

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2010139315/04, 16.03.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.03.2008 US 61/069,721

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2012 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 18.10.2010(86) Заявка РСТ:
PT 2009/000013 (16.03.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/116882 (24.09.2009)Адрес для переписки:
191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-
ПАТЕНТ", пат.пов. И.И.Липатовой,
рег.№ 554

(71) Заявитель(и):

БИАЛ - ПОРТЕЛА ЭНД КА., С.А. (PT)

(72) Автор(ы):

**ЛИРМОНТ Дэвид Александр (PT),
ЛОРИМЕР Кейт (US),
МЕЙЕР Кевин Уэйн (US),
ЭСЕНЬИ Тибор (HU),
КОВАЧ Альмошне (HU)**(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ 5-[3-(2,5-ДИХЛОР-4,6-ДИМЕТИЛ-1-ОКСИ-ПИРИДИН-3-ИЛ)[1,2,4]ОКСАДИАЗОЛ-5-ИЛ]-3-НИТРОБЕНЗОЛ-1,2-ДИОЛА**

(57) Формула изобретения

1. Кристаллическая модификация 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диола, характеризующаяся тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 26 углы: 6,6, 13,2, 17,9 и 23,8.

2. Кристаллическая модификация по п.1, дополнительно характеризующаяся тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 29 углы: 23,2 и 24,3.

3. Кристаллическая модификация по п.1 или 2, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет экзотермический эффект при 251°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

4. Кристаллическая модификация по п.1 или 2, дополнительно характеризующаяся пиками комбинационного рассеяния при 810, 1325, 1537, 1589 и 1628 см⁻¹.

5. Кристаллическая модификация по п.3, дополнительно характеризующаяся пиками комбинационного рассеяния при 810, 1325, 1537, 1589 и 1628 см⁻¹.

6. Кристаллическая модификация по п.1 или 2, дополнительно характеризующаяся пиками при 15,7, 114,6, 148,8 и 174,0 млн⁻¹ в ¹³C-ЯМР твердого тела.

7. Кристаллическая модификация по п.3, дополнительно характеризующаяся пиками

при 15,7, 114,6, 148,8 и 174,0 ppm в ^{13}C -ЯМР твердого тела.

8. Кристаллическая модификация по п.5, дополнительно характеризуемая пиками при 15,7, 114,6, 148,8 и 174,0 ppm в ^{13}C -ЯМР твердого тела.

9. Кристаллическая модификация по п.1 или 2, дополнительно характеризуемая тем, что она начинает плавиться при 238°C при высокотемпературном анализе.

10. Кристаллическая модификация по п.3, дополнительно характеризуемая тем, что она начинает плавиться при 238°C при высокотемпературном анализе.

11. Кристаллическая модификация по п.5, дополнительно характеризуемая тем, что она начинает плавиться при 238°C при высокотемпературном анализе.

12. Кристаллическая модификация по п.8, дополнительно характеризуемая тем, что она начинает плавиться при 238°C при высокотемпературном анализе.

13. Кристаллическая модификация по п.1 или 2, дополнительно характеризуемая тем, что она не преобразуется в другой полиморф при 60% относительной влажности воздуха и 25°C в течение 3 месяцев.

14. Кристаллическая модификация 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диола, характеризуемая тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 26 углы: 5,7, 6,9, 13,8 и 19,6.

15. Кристаллическая модификация по п.14, дополнительно характеризуемая тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 20 углы: 11,9 и 16,9.

16. Кристаллическая модификация по п.14 или 15, дополнительно характеризуемая пиками комбинационного рассеяния при 505, 1292, 1385, 1583 и 1630 cm^{-1} .

17. Кристаллическая модификация по п.14 или п.15, дополнительно характеризуемая пиками при 150,3, 133,9, 112,6 и 19,8 ppm в ^{13}C -ЯМР твердого тела.

18. Кристаллическая модификация по п.16, дополнительно характеризуемая пиками при 150,3, 133,9, 112,6 и 19,8 млн^{-1} в ^{13}C -ЯМР твердого тела.

19. Кристаллическая модификация по п.14 или 15, дополнительно характеризуемая тем, что она проявляет экзотермический эффект при 237°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

20. Кристаллическая модификация по п.16, дополнительно характеризуемая тем, что она проявляет экзотермический эффект при 237°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

21. Кристаллическая модификация по п.17, дополнительно характеризуемая тем, что она проявляет экзотермический эффект при 237°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

22. Кристаллическая модификация по п.18, дополнительно характеризуемая тем, что она проявляет экзотермический эффект при 237°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

23. Кристаллическая модификация 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диола, характеризуемая тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 26 углы: 4,9, 13,3, 19,1 и 24,0.

