

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 025865

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2017.02.28

(21) Номер заявки  
201200017

(22) Дата подачи заявки  
2010.06.15

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ПЕМИРОЛАСТА

(31) 61/187,355; 61/187,348

(32) 2009.06.16

(33) US

(43) 2013.10.30

(86) PCT/GB2010/001168

(87) WO 2010/146348 2010.12.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
КАРДОЗ АБ (SE)

(72) Изобретатель:  
Перльберг Аннет (CH), Фиртельхауз  
Мартин (DE), Розенштрём Ульрика,  
Хорват Карол (SE)

(74) Представитель:  
Воль О.И. (RU)

(56) US-A-4122274  
WO-A1-2008074975  
WO-A1-2008075028

GYIRES K. ET AL.: "THE EFFECT  
OF SOME ANTI-ULCER AGENTS ON THE  
EARLY VASCULAR INJURY OF GASTRIC  
MUCOSA INDUCED BY ETHANOL IN  
RATS", ACTA PHYSIOLOGICA ACADEMIAE  
SCIENTIARUM HUNGARICAE, AKADEMIAI  
KIADO, BUDAPEST, HU, vol. 73, no. 2-3, 1989,  
pages 149-154, XP000617785, page 149, 150  
DATABASE HCAPLUS [Online] ACS;  
XP002613484, retrieved from STN, Database  
accession no. 115:114538(DN) \* abstract,  
RN69372-22-1-& JP 3 074385 A (TOKYO TANABE  
CO), 28 March 1991 (1991-03-28)

(57) В изобретении предложена натриевая соль пемироласта в форме гемигидрата.

B1

025865

025865 B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым твердым формам лекарственного средства, к фармацевтическим препаратам, их содержащим, и к способам их получения.

### Уровень техники

В рецептуре лекарственных препаратов важно, чтобы активное вещество находилось в форме, в которой с ним легко обращаться и в которой оно может быть легко переработано. Это важно не только с точки зрения получения коммерчески жизнеспособного производственного процесса, но также и с точки зрения последующего изготовления фармацевтических препаратов, включающих активное вещество.

Химическая стабильность, стабильность в твердом виде и "срок годности" активных компонентов также являются очень важными факторами. Активное вещество и препараты, его содержащие, должны быть способными эффективно сохраняться в течение значительного промежутка времени без существенных изменений физико-химических характеристик активного компонента (например, его химический состав, плотность, гигроскопичность и растворимость).

Кроме того, также важно предложить препарат в форме, которая является химически чистой, насколько это возможно.

Аморфные, или полуаморфные, материалы могут представлять существенные проблемы в этом отношении. Например, такие материалы обычно являются сложными в обращении и в приготовлении лекарственного состава, имеют непредсказуемую растворимость, и, как часто случается, являются нестабильными и не являются химически чистыми.

Специалисту в данной области техники очевидно, что, если препарат может быть легко получен в устойчивой кристаллической форме, вышеуказанные проблемы могут быть решены.

Кроме того, кристаллическое активное вещество препарата, как было показано, обеспечивает более надежные и воспроизводимые профили концентрации в плазме крови после приема пациентом.

Таким образом, в производстве коммерчески жизнеспособных и фармацевтически приемлемых лекарственных препаратов важно, где это только возможно, создать препарат в, по существу, кристаллической и устойчивой форме.

Следует отметить, однако, что эта цель не всегда достижима. Действительно, обычно из одной только молекулярной структуры невозможно предсказать, каково будет поведение соединения при кристаллизации. Обычно это можно определить только эмпирически.

Пемироласт является активным при пероральном введении антиаллергенным препаратом, который используется в лечении болезней, таких как астма, аллергические ринит и конъюнктивит; см., например, патент US 4122274, заявки EP 316174 и EP 1285921, Yanagihara и др., Japanese Journal of Pharmacology, 51, 93 (1989) и Drugs of Today, 28, 29 (1992). Препарат в настоящее время продается, например, в Японии в виде калиевой соли под товарным знаком ALEGYSAL™.

Недостатком коммерческого пемироласта калия является то, что он, как известно, дает острый пик концентрации в плазме крови людей (см., например, Kinbara и др., "Plasma Level and Urinary Excretion of TBX in Humans", Japanese Pharmacology & Therapeutics, 18(3) (1990), и "Antiallergic agent - ALEGYSAL tablet 5 mg - ALEGYSAL tablet 10 mg - ALEGYSAL dry syrup", Pharmaceutical Interview Form (IF), переизданный в октябре 2007 г. (7-я версия), Стандартная классификация товаров №. 87449). Последний документ также раскрывает, что калиевая соль пемироласта является гигроскопичной, что, как полагают, приводит к химической нестабильности, и обладает горьким вкусом.

Патент US 4122274 описывает процесс производства солей пемироласта, включая соли калия (в примере 14) и соль натрия. В соответствии с описанием в патенте этот способ дает соль натрия, которая физически неустойчива. Также упомянуты натриевые соли пемироласта (однако синтез их не описан) и в международных патентных заявках WO 2008/074975 и WO 2008/075028.

Теперь же авторами было обнаружено, что можно получать устойчивую, кристаллическую натриевую соль пемироласта, а также неожиданно было обнаружено, что такая соль является менее растворимой в водных средах и менее гигроскопичной, чем соответствующие калиевые соли пемироласта известного уровня техники. Такие соли, как ожидается, таким образом не будут давать острые пики концентрации в плазме крови и не будут иметь проблем с плохим вкусом и гигроскопичностью, упомянутых выше в отношении пемироласта калия.

### Раскрытие изобретения

Первой целью изобретения является создание натриевой соли пемироласта в форме гемигидрата (далее называемой "соединения по изобретению"). Соединения по изобретению также могут упоминаться как "гемигидрат(ы) пемироласта натрия".

Кроме того, предложена натриевая соль пемироласта и/или соединение по изобретению, которое содержит по меньшей мере около 0,3, предпочтительно по меньшей мере около 0,35 и более предпочтительно по меньшей мере около 0,4 моль и/или не более около 0,7, предпочтительно не более около 0,65 и более предпочтительно не более около 0,6 моль воды (то есть около 0,5 моль воды) на 1 моль пемироласта, вне зависимости от того, прочно связана или слабо связана (то есть кристаллизационная вода или же иная), или же не связана такая вода.

Авторами было установлено, что соединения по изобретению могут быть легко получены в формах,

которые по своей природе являются, по существу, кристаллическими.

Хотя можно получить соединения по изобретению в формах, кристалличность которых более около 98%, например кристалличность около 95%, к "по существу, кристаллический" относится кристалличность более около 60%, предпочтительно более около 75% и более предпочтительно более около 80% (например, около 90%). Степень кристалличности (%) может быть определена специалистом в данной области техники с использованием рентгеновской порошковой дифрактометрии (PXRD). Также могут быть использованы другие методы, такие как ЯМР твердого тела, FT-IR (Фурье-ИК), Рамановская спектроскопия, сканирующая дифференциальная калориметрия (DSC), микрокалориметрия и вычисления истинной плотности.

Предпочтительные соединения по изобретению могут быть охарактеризованы порошковой дифрактограммой, включающей характеристический пик с углом  $^{\circ}2\theta$  около (то есть около или приблизительно) 26,6 (который находится около 26,5 на фиг. 1/в табл. 2) и предпочтительно также включающей другой сильный пик с величиной  $^{\circ}2\theta$  около (то есть около или приблизительно) 25,3 (который находится около 25,2 на фиг. 1/в табл. 2). Более предпочтительно соединения по изобретению могут быть охарактеризованы порошковой дифрактограммой, включающей дополнительные сильные пики с величинами  $^{\circ}2\theta$  около (то есть около или приблизительно) 13,0 (около 12,9 на фиг. 1/в табл. 2), 15,3 (около 15,2 на фиг. 1/в табл. 2), 18,2 (около 18,1 на фиг. 1/в табл. 2) и/или 28,4 (около 28,3 на фиг. 1/в табл. 2); более предпочтительно включающей дополнительные сильные пики с величинами  $^{\circ}2\theta$  около (то есть около или приблизительно) 16,8 (около 16,7 на фиг. 1/в табл. 2), 19,2 (около 19,1 на фиг. 1/в табл. 2) и/или 27,0 (около 26,9 на фиг. 1/в табл. 2) и более предпочтительно включающей дополнительные сильные пики с величиной  $^{\circ}2\theta$  около (то есть около или приблизительно) 14,9 и/или 29,5.

Предпочтительные соединения по изобретению также могут быть охарактеризованы порошковыми дифрактограммами, которые, по существу, соответствуют представленным на фиг. 5 (и/или фиг. 1), прилагаемых к описанию и/или приведенных в табл. 4 (и/или табл. 2) далее. Специалисту в данной области техники очевидно, что форма гемигидрата пемироласта натрия дает "по существу" ту же порошковую дифрактограмму, что и другая, когда специалисту в данной области техники ясно из соответствующих дифрактограмм (то есть из относительного положения пиков, с учетом экспериментальных ошибок, таких как предпочтительная ориентация образца и соответствующие параметры настройки прибора (например, тип прибора, стандарта и/или калибровки)), что получена та же кристаллическая форма (как в случае форм, охарактеризованных в соответствии с фиг. 5 и табл. 4 и фиг. 1 и табл. 2 соответственно). Таким образом, пределы экспериментальной ошибки значения  $d$ , как определено в описании, могут быть в диапазоне  $\pm 2$  или около в последнем знаке после запятой.

Соединения по изобретению предпочтительно, по существу, являются кристаллографически чистыми. В "по существу, кристаллографически чистый" включается кристаллическая форма гемигидрата пемироласта натрия, которая, насколько это можно определить методом PXRD, содержит менее около 5%, более предпочтительно менее около 3% и особенно менее около 1% других кристаллических форм пемироласт натрия (в форме гемигидрата или в иной, и исходя из присутствия PXRD пиков других кристаллических форм).

