



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2009141831/04, 14.08.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
15.08.2007 GB 0715937.9

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2011 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 12.11.2009(86) Заявка РСТ:  
EP 2008/006718 (14.08.2008)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/021748 (19.02.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", А.В.Мицу

(71) Заявитель(и):

**БАЙОМАРИН ИГА ЛИМИТЕД (BS)**

(72) Автор(ы):

**УЭЙМУТ-УИЛСОН Александр Чарльз  
(GB),  
АХМЕД Шабана (GB),  
ХУПЕР Марк Уильям (GB),  
ЭТЕРИНГТОН Карен Джун (GB)**(54) **ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА**

## (57) Формула изобретения

1. Полиморфная форма соединения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола (полиморфная форма 1), характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пик в области  $14,5 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  или  $24,0 \pm 0,2$ .
2. Полиморфная форма по п.1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пик в области  $14,5 \pm 0,2$ ,  $16,7 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$  и  $24,0 \pm 0,2$ .
3. Полиморфная форма по п.1, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая по существу соответствует фиг.1, или картиной дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по существу соответствует фиг.2, или картиной термогравиметрического анализа, которая по существу соответствует фиг.3, или спектрами Рамана, которые по существу соответствуют фиг.4.
4. Фармацевтическая композиция, содержащая 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазол, более 60% которого находится в полиморфной форме 1 по любому из пп.1-3.
5. Фармацевтическая композиция по п.4, где 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазол находится только в одной единственной полиморфной форме 1.
6. Полиморфная форма соединения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола (полиморфная форма 2), характеризующаяся рентгеновской порошковой

дифрактограммой, содержащей пики в области  $15,9 \pm 0,2$ ,  $18,5 \pm 0,2$  и  $23,3 \pm 0,2$ .

7. Полиморфная форма по п.6, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая по существу соответствует фиг.6, или картиной дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по существу соответствует фиг.7, или картиной термогравиметрического анализа, которая по существу соответствует фиг.8, или спектрами Рамана, которые по существу соответствуют фиг.9.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазол, более 60% которого находится в полиморфной форме 2 по п.6 или 7.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, где 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазол находится только в одной единственной полиморфной форме 2.

10. Полиморфная форма соединения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола (полиморфная форма 3), характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики в области  $12,1 \pm 0,2$ ,  $17,4 \pm 0,2$ ,  $22,7 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$  и  $26,5 \pm 0,2$ .

11. Полиморфная форма по п.10, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая по существу соответствует фиг.11, или картиной дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по существу соответствует фиг.12, или картиной термогравиметрического анализа, которая по существу соответствует фиг.13, или спектрами Рамана, которые по существу соответствуют фиг.14.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазол, более 60% которого находится в полиморфной форме 3 по п.10 или 11.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, где 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазол находится только в одной единственной полиморфной форме 3.

14. Полиморфная форма соединения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола (полиморфная форма 4), характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей пики в области  $14,6 \pm 0,2$ ,  $16,1 \pm 0,2$ ,  $17,0 \pm 0,2$ ,  $19,3 \pm 0,2$  и  $29,2 \pm 0,2$ .

15. Полиморфная форма по п.14, характеризующаяся рентгеновской порошковой дифрактограммой, которая по существу соответствует фиг.16, или картиной дифференциальной сканирующей калориметрии, которая по существу соответствует фиг.17, или картиной термогравиметрического анализа, которая по существу соответствует фиг.18, или спектрами Рамана, которые по существу соответствуют фиг.19.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазол, более 60% которого находится в полиморфной форме 4 по п.14 или 15.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, где 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазол находится только в одной единственной полиморфной форме 4.

18. Способ синтеза полиморфной формы соединения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола, где

(А) полиморфная форма представляет собой полиморфную форму по любому из пп.1-3 и способ включает стадии

(i) растворения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола в ацетоне с последующим добавлением изопропилового спирта до образования твердого продукта, где соотношение ацетон:изопропиловый спирт составляет приблизительно 20:80; или

растворения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола в этилацетате с

последующим добавлением изопропилового спирта до образования твердого продукта, где соотношение этилацетат:изопропиловый спирт составляет приблизительно 40:60; или

растворения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола в диметилформамиде с последующим добавлением изопропилового спирта до образования твердого продукта, где соотношение диметилформамид:изопропиловый спирт составляет приблизительно 40:60; или

растворения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола в ацетоне с последующим добавлением этанола до образования твердого продукта, где соотношение ацетон:этанол составляет приблизительно 40:60, или

растворения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола в ацетоне при кипячении с обратным холодильником с последующим охлаждением до приблизительно  $-10^{\circ}\text{C}$ -- $-15^{\circ}\text{C}$  до образования твердого продукта;

и затем

(ii) отделения твердого продукта; или

(B) полиморфная форма представляет собой полиморфную форму по п.6 или 7 и способ включает стадии

(i) растворения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола в ксилоле с последующим добавлением изопропилового спирта до образования твердого продукта, где соотношение ксилол:изопропиловый спирт составляет либо приблизительно 20:80, либо приблизительно 80:20;

и затем

(ii) отделения твердого продукта; или

(C) полиморфная форма представляет собой полиморфную форму по п.10 или 11 и способ включает стадии

(i) растворения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола в ксилоле с последующим добавлением изопропилового спирта до образования твердого продукта, где соотношение ксилол:изопропиловый спирт составляет приблизительно 60:40;

и затем

(ii) отделения твердого продукта; или

(D) полиморфная форма представляет собой полиморфную форму по п.14 или 15 и способ включает стадии

(i) растворения 5-(этилсульфонил)-2-(нафталин-2-ил)бензо[d]оксазола в диметилформамиде;

и затем

(ii) удаления диметилформамида выпариванием для получения твердого продукта.