24. Кристаллическая модификация по п.23, дополнительно характеризуемая тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 29 углы: 7,3, 21,9 и 23,4.

25. Кристаллическая модификация по п.23 или 24, дополнительно характеризуемая пиками комбинационного рассеяния при 1387, 1406, 1537, 1585 и 1630 cm^{-1} .

26. Кристаллическая модификация по п.23 или 24, дополнительно характеризуемая

пиками при 150,7, 133,5, 114,0 и 20,2 ppm в ^{13}C -ЯМР твердого тела.

27. Кристаллическая модификация по п.25, дополнительно характеризующаяся пиками при 150,7, 133,5, 114,0 и 20,2 млн $^{-1}$ в ^{13}C -ЯМР твердого тела.

28. Кристаллическая модификация по п.23 или 24, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет экзотермический эффект при 203°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

29. Кристаллическая модификация по п.25, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет экзотермический эффект при 203°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

30. Кристаллическая модификация по п.26, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет экзотермический эффект при 203°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

31. Кристаллическая модификация по п.27, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет экзотермический эффект при 203°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

32. Кристаллическая модификация 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диола, характеризующаяся тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 26 углы: 12,3, 20,0, 20,7 и 21,4.

33. Кристаллическая модификация по п.32, дополнительно характеризующаяся тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 26 углы: 11,6 и 24,8.

34. Кристаллическая модификация 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диола, характеризующаяся тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 26 углы: 9,8, 12,2, 19,8 и 24,5.

35. Кристаллическая модификация по п.34, дополнительно характеризующаяся тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 26 углы: 7,8, 15,6, 16,2, 17,6, 21,7 и 22,9.

36. Кристаллическая модификация по п.34 или 35, дополнительно характеризующаяся пиками комбинационного рассеяния при 1356, 1533, 1556, 1583 и 1635 см $^{-1}$.

37. Кристаллическая модификация по п.34 или 35, дополнительно характеризующаяся пиками при 151,8, 133,6, 105,1 и 19,4 млн $^{-1}$ в ^{13}C -ЯМР твердого тела.

38. Кристаллическая модификация по п.36, дополнительно характеризующаяся пиками при 151,8, 133,6, 105,1 и 19,4 млн $^{-1}$ в ^{13}C -ЯМР твердого тела.

39. Кристаллическая модификация по п.34 или 35, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет экзотермический эффект при 243°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

40. Кристаллическая модификация по п.36, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет экзотермический эффект при 243°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

41. Кристаллическая модификация по п.37, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет экзотермический эффект при 243°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

42. Кристаллическая модификация по п.38, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет экзотермический эффект при 243°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

43. Кристаллическая модификация по п.34 или 35, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет эндотермический эффект при 159°C на термограмме

дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

44. Кристаллическая модификация по п.36, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет эндотермический эффект при 159°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

45. Кристаллическая модификация по п.37, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет эндотермический эффект при 159°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

46. Кристаллическая модификация по п.38, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет эндотермический эффект при 159°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

47. Кристаллическая модификация по п.39, дополнительно характеризующаяся тем, что она проявляет эндотермический эффект при 159°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

48. Кристаллическая модификация 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диола, характеризующаяся тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 29 углы: 10,7, 12,6, 16,4 и 25,4.

49. Кристаллическая модификация по п.48, дополнительно характеризующаяся тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает следующие 29 углы: 8,2 и 13,5.

50. Фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую модификацию по любому из пп.1, 2, 5, 7, 8, 10-12, 14, 15, 18, 20-24, 27, 29-35, 38, 40-42, 44-49.

51. Фармацевтическая композиция, включающая 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол и отличающаяся тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает по меньшей мере 3 2θ угла из следующего списка 2θ углов: 6,6, 6,9, 11,8, 13,2, 17,2, 17,9, 19,8, 22,6, 23,2, 23,8, 24,3 и 25,3; и тем, что она проявляет экзотермический эффект при 251°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

52. Фармацевтическая композиция по п.51, где ее XRPD (картина порошковой рентгеновской дифракции) показывает следующие пики: 6,6, 23,2 и 24,3.

53. Фармацевтическая композиция по п.51 или 52, дополнительно отличающаяся тем, что ее спектр комбинационного рассеяния показывает по меньшей мере 3 пика из следующего списка пиков $[\text{см}^{-1}]$: 145, 170, 216, 237, 256, 285, 339, 370, 420, 442, 465, 505, 526, 710, 810, 974, 1007, 1059, 1159, 1228, 1254, 1277, 1325, 1387, 1414, 1448, 1498, 1537, 1589, 1628, 2927.