Авторами было установлено, что физическая и/или химическая стабильность соединений по изобретению неожиданно улучшена по сравнению с другими формами натриевых солей пемироласта, включая соли, полученные, как описано в US 4122274.

Термин "стабильный" в соответствии с определением в описании включает химическую стабильность и стабильность твердого вещества.

Под "химической стабильностью" подразумевается то, что соединение может при нормальных условиях храниться выделенным в форме твердого вещества, или в форме твердого лекарственного состава, в котором оно может присутствовать в виде смеси с фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, с незначительной степенью химического разрушения или разложения.

Под "стабильностью твердого вещества" подразумевается то, что соединение может при нормальных условиях храниться выделенным в форме твердого вещества, или в форме твердого лекарственного состава, в котором оно может присутствовать в виде смеси с фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, с незначительной степенью превращения твердого вещества (например, кристаллизации, перекристаллизации, потери кристалличности, фазового перехода твердого вещества, гидратации, дегидратации, сольватации или десольватации).

Примеры "нормальных условий хранения" включают температуры между -80 и 50°C (предпочтительно 0-40°C и более предпочтительно окружающая температура, например, 15-30°C), давление между 0,1-2 бар (предпочтительно атмосферное давление) и/или воздействие 460 лк УФ/видимого света в течение длительного периода (то есть более или равного шести месяцам). При таких условиях, как можно определить, химическое разрушение/разложение, или превращение твердого вещества соединений по изобретению составляет соответственно менее около 15%, более предпочтительно менее около 10% и особенно менее около 5%. Специалисту в данной области техники ясно, что вышеуказанные верхние и

нижние пределы температуры и давления представляют собой экстремумы нормальных условий хранения, и что определенные комбинации этих экстремумов не будут возникать во время нормального хранения (например, температура 50°C и давление 0,1 бар).

Термин "нормальные условия хранения" также может включать относительную влажность 5-95% (предпочтительно 10-60%). Однако в случае некоторых кристаллических форм по изобретению изменения конформации или кристаллической структуры за счет гидратации и/или дегидратации могут произойти в результате длительного воздействия определенных экстремумов относительной влажности при нормальных температуре/давлении.

Авторами было установлено, что можно получать соединения по изобретению путем кристаллизации преимущественно после, по меньшей мере, частичного растворения и/или диспергирования натриевой соли пемироласта.

В этом отношении соединения по изобретению могут быть преимущественно получены взаимодействием пемироласта с натрий-содержащим основанием, с последующей кристаллизацией из соответствующего растворителя. Пемироласт натрия может быть выделен до указанной кристаллизации.

Натрий-содержащее основание должно быть достаточно основным, чтобы удалить протон тетразольной группы в молекуле пемироласта. Предпочтительные основания включают, таким образом, гидроксид натрия, а также гидрид натрия, амид натрия и алкоксиды натрия. Алкоксиды натрия, которые могут быть упомянуты, включают C<sub>1-6</sub>-алкоксиды натрия, такие как C<sub>1-4</sub>, например C<sub>1-3</sub>, алкоксиды, например этоксид натрия или, например, метоксид натрия.

Кристаллизация соединений по изобретению из соответствующей системы растворителей может быть проведена посредством достижения пересыщения в растворителе, который включает натриевую соль пемироласта (например, путем охлаждения, испарения растворителя и/или добавления подходящего антирастворителя). Кристаллизация может также быть проведена путем снижения растворимости вещества добавлением соли натрия для увеличения ионной силы раствора (например, NaCl или Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; так называемое "высаливание"), и/или добавление зародышей кристаллов (если доступны) к пересыщенному раствору.

Система растворителей может включать один или более органических растворителей, таких как алкилацетаты (например, линейные или разветвленные алкилацетаты C<sub>1-6</sub>, такие как этилацетат, изопропилацетат и бутилацетат), низшие (например, линейный или разветвленный C<sub>1-6</sub>, предпочтительно C<sub>1-4</sub>) алкиловые спирты (например, метанол, этанол, изопропиловый спирт), алифатические и ароматические углеводороды (например, изооктан, n-гептан и толуол), диалкилкетоны (например, метилемтилкетон, ацетон и метилизобутилкетон), диалкиловые простые эфиры (например, дизопропиловый эфир и метилтрет-бутиловый эфир), циклические простые эфиры (например, тетрагидрофуран и диоксан) ацетонитрил и диметилформамид. Могут быть использованы смеси любых вышеуказанных растворителей. Органические растворители могут содержать воду.

Различные кристаллические формы могут иметь различную растворимость в различных органических растворителях при любой заданной температуре. В этом отношении вышеуказанный или другой растворитель могут быть использованы как "антирастворители" (то есть растворитель, в котором соединения по изобретению плохо растворимы, например метанол, этанол или изопропиловый спирт, но который смешивается с другим растворителем, в котором соединения по изобретению более растворимы, например вода), что может способствовать процессу кристаллизации.

Особенно подходящие растворители включают низшие алкиловые спирты (например, C<sub>1-4</sub>-спирты, например изопропиловый спирт, предпочтительно метанол или более предпочтительно этанол), в которых может быть примесь небольшого количества воды.

В частности, авторами было установлено, что соединения по изобретению могут быть получены кристаллизацией после частичного растворения (также известного как приведение в равновесие и/или образование густой суспензии) пемироласта натрия в присутствии органического растворителя (например, низшего алкилового спирта, такого как этанол), в присутствии дополнительно не более около 12% (весовой процент органического растворителя), особенно не более около 11% и особенно не более около 10% (например, менее около 8%, например менее около 5%, например менее около 3%) воды. Такая вода может быть добавлена к смеси кристаллизации или может уже присутствовать в одном или обоих органическом растворителе или кристаллизуемом пемироласте натрия. Специалистам в данной области техники, тем не менее, очевидно, что эту кристаллизацию невозможно выполнить в полностью безводных условиях, поскольку необходимо присутствие некоторого количества воды, чтобы сформировать гемигидрат. Специалистам в данной области техники также очевидно, что частичное растворение не является полным растворением (например, для образования насыщенного раствора) и поэтому этот процесс не включает стандартную перекристаллизацию. Этот процесс также предпочтительно выполняют при температуре менее около 75°C, например около 72°, например около 70°C.

Также нами установлено, что соединения по изобретению могут быть получены посредством:

(а) кристаллизации после частичного растворения (приведение в равновесие и/или образование густой суспензии) пемироласта натрия в водном растворителе (то есть содержащем по меньшей мере около

95 мас.% воды, например чистая вода) при температуре выше около 70°C, например около 72°C, например около 75°C, и, например, около 80°C или выше. Этот процесс также не является перекристаллизацией и предпочтительно включает фильтрацию при вышеуказанной температуре(ах) для выделения образующихся кристаллов;

(б) полного (например по меньшей мере около 95%) растворения пемироласта натрия в водном растворителе (то есть содержащего по меньшей мере около 95 мас.% воды, например чистая вода) с последующим добавлением избытка антирастворителя (например этанола). Этот процесс предпочтительно включает добавление антирастворителя при высокой температуре (например, близкой к точке кипения растворителя). Для этанола это около 70°C (например около 72°C)-80°C, например около 75°C, и охлаждение до более низкой температуры (например, комнатная температура, например, около 20°C) до выделения кристаллов.

Специалисту в данной области техники очевидно, что концентрация кристаллизуемого соединения в растворе (и/или частично растворенном состоянии) и используемая система растворителей могут влиять на температуры и длительность кристаллизации.

Специалисту в данной области техники очевидно, что получаемая кристаллическая форма зависит одновременно и от кинетики, и от термодинамики процесса кристаллизации. В определенных термодинамических условиях (система растворителей, температура, давление и концентрация соединения по изобретению), одна кристаллическая форма может быть более устойчивой, чем другая (или любые другие). Однако другие кристаллические формы, которые могут иметь сравнительно относительно низкую термодинамическую устойчивость, могут быть кинетически предпочтительными. Таким образом, кроме того, кинетические факторы, такие как время, профиль примесей, перемешивание, присутствие затравки и т.д. также могут влиять на то, какие формы образуются. Таким образом, способы по изобретению могут быть применены специалистом в данной области техники соответствующим образом для получения гемигидрата(ов) пемироласта натрия, а также действительно (при необходимости) различных кристаллических форм гемигидрата натриевых солей пемироласта.

Для обеспечения получения кристаллических форм по изобретению отсутствие других кристаллических форм кристаллизация может быть выполнена путем введения зародышей и/или затравки кристаллов искомой кристаллической формы в отсутствии зародышей и/или затравки кристаллов других кристаллических форм.

Кроме того, температуры и время высушивания могут влиять на свойства твердого тела и/или форму твердых соединений по изобретению. Например, при низкой влажности и/или повышенных температурах и/или пониженном давлении может произойти дегидратация. Например, после образования кристаллического гемигидрата может быть достигнут критический уровень влажности, ниже которого может произойти высушивание, что может привести к потере кристаллизационной воды и, по меньшей мере, частичному превращению твердого вещества в ангидрид.

Несмотря на все это, соединения по изобретению также могут быть получены дегидратацией высших гидратов (например, гептагидрата) пемироласта натрия, например, как описано далее.

Получение и характеристика соединений по изобретению описаны далее. Различные кристаллические формы соединений по изобретению легко могут быть охарактеризованы с использованием методов рентгеновской порошковой дифрактометрии (PXRD), например, как описано далее.

Соединения по изобретению могут быть выделены с использованием методов, которые известны специалистам в данной области техники, например декантацией, фильтрованием и/или центрифугированием.

Авторами было установлено, что с использованием процессов кристаллизации по изобретению могут быть получены соединения по изобретению с высокой химической чистотой.

Когда соединения по изобретению кристаллизуются, как описано в настоящем изобретении, получаемое соединение находится в форме с улучшенной химической стабильностью и стабильностью твердого вещества, как указано выше, равно как с улучшенными растворимостью и профилями гигроскопичности по сравнению с другими солями пемироласта и/или другими формами натриевых солей пемироласта.

