболических осложнений в полости сердца.

28. Применение по п.26, отличающееся тем, что тромбозмболическое осложнение выбрано из нестабильной стенокардии, других острых коронарных синдромов, мерцательной аритмии, первого или повторных инфарктов миокарда, ишемической скоропостижной смерти, преходящего ишемического нарушения мозгового кровообращения, удара, атеросклероза, периферического окклюзивного артериального заболевания, венозного тромбоза, глубокого венозного тромбоза, тромбоза, тромбоза, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального

артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбоза, возникающего при наличии: (а) протезных клапанов или других имплантатов, (б) постоянных катетеров, (в) стентов, (г) сердечно-легочного шунтирования, (д) гемодиализа или (е) других процедур, когда кровь соприкасается с искусственной поверхностью, которая ускоряет тромбоз.

29. Способ получения кристаллических форм N-1 кристаллического 3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1-(4-метоксифенил)-6-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-ил)-фенил]-1,4,5,6-тетрагидропиразол-[3,4-с]-пиридин-7-она, включающий стадию суспендирования соединения (I) в растворителе, выбранном из полярных апротонных растворителей и полярных протонных растворителей.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что растворитель выбирают из ацетона, H₂O, MeCN, CH₂Cl₂, ТТФ, этанола, н - BuOH, 2 - BuOH, IPA и EtOAc.

RU 2007126770 A

RU 2007126770 A