54. Фармацевтическая композиция по п.51 или 52, дополнительно отличающаяся тем, что ее спектр ^{13}C -ЯМР твердого тела (100 МГц) показывает по меньшей мере 3 пика из следующего списка пиков $[\text{млн}^{-1}]$: 174,0, 163,9, 150,4, 148,8, 144,5, 140,2, 134,8, 133,2, 129,8, 124,9, 124,0, 122,1, 114,6, 22,5 и 15,7.

55. Фармацевтическая композиция по п.53, дополнительно отличающаяся тем, что ее спектр ^{13}C -ЯМР твердого тела (100 МГц) показывает по меньшей мере 3 пика из следующего списка пиков $[\text{млн}^{-1}]$: 174,0, 163,9, 150,4, 148,8, 144,5, 140,2, 134,8, 133,2, 129,8, 124,9, 124,0, 122,1, 114,6, 22,5 и 15,7.

56. Фармацевтическая композиция, включающая 5-[3-(2,5-дихлор-4,6-диметил-1-окси-пиридин-3-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-3-нитробензол-1,2-диол и отличающаяся тем, что ее рентгеновская порошковая дифрактограмма показывает по меньшей мере 3 2θ угла из следующего списка 2θ углов: 5,7, 6,9, 8,0, 9,8, 11,3, 11,9, 13,8, 14,4, 16,9, 19,6 и 20,4; и тем, что она проявляет экзотермический эффект при 237°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

57. Фармацевтическая композиция по п.56, где ее XRPD показывает следующие пики: 5,7, 16,9 и 19,6.

58. Фармацевтическая композиция по п.56 или 57, дополнительно отличающаяся тем, что ее спектр комбинационного рассеяния показывает по меньшей мере 3 пика из следующего списка пиков [см⁻¹]: 141, 214, 235, 253, 280, 339, 361, 372, 399, 415, 440, 463, 505, 526, 710, 812, 887, 926, 970, 1001, 1059, 1157, 1227, 1292, 1317, 1385, 1406, 1444, 1504, 1537, 1583, 1630 и 2933.

59. Фармацевтическая композиция по п.56 или 57, дополнительно отличающаяся тем, что ее спектр ¹³C-ЯМР твердого тела (100 МГц) показывает по меньшей мере 3 пика из следующего списка пиков [млн⁻¹]: 174,4, 164,7, 150,3, 139,1, 133,9, 132,8, 123,5, 120,3, 114,0, 112,6, 19,8 и 16,6.

60. Фармацевтическая композиция по п.58, дополнительно отличающаяся тем, что ее спектр ¹³C-ЯМР твердого тела (100 МГц) показывает по меньшей мере 3 пика из следующего списка пиков [млн⁻¹]: 174,4, 164,7, 150,3, 139,1, 133,9, 132,8, 123,5, 120,3, 114,0, 112,6, 19,8 и 16,6.

61. Фармацевтическая композиция по любому из пп.51, 52, 55, 56, 57 и 60, дополнительно отличающаяся тем, что изменение со временем до 80% активного фармацевтического ингредиента, выделяющегося при тестовых условиях согласно USP Paddle Test Method, USP, 30-ое издание, The National Formulary 25-ое издание, 2007, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, том 1, глава 711, составляет менее 10% после хранения при 60% относительной влажности воздуха при 25°C в течение по меньшей мере 3 месяцев.

62. Способ превращения кристаллической модификации по любому из пп.23-31 в модификацию по любому из пп.14-22, включающий стадию сушки кристаллической модификации по любому из пп.23-31 в вакууме.

63. Способ по п.62, согласно которому сушку осуществляют в температурном диапазоне от температуры окружающей среды до 60°C.

64. Способ превращения кристаллической модификации по любому из пп.34-47 в модификацию по любому из пп.1-13, включающий стадию сушки кристаллической модификации по любому из пп.34-47 в вакууме.

65. Способ по п.64, согласно которому сушку осуществляют в температурном диапазоне от температуры окружающей среды до 60°C.

66. Способ превращения кристаллической формы по любому из пп.14-49 в кристаллическую форму по любому из пп.1-13, согласно которому вводят в суспензию кристаллической формы по любому из пп.14-49 затравку кристаллической формы по любому из пп.1-13.

67. Полиморф по любому из пп.1, 2, 5, 7, 8, 10-12, 14, 15, 18, 20-24, 27, 29-35, 38, 40-42, 44-49 или фармацевтическая композиция по п.50 для лечения объекта, страдающего расстройством центральной или периферической нервной системы.

68. Полиморф или фармацевтическая композиция по п.67 для лечения расстройств настроения, болезни Паркинсона и паркинсонических расстройств, желудочно-кишечных заболеваний, отеков и гипертонии.

69. Полиморф или фармацевтическая композиция по п.67 для применения в L-ДОПА/ААОС терапии.