#### **Фармацевтические препараты и медицинское применение**

Соединения по изобретению полезны, поскольку они обладают фармакологической активностью. Поэтому они представлены как фармацевтические препараты.

В частности, соединения по изобретению находят применение в лечении воспалительных заболеваний.

Воспалительные заболевания обычно характеризуются активацией механизмов иммунной защиты, приводящих к эффекту более вредному, чем лечебному для организма. Такие заболевания обычно связаны с различной степенью покраснения или гиперемии ткани, опуханием, гипертермией, болью, зудом, гибеллю клеток и разрушением ткани, пролиферацией клеток и/или потерей функции. Воспалительные заболевания, которые могут быть упомянуты, включают артрит, сахарный диабет (включая диабет 1 типа и предпочтительно диабет 2 типа), ожирение, метаболический синдром, эндометриоз, аллергию (включая

аллергический конъюнктивит и аллергический ринит), анкилозирующий спондилоартрит, астму, атопический дерматит, акне, ожоги кожи, красные угри, себорейный дерматит, язвы кожи, хроническое обструктивное заболевание легких, контактный дерматит, цистит, подагрический артрит, воспалительные заболевания кишечника (такие как болезнь Крона и язвенный колит), рассеянный склероз, остеоартрит, панкреатит, простатит, псориаз, псориатический артрит, ревматический артрит, тендинит, бурсит, синдром Шегрена, системную красную волчанку,uveит, крапивницу, васкулит, диабетические сосудистые осложнения, мигрень, атеросклероз и сердечно-сосудистые нарушения. Заболевания, которые могут быть упомянуты, включают атопический дерматит, эндометриоз, мигрень, астму, хроническое обструктивное заболевание легких, болезнь Крона, рассеянный склероз, псориаз, ревматический артрит, системную красную волчанку, язвенный колит и, в частности, атеросклероз и сердечно-сосудистые нарушения. Другие заболевания, которые могут быть упомянуты, включают метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет и/или диабетическое поражение сосудов.

Термин "атеросклероз" понимается специалистами в данной области техники как любая болезнь, характеризующаяся аккумуляцией холестерина, образованием ксантомных клеток, воспалением и пролиферацией клеток в кровеносном сосуде, особенно стенках артерии. Сердечно-сосудистые нарушения, "связанные с" атеросклерозом, включают аортальные аневризмы (включая брюшные и/или атеросклеротические аортальные аневризмы), артериосклероз, окклюзионную болезнь периферийных артерий, болезнь коронарных артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечный приступ и т.д.), коронарную болезнь сердца (включая коронарную болезнь сердца, сердечную недостаточность, например ишемическую болезнь сердца), и также могут включать разрыв и/или неустойчивость бляшки или атеромы, сосудистую или артериальную болезнь, ишемическую болезнь/ишемию и удар (включая инсульт и преходящее ишемическое нарушение).

Группы пациентов, которые могут быть упомянуты, включают страдающих от острого коронарного синдрома. Термин "острый коронарный синдром(ы)", понимается специалистами в данной области техники как любое не соответствующее норме ишемическое состояние миокарда, часто, но не исключительно, связанное с болью в груди и/или не соответствующей норме электрокардиограммой (ЭКГ). Такие синдромы являются самым общим представлением инфаркта миокарда (сердечный приступ). Специалистам в данной области техники очевидно, что термин в значительной степени синонимичен с термином "нестабильная стенокардия" в противоположность "стабильной стенокардии" (то есть стенокардии, которая развивается при физическом напряжении и устраняется в покое). Стенокардия напряжения, которая развивается с ухудшением ("нарастающая стенокардия") также должна рассматриваться специалистами в данной области техники в рамках определения "нестабильная".

Согласно дальнейшему аспекту изобретения предложен способ лечения воспалительного нарушения и, в частности, атеросклероза и/или сердечно-сосудистых нарушений, таких как аортальная аневризма, способ включающий прием соединения по изобретению пациентом, нуждающимся в таком лечении.

Другие воспалительные заболевания, которые могут быть упомянуты, включают системное неспецифичное воспаление (SLGI), которое следует понимать, как включающее заболевания, также называемые в литературе по-разному, как "неспецифичное системное воспаление", "субклиническое системное воспаление", "хроническое неспецифичное воспаление", "постоянное неспецифичное воспаление" или, в зависимости от контекста, только "неспецифичное воспаление" или "системное воспаление" (см., например, März и др., Circulation, 110 (2004) и Nicklas и др., CMAJ, 172, 1199 (2005)). Хотя известно, что другие маркеры воспаления (например, циркулирующие цитокины, адгезивные молекулы и лейкоциты) являются показателем SLGI и могут быть экспериментально определены и снижены, в соответствии с изобретением, SLGI всегда характеризуется среди прочего содержанием плазменного С-реактивного белка (CRP) (например, у млекопитающих по другим признакам внешне здоровым и/или не аллергенным/не астматическим), которое составляет менее около 10 мг/л, но выше около 7 мг/л, например выше около 5 мг/л, предпочтительно выше около 3 мг/л, более предпочтительно выше около 2 мг/л, особенно выше около 1 мг/л и наиболее предпочтительно выше около 0,9 мг/л. Такое содержание CRP в плазме может быть снижено приемом соответствующего фармакологически эффективного количества соединения по изобретению.

Таким образом, дополнительно предложено соединение по изобретению для снижения содержания CRP в плазме пациента (до любого значения ниже указанного выше), а также способ снижения содержания CRP в плазме пациента (до любого значения ниже указанного выше), который включает прием пациентом соединения по изобретению.

SLGI, как известно, связано, например, с метаболическим синдромом, сахарным диабетом (например, диабет 2 типа), синдромом инсулинерезистентности, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, атеросклерозом, брюшными аортальными аневризмами и другими сердечно-сосудистыми осложнениями) и некоторыми видами рака (например, колоректальным раком). Незначительное повышение содержания CRP может также быть единственным признаком болезни здорового по другим признакам пациента.

Незначительное повышение содержания CRP также может предвосхищать неблагоприятные исходы или осложнения при различных заболеваниях, или вероятность смерти при различных болезнях. В

частности, повышение содержания CRP может предсказать сердечно-сосудистую заболеваемость и летальность, и/или развитие сахарного диабета 2 типа, в то время как риск обоих, в соответствии с изобретением, может быть уменьшен при использовании соединения по изобретению.

Таким образом, предложен способ снижения риска (то есть предотвращение) сердечно-сосудистых заболеваний и летальности, и/или снижения (то есть предотвращение) развития сахарного диабета 2 типа у пациента, который включает:

- (а) определение содержания CRP в плазме пациента; определение, является ли
- (б) содержание CRP в плазме выше одной из величин, указанных выше, и, в частности, выше около 0,9 мг/л и

(с) в случае положительного ответа прием пациентом соединения по изобретению в течение некоторого времени и в соответствующей дозировке для снижения содержания CRP, например, ниже соответствующей величины, указанной выше.

Американская ассоциация кардиологов (АНА) и Центры по профилактике и контролю за заболеваемостью (CDC) оценили CRP как инструмент оценки риска и предложили использовать границы ниже 1 мг/л, между 1 и 3 мг/л и более 3 мг/л, чтобы идентифицировать относительный риск развития сердечно-сосудистой заболеваемости или летальности пациента как низкий, средний и высокий соответственно. Содержание CRP в плазме крови выше 0,9 мг/л также используется как граница повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений (Ridker и другие, N. Engl. J. Med, 352, 20 (2005)).

Специалисты в данной области техники понимают, что термин "заболеваемость" включает любую стадию заболевания, нетрудоспособность, болезнь и/или общее неудовлетворительно состояние здоровья. "Сердечно-сосудистая" заболеваемость поэтому включает такие состояния, проявляющиеся как следствие основного сердечнососудистого осложнения, которые могут сами по себе являться последствием одного или большего числа других заболеваний, указанных выше, таких как ожирение, метаболический синдром, (например, 2 типа) сахарный диабет и т.д. (смотри далее).

Сахарный диабет 2 типа является заболеванием, которое характеризуется пониженной реакцией периферийных тканей на инсулин (инсулинерезистентность) и дисфункцией бета-клеток, которая проявляется недостаточной секрецией инсулина с угрозой инсулинерезистентности и гипергликемии (см., например, Robbins and Cotran, Pathological Basis of Disease, 8-е изд., Saunders Elsevier). Симптомы сахарного диабета 2 типа включают хроническую усталость, избыточное мочеотделение, избыточную жажду и повышенное потребление жидкости. Действующими диагностическими критериями Всемирной Организации Здравоохранения для диабета являются (а) содержание глюкозы натощак в плазме крови по меньшей мере 7,0 ммоль/л или (б) содержание глюкозы в плазме крови по меньшей мере 11,1 ммоль/л при оральном teste на толерантность к глюкозе (OGTT). В "снижение развития сахарного диабета 2 типа" включается предотвращение начала сахарного диабета 2 типа в дополнение к лечению SLGI для предотвращения развития (например, ухудшения) существовавшего ранее заболевания.

Авторами было установлено, что пемироласт не снижает одновременно содержание триптазы в плазме крови пациента с CRP выше 0,9 мг/л, а также что нет никакой корреляции между содержанием CRP в плазме крови и содержанием триптазы макрофага пациента.

Таким образом, предпочтительно, чтобы использование и способы, связанные непосредственно с описанным выше SLGI, применялись внутренне или наружно к неаллергическим пациентам. Под "неаллергическим" подразумевается, что у пациента во время получения такого лечения отсутствуют внешние признаки атопического нарушения иммунной системы. В этом отношении у такого пациента могут отсутствовать признаки гиперчувствительности к аллергенам, характеризующейся иммунным ответом, который включает активацию макрофага и/или базофилов посредством IgE. Определение того, является ли пациент неаллергическим, обычно может быть выполнено, например, проверкой ответа (например, кожного) на известные аллергены или анализом крови на присутствие и содержания аллерген-специфического IgE.

Кроме того, предпочтительно, чтобы использование и способы, связанные непосредственно с описанным выше SLGI, применялись внутренне или наружно к неастматическим пациентам. Под "неастматическим" мы подразумеваем, что у пациента во время получения такого лечения отсутствуют внешние признаки предрасположения к хроническому воспалению легких, при котором бронхи обратимо сужены посредством сжатия их гладкомышечных клеток, воспаления дыхательных путей и затруднения дыхания. Астма может быть аллергической или неаллергической.

Предпочтительное использование и способы лечения SLGI включают те, в которых пациент является курильщиком или бывшим курильщиком, у пациента присутствует сахарный диабет и/или метаболический синдром или индекс массы тела выше 25.

Другие воспалительные заболевания, которые могут быть упомянуты, включают застойную сердечную недостаточность, мерцательную аритмию, гипертензию (включая эссенциальную гипертензию, легочную артериальную и/или портальную гипертензию); последствия ожога, хирургического вмешательства и/или травмы (включая воспаление, фиброз, рубцевание и спайкообразование); фиброз, рубцевание и спайкообразование, вызванные воспалением; рак, остеопороз, саркоидоз, синдром раздраженного кишечника, ретинопатии (включая диабетическую ретинопатию), возрастную дегенерацию желтого

пятна, нефропатии (включая диабетическую нефропатию), гломерулонефрит (включая IgA нефрит/нефропатию).

Для предотвращения неопределенности в контексте настоящего изобретения термины "лечение", "терапия" и "способ терапии" включают терапевтическое или при необходимости паллиативное лечение пациентов так же, как профилактическое лечение и/или диагноз пациентов, которые восприимчивы к воспалительным нарушениям, например к атеросклерозу и сердечно-сосудистым нарушениям.

"Пациенты" включают пациентов млекопитающих (включая человека).

Соединения по изобретению предпочтительно назначают для местного или внутреннего применения, например, перорально, внутривенно или внутриартериально (включая внутрисосудистые или другие периваскулярные формы устройств/дозировки (например, стенты)), внутримышечно, на кожу, подкожно, через слизистую (например, под язык или трансбукально), ректально, трансдермально, через нос, через легкие (например, через трахею или бронхи), местно, или любым другим парентеральным путем в форме фармацевтического препарата, включающего соединение в фармацевтически приемлемой форме дозировки. Предпочтительные способы приема включают пероральный (особенно предпочтительно), внутривенный, кожный или подкожный, назальный, внутримышечный или внутрибрюшинный прием.

Соединения по изобретению в основном будут приниматься в форме одной или более фармацевтических составов в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем, которые могут быть выбраны в соответствии с предполагаемым путем применения и обычной фармацевтической практикой. Такие фармацевтически приемлемые носители предпочтительно являются стерильными, чистыми, апирогенными и химически инертными к активным соединениям и не могут иметь никаких вредных побочных эффектов или быть токсичными в условиях использования. Такие фармацевтически приемлемые носители также могут обеспечивать быстрое или модифицированное высвобождение соединения по изобретению.

Соединения по изобретению могут быть дополнительно обработаны до смешивания с подходящим носителем, разбавителем или вспомогательным веществом. Например, кристаллическая форма может быть размолота или измельчена до более мелких частиц.

Подходящие фармацевтические препараты могут быть коммерчески доступными или иными, описанными в литературе, например Remington The Science and Practice of Pharmacy, 19-е изд. и Martindale The Complete Drug Reference (35-е изд.) и документы, цитированные в них. Соответственно все эти документы включены в настоящее описание посредством ссылки. В остальных случаях подходящие препараты могут быть получены специалистами в данной области техники с использованием обычных методов.

Количество соединения по изобретению в препарате зависит от серьезности заболевания и от пациента, проходящего лечение, а также от используемого состава(ов), но это количество вполне может быть определено известными способами специалистом в данной области техники.

В зависимости от рассматриваемого нарушения и пациента, проходящего лечение, а также от способа приема, соединения по изобретению могут быть назначены пациенту, нуждающемуся в них, в различных терапевтически эффективных дозах.

Однако доза, назначаемая млекопитающему, в частности человеку, в контексте настоящего изобретения должна быть достаточной для получения терапевтического ответа у млекопитающего за разумный период времени. Специалисту в данной области техники понятно, что выбор точной дозы и конкретного препарата и наиболее подходящего режима приема также будет зависеть среди прочего от фармакологических свойств препарата, природы и серьезности заболевания, и физического состояния и ясности ума рецепента, а также от возраста, состояния, массы тела, пола и реакции излечиваемого пациента и стадии/серьезности болезни, и, кроме того, от генетических различий между пациентами.

Прием соединений по изобретению может быть непрерывным или периодическим (например, блюстной инъекцией). Дозировка также может зависеть от времени и частоты приема.

Подходящие дозы включают описанные в медицинской литературе, например в Martindale The Complete Drug Reference (35-е изд.), и в процитированных там документах. Соответственно все эти документы включены в настоящее описание посредством ссылки. Таким образом, подходящие дозы соединений по изобретению (в пересчете на свободную кислоту) находятся в диапазоне около 0,01-1,000 мг/кг массы тела. Более предпочтительные диапазоны составляют от около 0,1 до около 20 мг/кг ежедневно при пероральном приеме.

В то же время, подходящие дозы пемироласта известны специалистам в данной области техники. Например, пероральные дозы (в пересчете на свободную кислоту) могут быть в диапазоне от около 0,1 мг до около 1,2 г, например от около 0,5 до около 900 мг в день. Например, подходящие нижние пределы ежедневных диапазонов дозы составляют около 1 мг, например около 2 мг, например около 5 мг, например около 10 мг и более предпочтительно около 20 мг; а подходящие верхние пределы ежедневных диапазонов дозы составляют около 200 мг, например около 100 мг, например около 80 мг и более предпочтительно около 60 мг. Ежедневные пероральные дозы, таким образом, могут составлять около 2-60 (например, около 50) мг, например около 5 мг и около 45 (например, около 40) мг и предпочтительно от около 10 до около 35 (например, около 30) мг. Подходящие индивидуальные дозы могут составлять от около 10 до около 100 мг, например от около 20 до около 90 мг, например от около 30 до около 80 мг в

день. Предпочтительные дозы находятся в диапазоне от около 40 до около 80 мг и, в частности, около 60 мг ежедневно. Специалистам в данной области техники следует понимать, что дозы могут быть рассчитаны на одно применение в день или могут быть разделены на (например, поровну) две или три части ежедневной дозы (предпочтительно на две).

В любом случае, врач или другой специалист в данной области техники в состоянии определить обычным путем конкретную дозировку, которая будет наиболее подходящей для индивидуального пациента. Выше указаны примерные дозировки для усредненного случая; без сомнения, могут встречаться индивидуальные случаи, в которых необходимы повышенные или пониженные диапазоны дозировки, и такие дозировки также входят в объем притязаний настоящего изобретения.

Соединения по изобретению также могут быть объединены с одним или большим числом активных компонентов, которые подходят для лечения воспалительных нарушений, определенных в описании.

Согласно дальнейшему аспекту изобретения также предложен продукт комбинирования, включающий:

(а) соединение по изобретению и

(б) один или большее число активных компонентов, которые подходят для лечения воспалительных нарушений, или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Такие комбинированные составы предусматривают прием соединения по изобретению вместе с активным компонентом, который подходит для лечения воспалительных нарушений, и, таким образом, они могут быть представлены или в виде отдельных препаратов, из которых по меньшей мере один включает соединение по изобретению и по меньшей мере один включает другой активный компонент, или они могут быть представлены (то есть приготовлены) в качестве комбинированного препарата (то есть представлены в виде отдельного лекарственного состава, включающего соединение по изобретению и другой активный компонент).

Таким образом, дополнительно предложены:

(1) фармацевтический состав, включающий соединение по изобретению; активный компонент, который подходит для лечения воспалительных нарушений, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; и фармацевтически приемлемые вспомогательное вещество, разбавитель или носитель (данный фармацевтический состав далее упоминается как "комбинированный препарат"); и

(2) набор, включающий компоненты:

(А) фармацевтический состав, включающий соединение по изобретению в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или носителем; и

(В) фармацевтический состав, включающий активный компонент, который подходит для лечения воспалительных нарушений, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или носителем, где каждый компонент (А) и (В) предоставлен в форме, подходящей для совместного приема.

Согласно дополнительному аспекту изобретения представлен способ приготовления набора, как он определен выше, который включает объединение компонента (А), как он определен выше, с компонентом (В), как он определен выше, что, таким образом, делает эти два компонента подходящими для совместного приема.

Под приведением этих двух компонентов "в соединение" друг с другом, мы подразумеваем, что эти компоненты (А) и (В) из одного набора могут быть:

(i) приготовлены как отдельные лекарственные составы (то есть независимо друг от друга), которые впоследствии объединены для совместного использования в комплексной терапии; или

(ii) упакованными и представленными вместе, как отдельные компоненты "комбинированной упаковки" для использования вместе друг с другом в комбинированной терапии.

Таким образом, дополнительно предложен набор, включающий:

(I) один из компонентов (А) и (В), как определено в выше; и

(II) инструкцию по применению этого компонента вместе с другим из этих двух компонентов.

Набор по изобретению может включать более одного лекарственного состава, содержащего соответствующее количество/дозу соединения по изобретению, и/или более одного лекарственного состава, содержащего соответствующее количество/дозу другого активного компонента/соли/сольваты, для обеспечения повторного дозирования. Если присутствует более одного лекарственного состава (включающее любое активное соединение), такие составы могут быть одинаковыми или могут быть различающимися по дозе любого соединения, химическому составу(ам) и/или физической форме(ам).

В контексте набора по изобретению под "приемом вместе с" подразумевается, что соответствующие лекарственные составы, включающие соединение по изобретению и другой активный компонент (или его соль/сольват), принимаются последовательно, раздельно и/или одновременно в ходе лечения подходящего заболевания.

Таким образом, в контексте комбинированного продукта по изобретению термин "прием вместе с" подразумевает, что два компонента комбинированного продукта (соединение по изобретению и другой активный компонент) применяют (возможно, неоднократно), или совместно, или через достаточно короткое время для обеспечения положительного воздействия на пациента, которое по результатам курса

лечения подходящего заболевания оказывается значительнее, чем если бы лекарственный состав, включающий соединение по изобретению, или лекарственный состав, включающий другой активный компонент, применяли (возможно, неоднократно) раздельно - в отсутствие другого компонента в том же курсе лечения. Методы изучения того, обеспечивает ли комбинация большее положительное воздействие в ходе лечения данного заболевания, зависят от конкретного заболевания, лечение или предупреждение которого проводится, но такое изучение может быть легко проведено специалистом в данной области техники на основе общих знаний и известных алгоритмов.

Кроме того, в контексте набора по изобретению термин "вместе с" подразумевает, что один или другой из этих двух лекарственных составов может приниматься (возможно, неоднократно) до, после приема другого компонента и/или в то же время, что и другой компонент. При использовании в этом контексте, термины "одновременный прием" и "прием в то же время", подразумевают, что индивидуальные дозы соединения по изобретению и другого активного ингредиента принимаются в течение 48 ч (например, 24 ч) друг за другом.

Активные ингредиенты, которые подходят для лечения воспалительных нарушений, как определено в изобретении, включают антагонисты тромбоксана A2, антагонисты P2Y<sub>12</sub>, агонисты PPAR<sub>γ</sub>, соединения, которые ингибируют формирование и/или действие ангиотензина II, другие препараты, ингибирующие агрегацию тромбоцитов, и более предпочтительно статины.

Термин "антагонист тромбоксана A2" включает любое соединение, способное в экспериментально определимой степени при испытании *in vitro* и/или *in vivo* ингибировать эффект тромбоксана A2, выражающийся в одном или нескольких из (i) блокирования TP рецепторов тромбоксана, (ii) ингибирования фермента тромбоксан синтазы или (iii) ингибирования (например, селективного) циклооксигеназы-1 тромбоцитов, ингибируя таким образом, например, агрегацию тромбоцитов.

Предпочтительные антагонисты тромбоксана A2 включают аспирин/ацетилсалициловую кислоту, более предпочтительно эгуален, в частности озагрел, в частности пикотамид и терутробан, особенно септродаст и, в частности, раматробан.

Термин "антагонист P2Y<sub>12</sub>" включает любое соединение, способное в экспериментально определимой степени при испытании *in vitro* и/или *in vivo* ингибировать (например, селективно) связывание ADP рецепторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов, ингибируя таким образом, например, агрегацию тромбоцитов.

Предпочтительные антагонисты P2Y<sub>12</sub> включают прасутрел, тикагрелор и, в частности, клопидогрел.

Термин агонист "PPAR<sub>γ</sub>" включает любое соединение, способное связываться с гамма рецептором, активирующим пролиферацию пероксисом, и/или влиять на функцию такого рецептора в экспериментально определимой степени при испытании *in vitro* и/или *in vivo*.

Предпочтительные антагонисты PPAR<sub>γ</sub> включают соединения в целом известные как тиазолидин-дионы, включая ривоглитазон, навеглитазар, балаглитазон или более предпочтительно росиглитазон и, в частности, пиоглитазон. Другие антагонисты PPAR<sub>γ</sub>, которые могут быть упомянуты, включают чиглитазар, эталосиб, фарглитазар, лобеглитазон, нетоглитазон, соделглитазар, а также вещества, определенные в литературе посредством следующих кодов разрабатываемых лекарственных средств: THR-0921 (Theracos Inc) или более предпочтительно AVE-0847 и AVE-0897 (оба Sanofi-Aventis), CLX-0921 (Calyx Therapeutics), CS-7017 (Daiichi Sankyo Co Ltd.), DRF-11605 (Dr Reddy's LaboraTopies Ltd.), GFT-505 (Genfit SA), GSK-376501 (GlaxoSmithKline plc), INT-131 (Amgen Inc.; InteKrin Therapeutics), (LBM-642; cedoglitazar; Novartis AG), ONO-5129 (Ono Pharmaceutical Co Ltd.), (PLX-204; indeglitazar; Plexxikon Inc.) и SDX-101.

Термин "состав, который ингибирует формирование и/или действие ангиотензина II", включает любое соединение, способное в экспериментально определимой степени при испытании *in vitro* и/или *in vivo* ингибировать (например, селективно) формирование и/или действие ангиотензина II, и следует понимать, что такой термин включает ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокаторы рецептора ангиотензина (ARBs) и ингибиторы ренина.

Термин "ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE)" включает любое соединение, способное в экспериментально определимой степени при испытании *in vitro* и/или *in vivo* ингибировать (например, селективно) превращение ангиотензина I в ангиотензин II.

Ингибиторы ACE, которые могут быть упомянуты, включают алацеприл, беназеприл, каптоприл, церонаприл, цилазеприл, делаприл, эналаприл, фозиноприл, гемопатрилат, гликоприл, идаприл, илепатрил, имидаприл, либензеприл, лизиноприл, микрогинин-FR1, миксаприл, моэксиприл, моэксиприлат, мовелтиприл, омапатрилат, Прентил, периндоприл, хинаприл, рамиприл, сампаприлат, спироприл, Syne-cog, темокаприл, трандолаприл, утибаприл, зофеноприл и забициприлат. Более предпочтительные ингибиторы ACE включают беназеприл, цилазеприл, илепатрил, имидаприл, моэксиприл, спироприл, темокаприл и зофеноприл, более предпочтительно фозиноприл и трандолаприл, в частности эналаприл, лизиноприл и хинаприл, и особенно каптоприл, периндоприл и рамиприл.

Термин "блокатор рецепторов ангиотензина (ARB)", как понятно специалистам в данной области техники, в значительной степени синонимичен с термином "антагонист рецепторов ангиотензина II

AT1", и, таким образом, включает любое вещество, которое способно в экспериментально определимой степени при испытании *in vitro* и/или *in vivo* блокировать активацию (например, селективную) рецепторов ангиотензина II AT1.

ARBs, которые могут быть упомянуты, включают азилсартан, азилсартан медоксомил, каденсартан, каденсартан цилексетил, angiokine Dival, элисартан, элисартан калия, эпросартан, эмбусартан, фимасартан, фонсартан, ирбесартан, лозартан, милфазартан, олмесартан, помисартан, пратосартан, рипизартан, сапризартан, саралазин, тазосартан, телмисартан, валсартан и золасартан. Более предпочтительные ARBs включают азилсартан, эпросартан, фимасартан и пратосартан, более предпочтительно телмисартан, в частности ирбесартан и олмесартан и особенно каднесартан, лозартан и валсартан.

Термин "ингибитор ренина", как очевидно специалистам в данной области техники, включает любое вещество, которое способно в экспериментально определимой степени при испытании *in vitro* и/или *in vivo* блокировать функции (например, селективно) ренина в системе ренин-ангиотензин.

Ингибиторы ренина, которые могут быть упомянуты, включают циклотиазомицин, алискирен, ципрокирен, дитекирен, эналкирен, ремикирен, терлакирен и занкирен. Предпочтительные ингибиторы ренина включают алискирен.

Соединения, ингибирующие формирование и/или действие ангиотензина II, также включают те, которые определены в литературе посредством следующих кодов разрабатываемых лекарственных средств: 100240, 606A, A-65317, A-68064, A-74273, A-81282, A-81988, A-82186, AB-47, BIBR-363, BIBS-222, BIBS-39, BILA-2157BS, BL-2040, BMS-180560, BMS-181688, BMS-182657, BMS-183920, BMS-184698, BRL-36378, CGP-38560, CGP-38560a, CGP-42112-A, CGP-42112, CGP-421132-B, CGP-48369, CGP-49870, CGP-55128A, CGP-56346A, CGS-26670, CGS-26582, CGS-27025, CGS-28106, CGS-30440, CHF-1521, CI-996, CL-329167, CL-331049, CL-332877, CP-191166, CP-71362, CV-11194, CV-11974, DMP-581, DMP-811, DU-1777, DuP-167, DuP-532, E-4030, E-4177, EC-33, EK-112, EMD-56133, EMD-58265, EMD-66684, ER-32897, ER-32935, ER-32945, ES-1005, ES-305, ES-8891, EXP-408, EXP-597, EXP-6803, EXP-7711, EXP-929, EXP-970, FPL-66564, GA-0050, GA-0056, GA-0113, FK-739, FK-906, GR-137977, GR-70982, GW-660511, Hoe-720, ICI-219623, ICI-D-6888, ICI-D-8731, JT-2724, KR-30988, KRH-594, KRI-1314, KT3-866, KW-3433, L-158809, L-158978, L-159093, L-159689, L-159874, L-159894, L-159913, L-161177, L-161290, L-161816, L-162223, L-162234, L-162313, L-162389, L-162393, L-162441, L-162537, L-162620, L-163007, L-163017, L-163579, L-163958, L-363564, L-746072, LCY-018, LR-B-057, LY-285434, LY-301875, LY-315996, MDL-102353, MDL-27088, MDL-27467A, ME-3221, MK-8141, MK-996, PD-123177, PD-123319, PD-132002, PD-134672, PS-433540, RB-106, RS-66252, RU-64276, RU-65868, RWJ-38970, RWJ-46458, RWJ-47639, RXP-407, S-2864, S-5590, SB-203220, SC-50560, SC-51316, SC-51895, SC-52458, SC-54629, SC-565254, Sch-47896, Sch-54470, SK-1080, SKF-107328, SL-910102, SQ-30774, SQ-31844, SQ-33800, SR-43845, TA-606, TH-142177, U-97018, UK-63831, UK-77568, UK-79942, UP-275-22, WAY-121604, WAY-126227, VNP-489, XH-148, XR-510, YM-21095, YM-26365, YM-31472, YM-358 и ZD-7155.

Другие лекарственные средства, ингибирующие агрегацию тромбоцитов, которые могут быть упомянуты, включают доноры оксида азота производные аспирина/ацетилсалициловой кислоты (например, NCX-4016, NicOx S.A) или более предпочтительно анагрелид, аргатробан, берапрост, кангрелор, цилостазол, дипиридамол, лимапрост, парогрелил, прокайнамид, сарпогрелат (например, сарпогрелат гидрохлорид), тиклопидин, тиофебан и трифузал, а также определенные в литературе посредством следующих кодов разрабатываемых лекарственных средств: DA-697b (см. международную патентную заявку WO 2007/032498; Daiichi Seiyaku Co Ltd.), DG-041 (deCODE Genetics Inc.), K-134 (CAS RN 189362-06-9), PL-2200 (CAS RN 50-78-2), PRT-60128 (Portola Pharmaceuticals Inc.), SH-529 (клатрат илопроста/бета-циклоцетрина; Bayer Schering Pharma AG) и YY-280 (комплексная терапия тиклопидином и EGb-761 (танамин; экстракт листьев гинкго билоба; Yuu Inc.)).

Термин "статин" включает любой ингибитор HMG-CoA редуктазы и включает флувастатин, симвастатин, ловастатин, розувастатин, питавастатин, гленвастатин, церивастатин, правастатин, мевастатин, бервастатин, далвастатин и аторвастатин.

Другие статины, которые могут быть упомянуты, включают ацитемат, бенфлуорекс, клемстин, колестолон, дигидромевинолин, меглутол, равсонол так же, как соединения со следующими кодовыми названиями: ATI-16000, BAY-10-2987, BAY-x-2678, BB-476, BIO-002, BIO-003, BIO-2, BMS-180431, CP-83101, DMP-565, FR-901512, GR-95030, HBS-107, KS-01-019, L-659699, L-669262, NR-300, P-882222, PTX-023595, PTX-61969, S-2468, SC-32561, sc-45355, SDZ-265859, SQ-33600, U-20685, и NO-стимулирующие/выделяющие статины, такие как NCX-6550 (нитроправастатин) и NCX-6560 (нитроаторвастатин).

Более предпочтительные статины включают питавастатин (например, Livalo®, Pitava®), флувастатин (например, Lescol®), симвастатин (например, Zocor, Lipex®), ловастатин (например, Mevacor®, Altopcor®), розувастатин (например, Crestor®), правастатин (например, Pravachol®, Selektine®, Lipostat®) и аторвастатин (например, Lipitor®, Torvast®). Особенно предпочтительные статины включают питавастатин, более предпочтительно симвастатин, в частности аторвастатин и особенно розувастатин.

Фармацевтически приемлемые соли других активных ингредиентов, подходящих для лечения воспаления, которые могут быть упомянуты, включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли могут быть получены обычным путем, например реакцией активного ингредиента в форме свободной кислоты или свободного основания с одним или большим числом эквивалентов соответствующей кислоты или основания необязательно в растворителе или в среде, в которой соль является нерастворимой, с последующим удалением указанного растворителя, или указанной среды с использованием стандартных способов (например, в вакууме, высушиванием, сублимацией или фильтрацией). Соли также могут быть получены обменом противоиона активного ингредиента в форме соли с другим противоионом, например, с использованием подходящей ионообменной смолы.

Соли пикотамида, которые может быть упомянуты, включают гидрохлорид, соли бисульфата, малеата и тозилата. Соли озагрела, терутробана, эгуалена и аспирина, которые могут быть упомянуты, включают соли щелочных металлов, такие как соли лития, натрия и калия. Предпочтительные соли озагрела и эгуалена включают соли натрия.

Предпочтительные соли клопидогрела включают соли бисульфата, а также гидрохлорид, соли малеата и тозилата. Соли тикагрелора, которые могут быть упомянуты, включают гидрохлорид, соли бисульфата, малеата и тозилата. Предпочтительные соли прасугрела, которые могут быть упомянуты, включают гидрохлорид, а также соли бисульфата, малеата и тозилата.

Предпочтительные соли пиоглิตазона, которые могут быть упомянуты, включают гидрохлорид, а также соли бисульфата, малеата и тозилата. Предпочтительные соли росиглิตазона, которые могут быть упомянуты, включают соли малеата, а также гидрохлорид, соли бисульфата и тозилата. Соли ривоглитацона, которые могут быть упомянуты, включают гидрохлорид, соли бисульфата, малеата и тозилата. Предпочтительные соли навеглитацара включают соли натрия, а также соли калия и лития. Предпочтительные соли балаглитацона, которые могут быть упомянуты, включают соли натрия, калия и кальция.

Предпочтительные соли соединений, которые ингибируют формирование и/или действие ангиотензина II, включают, например, гидрохлорид, бисульфат, малеат, мезилат, тозилат, соли щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний, или соли щелочных металлов, таких как соли калия и натрия. Такие соли могут быть получены с использованием обычных способов в случае соединений, включающих периндоприл, эналаприл, лизиноприл, хинаприл, ирбесартан, олмесартан, трандолаприл, телмисартан, беназеприл, цилазаприл, моэксиприл, спирраприл, эпросартан и фимасартан. Гидрохлорид, соли бисульфата, малеата, мезилата и тозилата являются предпочтительными для соединений, таких как рамиприл и алискирен. Соли щелочноземельных и, в частности, щелочных металлов являются предпочтительными для соединений, таких как каденсартан, валсартан, каптоприл, лозартан и особенно фозиноприл, предпочтительные соли которых включают соли кальция, магния, калия и в особенности натрия. Предпочтительные соли беназеприла и моэксиприла, которые могут быть упомянуты, включают гидрохлорид, а также соли бисульфата, малеата, мезилата и тозилата. Предпочтительные соли эпросартена, которые могут быть упомянуты, включают мезилаты, а также гидрохлорид, соли бисульфата, малеата и тозилата.

Предпочтительные соли статинов включают соли натрия, калия и кальция, такие как кальций пита-вастатин, натрий флувастиatin, натрий правастатин, кальций розувастиatin и кальций аторвастиatin.

Подходящие дозы других активных ингредиентов, подходящих для лечения воспаления, известны специалистам в данной области техники и включают перечисленные в медицинской литературе лекарственные средства, например Martindale - The Complete Drug Reference (35-е изд.), и документы, процитированные там. Соответственно все эти документы включены в настоящее описание посредством ссылки.

Везде в описании, где используется слово "около", например, в контексте количества (например, величины, веса, объема, молей), температуры, степени кристалличности, степени разложения, степени чистоты, степени растворения и дозы активных ингредиентов, следует понимать, что такие переменные являются приблизительными и также могут меняться на  $\pm 10\%$ , например  $\pm 5\%$  и предпочтительно  $\pm 2\%$  (например  $\pm 1\%$ ) от указанных чисел.

Преимущество соединений по изобретению заключается в том, что они находятся в форме, которая обеспечивает улучшенное удобство в обращении, и могут быть получены в формах, которые улучшают химическую стабильность и стабильность в твердом виде по сравнению с формами пемироласта, получаемыми ранее. Таким образом, соединения могут быть устойчивыми при хранении в течение длительных периодов времени.

Также по сравнению с известными и/или коммерчески доступными формами пемироласта улучшены растворимость соединений по изобретению и их профили гигроскопичности. У соединений по изобретению также может быть улучшенный профиль вкуса по сравнению с известными и/или коммерчески доступными формами пемироласта.

Преимущество соединений по изобретению также может заключаться в том, что они могут быть получены с хорошим выходом, с большей чистотой, за меньшее время, более удобно, и по более низкой стоимости, чем формы пемироласта, получаемые ранее.

Преимущество соединений по изобретению также может заключаться в том, что при лечении заболеваний, упомянутых выше, они могут быть более удобными для врача и/или пациента, более эффектив-

ными, менее токсичными, иметь более широкий диапазон активности, более мощными, давать меньше побочных эффектов или могут иметь другие полезные фармакологические свойства по сравнению с подобными соединениями известного уровня техники при использовании в лечении воспалительных нарушений (такие как атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания) или где-либо еще.

Изобретение проиллюстрировано, но никоим образом не ограничено, следующими примерами со ссылкой на прилагаемые чертежи, в которых:

фиг. 1 представляет порошковую рентгенограмму кристаллической формы гемигидрата пемироласти натрия, полученного в примере 1;

фиг. 2 представляет Фурье-Рамановский спектр кристаллической формы гемигидрата пемироласти натрия, полученного в примере 1;

фиг. 3 представляет порошковую рентгенограмму кристаллической формы пемироласти натрия, полученного в примере 5;

фиг. 4 представляет Фурье-Рамановские спектры кристаллической формы пемироласти натрия, полученного в примере 5 в различное время (после получения (нижняя кривая) и около месяца спустя (верхняя кривая));

фиг. 5 представляет порошковую рентгенограмму кристаллической формы гемигидрата пемироласти натрия, полученного в примере 10;

фиг. 6 представляет порошковую рентгенограмму кристаллической формы гемигидрата пемироласти натрия, полученного в примере 11;

фиг. 7 представляет порошковую рентгенограмму дополнительной кристаллической формы пемироласти натрия, полученного в примере 14;

фиг. 8 представляет сравнение профиля растворения (процент растворения от времени) между гемигидратом пемироласти натрия (квадраты) и пемироластом калия (треугольники); среднее значение  $\pm SD$  ( $n = 3$  на группу).

Общие методики примеров 1-5.

Фурье-Рамановские спектры регистрируют с использованием системы Bruker RFS 100 FT-Raman с Nd:YAG лазером с излучением в ближней инфракрасной области при 1064 нм и германиевого детектора, охлаждаемого жидким азотом. 64 сканирования с разрешением 2  $\text{cm}^{-1}$  суммируют в диапазоне 3500-50  $\text{cm}^{-1}$ . В основном используют мощность лазера 100 мВт.

Порошковые дифрактограммы регистрируют с использованием Bruker D8; излучение Cu K $\alpha$ , 40 кВ/40 мА; детектор LynxEye, с шагом 0,02° 2 $\theta$ , шаг за 37 с. Приготовление образцов: образцы в основном анализируют без специальной подготовки, за исключением применения небольшого давления, чтобы получить плоскую поверхность. Типы кремниевых монокристаллических держателей: а) стандартный держатель 0,1 мм глубиной, б) 0,5 мм глубиной, 12 мм диаметр углубления, с) 1,0 мм глубиной, 12 мм диаметр углубления. Все образцы, анализируемые на Bruker D8, вращались во время измерения. Если не оговорено иное, используют окружающую воздушную атмосферу. Отобранные образцы анализируют на Philips X'pert PW 3040 или Philips PW1710 с излучением Cu K $\alpha$ , с шагом 0,02° 2 $\theta$ , 2 с на шаг 1, 2 - 50° 2 $\theta$ ; образцы анализируют без специальной подготовки кроме применения небольшого давления, чтобы получить плоскую поверхность. Если не оговорено иное, используют окружающую воздушную атмосферу. (Полагают, что формы, полученные в соответствии с последующими примерами, дают "по существу" те же рентгенограммы PXRD, что и в других нижеследующих примерах, раскрытых далее, когда из соответствующих рентгенограмм ясно (с учетом экспериментальной ошибки), что сформирована та же кристаллическая форма. Таким образом, пределы экспериментальной ошибки PXRD расстояний могут быть в диапазоне  $\pm 2$  или около того в последнем десятичном знаке, которые используются по всему настоящему описанию.)

Элементный анализ на C, H и N проводят сжиганием с использованием прибора Leco CHN 800 или Leco CHNS 932. Элементный анализ на O проводят пиролизом с использованием прибора Leco RO-478. Элементный анализ на Na проводят атомно-абсорбционной спектрометрией.

$^1\text{H}/^{13}\text{C}$  ЯМР спектры регистрируют на приборе Bruker DPX300. В других случаях  $^1\text{H}$  ЯМР спектры регистрируют на Varian MERCURY+ 400 спектрометре (400 МГц). Спектры регистрируют при окружающей температуре и химические сдвиги представляют в величинах  $\delta$  (ppm) относительно TMS по сигналам растворителя  $\delta$  7,26 ppm  $\text{CHCl}_3$ ,  $\delta$  2,50 ppm диметилсульфоксида и  $\delta$  4,79 ppm  $\text{H}_2\text{O}$ .

Аналитические масс-спектры регистрируют на системе LC-MS с использованием системы Gilson HPLC с Finnigan ThermoQuest AQA квадрупольным масс-спектрометром, оборудованным колонкой Onyx Monolithic C18, 50×4,6 мм (Phenomenex), с расходом 4 мл/мин с градиентом ацетонитрил/вода и 0,05% муравьиной кислотой или прибором GC-MS, оборудованным Varian chrompack капиллярной колонкой CP-SIL 8 CB Low Bleed/MS (30 м\_0,22 мм, 0,25 мм) и использованием потенциала ионизации 70 эВ.

Дифференциальную сканирующую калориметрию выполняют на Perkin Elmer DSC 7. Закрытые золотые тигли, скорость нагрева: 10 К/мин, диапазон: 50-350°C. Температуры, относящиеся к тепловыми эффектам, регистрируемым в ходе DSC анализа, являются пиковыми температурами (мин/макс) соответствующего теплового эффекта.

TG-FTIR (совместный анализ термогравиметрией и Фурье-инфракрасной спектроскопией) регистрируют с использованием Netzsch Thermo-Microbalance TG 209 с Bruker FT-IR Spectrometer Vector 22. Альтигли (открытые или с микро отверстием), атмосфера N2, скорость нагрева 10 К/мин, диапазон 25-250°C.

HPLC (ВЭЖХ) выполняют на TSP HPLC (UV3000, AS3000, P4000, SCM1000, Soft. Version 4.1); колонка: Waters, X Terra MS C18 4,6×100 мм, 5 мкм (CC01); мобильная фаза А: H<sub>2</sub>O + 0,1% TFA; мобильная фаза В: ацетонитрил + 0,1% TFA; концентрация стандарта: около 0,09 мг/мл; время удерживания: 6,6 мин; градиент: 0,0 мин: А:95%/В:5%; 20,0 мин: А:5%/В:95%; 21,0 мин: А:95%/В:5%; 30,0 мин: А:95%/В:5%; скорость: 1,0 мл/мин; вводимый объем: 10 мкл; длина волны: 254 нм.

Динамическую сорбцию пара (DVS) измеряют на Sorption Measurement System SPS11-100n. Образец помещают в алюминиевый тигель и позволяют образцу прийти в равновесие при данной RH (относительная влажность) до начала заданной программы влажности. (1) 2 ч при 50% RH; (2) 50 → 0% RH (5%/ч); (3) 5 ч при 0% RH; (4) 0 → 95% RH (5%/ч); (5) 5 ч при 95% RH; (6) 95 → 50% RH (5%/ч); (7) 2 ч при 50% RH. Гигроскопичность классифицируют согласно европейской фармакопеи (хранение при 80% RH/25°C в течение 24 ч). Изменение массы при 85% RH по сравнению с исходным материалом используется для классификации (при окружающих условиях) - очень гигроскопичный: увеличение массы ≥ 15%; гигроскопичный: увеличение массы составляет менее 15% и равно или более 2%; слабо гигроскопичный: увеличение массы составляет менее 2% и равно или более 0,2%; расплывающийся: поглощает достаточно воды для образования жидкости.

Пример 1. Гемигидрат пемироласта натрия.

Пемироласт в виде свободной кислоты получают растворением пемироласта калия в воде и подкислением до pH 1 6 M HCl, что приводит к осаждению свободной кислоты из раствора. Образующиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают под вакуумом. Пемироласт калия в свою очередь получают аналогично методике, описанной далее в примере 4 (стадии Ia и Ib), используя 2 M KOH вместо 2 M NaOH, и перекристаллизацией из вода:изопропанол с отношением 1:2, вместо 2:1.

Пемироласт в виде свободной кислоты (89 мг) сусpendingируют в 783 мкл 0,5 M метоксида натрия в метаноле (Fluka). Суспензию перемешивают в течение одного дня. Образуется осадок. После фильтрации и высушивания под вакуумом в течение около 2 ч получают твердый материал (выход: 81 мг).

Элементный анализ соединения представлен в табл. 1 далее. Данные указывают на гемигидрат натриевой соли пемироласта со стехиометрией 1:1. Теоретические значения вычислены для формулы: Na (C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>6</sub>O)×0,5 H<sub>2</sub>O.

Таблица 1

Элемент	Теоретическое содержание (% масс./масс.)	Найдено (% масс./масс.)
C	46,34	46,64 ± 0,3
H	3,11	3,24 ± 0,3
N	32,42	32,62 ± 0,3
O	9,25	9,45 ± 0,3
Na	8,87	8,37

Рентгенограммы PXRD формы, полученной в примере 1, представлены на фиг. 1 и приведены в табл. 2 далее.

Таблица 2

Угол ( $2\theta$ °)	Значение d (Ангстрем)	Интенсивность (имп/с)	Относительная интенсивность (%)
7,48	11,8	124,0	4,6
7,83	11,3	97,1	3,6
8,65	10,2	86,2	3,2
12,28	7,2	147,0	5,4
12,89	6,9	562,0	20,7
13,15	6,7	208,0	7,7
13,67	6,5	623,0	22,9
14,83	5,97	180,0	6,6
15,23	5,81	569,0	20,9
15,99	5,54	262,0	9,7
16,67	5,32	212,0	7,8
17,66	5,02	149,0	5,5
18,09	4,90	543,0	20,0
18,50	4,79	127,0	4,7
19,13	4,64	226,0	8,3
21,10	4,21	138,0	5,1
21,62	4,11	133,0	4,9
22,32	3,98	102,0	3,7
22,83	3,89	73,9	2,7
23,63	3,76	101,0	3,7
24,74	3,60	150,0	5,5
25,21	3,53	1686,0	62,0
25,82	3,45	174,0	6,4
26,45	3,37	2718,0	100,0
26,91	3,31	272,0	10,0
27,21	3,28	729,0	26,8
27,81	3,21	326,0	12,0
28,34	3,15	486,0	17,9
28,92	3,08	114,0	4,2
29,40	3,04	182,0	6,7
30,00	2,98	151,0	5,6
30,37	2,94	70,5	2,6
30,87	2,89	56,6	2,1
31,37	2,85	113,0	4,2
31,70	2,82	122,0	4,5
32,03	2,79	78,7	2,9
32,65	2,74	72,4	2,7
33,58	2,67	73,5	2,7
34,49	2,60	56,8	2,1
35,20	2,55	65,6	2,4
35,89	2,50	65,5	2,4
36,06	2,49	67,1	2,5
36,96	2,43	58,2	2,1
37,45	2,40	93,0	3,4
38,10	2,36	102,0	3,8
38,73	2,32	94,9	3,5
39,24	2,29	107,0	3,9
39,92	2,26	90,3	3,3

Кристалличность соли высокая.

Фурье-Рамановский спектр формы, полученной в примере 1, представлен на фиг. 2.

Также выполняют ЯМР, DSC, TG-FTIR и DVS анализы. DSC дает один эндотермический эффект при 280,3°C. Анализ DVS показывает, что указанное в заголовке соединение является гигроскопичным согласно вышеуказанной системе классификации (существенное поглощение воды начинается выше 80% RH). (В отличие от этого, анализ DVS показывает, что пемироласт калия является очень гигроскопичным согласно вышеуказанной системе классификации (существенное поглощение воды начинается выше 70% RH)).

Пример 2. Гемигидрат пемироласта натрия.

Пемироласт в виде свободной кислоты (полученной как описано выше в примере 1; 90 мг), суспензируют в 791 мкл 0,5 М метоксида натрия в метаноле (Fluka). Суспензию перемешивают в течение одного дня. Образуется осадок. После фильтрации и высушивания под вакуумом в течение около 1,5 ч получают твердый материал (выход: 59 мг).

Кристаллы анализируют Фурье-Рамановской спектроскопией. Соответствующий спектр, по суще-

ству, является таким же, как у формы, полученной согласно примеру 1.

Пример 3. Сравнение растворимости.

Около 40 мг образца (полученного по методике, описанной выше в примере 2), диспергируют в 0,25 мл дважды перегнанной воды. Суспензию встряхивают при 22°C в течение 24 ч. Затем проводят быстрое разделение твердая фаза/жидкая фаза, используя Eppendorf Thermomixer Comfort (400 об/мин). Суспензию фильтруют фильтрующим центрифужным устройством Millipore (фильтр PTFE; 0,2 мкм) в центрифуге Hettich EBA 12 R (15000 g, 1 мин, 22°C). Концентрацию образца в фильтрате определяют методом HPLC, и твердую фазу анализируют Фурье-Рамановской спектроскопией.

Растворимость соединения примера 2 в воде составляет 23,64 мг/мл в изученных условиях. pH насыщенного раствора составляет 8,0.

Растворимость в воде калиевой соли пемироласти (полученного, как описано в примере 1, второй параграф, и пример 2, выше, с использованием 3,4 М метоксида калия в метаноле (Fluka), вместо 0,5 М метоксида натрия в метаноле) определяют аналогичным образом и находят равной 192,38 мг/мл в изученных условиях. pH насыщенного раствора составляет 9,0, (Растворимость в воде коммерчески доступного пемироласти калия, как сообщается, составляет 179-182 мг/мл; источник: Pharmaceutical Interview Form выше).

Сравнительный пример 4. Синтез пемироласти натрия.

Натриевую соль пемироласти получают следующими двумя способами.

(I).

(Ia) 9-Метил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-4Н-пиридо[1,2-а]пирамидин-4-он (пемироласт).

Его синтезируют согласно способу, описанному Сано (Sano) и Ишихара (Ishihara) (Heterocycles, 48, 775 (1998)) исходя из малононитрила (1,64 г, 24,8 ммоль; Acros Organics), 2-амино-3-пиколина (2,51 мл, 24,8 ммоль; Acros Organics), этилортотормиата (4,55 мл, 27,3 ммоль; Sigma-Aldrich) и азива натрия (1,78 г, 27,4 ммоль; Sigma-Aldrich) для получения соединения, указанного в заголовке (2,64 г; 46,7%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ: 9,21 (с, 1Н, CH), 9,16-9,11 (м, 1Н, CH), 8,13-8,07 (м, 1Н, CH), 7,58-7,51 (м, 1Н, CH), 2,62 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>).

(Ib) Натриевая соль 9-метил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-4Н-пиридо[1,2-а]пирамидин-4-она (пемироласти).

9-Метил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-4Н-пиридо[1,2-а]пирамидин-4-он (2 г, 8,76 ммоль; из предыдущей стадии (Ia)) суспензируют в 2-пропаноле (9 мл) и добавляют 2 М NaOH (8,8 мл, 17,6 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 50°C в течение 1 ч. Сыре соединение, указанное в заголовке, осаждают после обработки еще 17 мл 2-пропанола. Твердый материал фильтруют после охлаждения на ледяной бане и повторно растворяют в 100 мл воды. Нерастворенный материал удаляют фильтрацией и фильтрат упаривают.

Остаток перекристаллизовывают из воды и 2-пропанола с отношением 2:1 и высушивают в вакууме для получения чистой натриевой соли пемироласти (1,26 г, 57,5%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ: 8,86-8,80 (м, 1Н, CH), 8,57 (с, 1Н, CH), 7,68-7,59 (м, 1Н, CH), 7,22-7,13 (м, 1Н, CH), 2,39 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>).

(II). (Методика, описанная в патенте US 4122274).

(IIa) Этил 2-циано-3-(3-метил-2-пиридиниламино)акрилат.

Раствор этилэтоксисметиленцианоацетата (7,82 г, 46,2 ммоль; Sigma-Aldrich) и 2-амино-3-пиколина (4,67 мл, 46,2 ммоль; Acros Organics) в толуоле (4 мл) нагревают до 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждают и продукт, указанный в заголовке, отфильтровывают (10,45 г, 97,8%).

GC-MS (70 эВ) m/z (относительная интенсивность) 231 (M<sup>+</sup>, 15), 158 (100).

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,20-11,07 (м, 1Н, NH), 8,82 (д, J = 12,4 гц, 1Н, CH), 8,22-8,17 (м, 1Н, CH), 7,53-7,47 (м, 1Н, CH), 7,07-6,96 (м, 1Н, CH), 4,31 (к, J = 7,2 гц, 2Н, CH<sub>2</sub>), 2,33 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>), 1,37 (т, J = 7,2 гц, 3Н, CH<sub>3</sub>).

(IIb) 9-Метил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-4Н-пиридо[1,2-а]пирамидин-4-он (пемироласт).

ТГФ (375 мл) охлаждают до -30°C и добавляют хлорид алюминия (7,30 г, 54,7 ммоль) затем NaN<sub>3</sub> (10,65 г, 163,8 ммоль). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин и затем охлаждают до 5°C. Добавляют этил 2-циано-3-(3-метил-2-пиридиниламино)акрилат (10,40, 45,0 ммоль; из стадии IIa выше) и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционной смеси позволяют охладиться и ТГФ удаляют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают ледяной водой (210 мл) и подкисляют 6 М HCl до pH 3. Твердый материал отфильтровывают и перекристаллизовывают из DMF для получения продукта, указанного в подзаголовке (4,61 г, 44,9%).

LC-MS (M + H<sup>+</sup>) 229,1, <sup>1</sup>Н ЯМР (диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) δ: 9,21 (с, 1Н, CH), 9,16-9,11 (м, 1Н, CH), 8,13-8,07 (м, 1Н, CH), 7,58-7,51 (м, 1Н, CH), 2,62 (с, 3Н, CH<sub>3</sub>).

(IIc) Натриевая соль 9-метил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-4Н-пиридо[1,2-а]пирамидин-4-она (пемироласти).

1 М NaOH (20,30 мл, 20,3 ммоль) добавляют по каплям к суспензии 9-метил-3-(1Н-тетразол-5-ил)-4Н-пиридо[1,2-а]пирамидин-4-она (4,60 г, 20,1 ммоль; из стадии IIb выше) в воде (115 мл). Реакционную смесь разбавляют 100 мл воды и нагревают до 50°C в течение 2 мин. Раствор фильтруют и воду удаляют

лиофильной сушкой. Сырой продукт (6,13 г) разделяют на части и перекристаллизовывают из смеси вода:этанол при различных соотношениях для получения чистого соединения, указанного в заголовке.

Сравнительный пример 5. Перекристаллизация пемироласта натрия по методике US 4122274.

В US 4122274 указывается, что сырой продукт, указанный в заголовке (пемироласт натрия), перекристаллизовывают из смеси вода:этанол для получения чистого продукта, указанного в заголовке. Из такой степени детализации не ясно, какое используется отношение вода:этанол, таким образом были выполнены несколько экспериментов, чтобы воспроизвести методику известного уровня техники.

(i) Сырую натриевую соль пемироласта (480 мг; из примера 4, методика (I) выше) перекристаллизовывают из воды и этанола (95%) с отношением 1:1. Натриевую соль пемироласта (480 мг, 1,92 ммоль) растворяют в H<sub>2</sub>O (8 мл) при 70°C и добавляют 95% EtOH (8 мл). Прозрачному раствору позволяют достичнуть комнатной температуры и образовавшийся твердый материал отфильтровывают, промывают небольшим количеством этанола и высушивают в вакууме для получения 316 мг чистой натриевой соли.

(ii) Сырую натриевую соль пемироласта (500 мг; из примера 4, методика (II) выше) растворяют в воде (4,9 мл) при 70°C. Затем добавляют EtOH, 95% (около 4,0 мл) при 70°C до начала образования твердого вещества. Добавляют еще 0,1 мл воды для переведения всего в раствор. Твердый материал, образовавшийся после охлаждения, отфильтровывают и высушивают под вакуумом для получения 348 мг чистой натриевой соли.

(iii) Сырую натриевую соль пемироласта (300 мг; из примера 4, методика (II) выше) перекристаллизовывают из смеси вода:этанол (отношение 1:1; 10 мл) при 70°C. Твердый материал, образовавшийся после охлаждения, отфильтровывают и высушивают под вакуумом для получения 174 мг чистой натриевой соли.

(iv) Сырую натриевую соль пемироласта (300 мг; из примера 4, методика (II) выше) перекристаллизовывают из смеси вода:этанол (отношение 9:1, 4 мл) при 70°C. Твердый материал, образовавшийся после охлаждения, отфильтровывают и высушивают под вакуумом для получения 219 мг чистой натриевой соли.

Физико-химические свойства всех четырех образцов чистой натриевой соли пемироласта одинаковые (Рамановские спектры и спектры ЯМР):

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ: 8,86-8,80 (м, 1H, CH), 8,57 (с, 1H, CH), 7,68-7,59 (м, 1H, CH), 7,22-7,13 (м, 1H, CH), 2,39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>).

Рентгенограмма PXRD (полученная в соответствии с примером 5 (i) выше) представлена на фиг. 3. На основании этого пришли к выводу, что эта форма натриевой соли является аморфным материалом, смешанным с кристаллической фракцией.

Рамановский спектр регистрируют непосредственно после перекристаллизации. Все образцы затем хранят при окружающих условиях на полке в вытяжном шкафу. Около месяца спустя, регистрируют Рамановский спектр, который значительно отличается от зарегистрированного ранее. Это представлено на фиг. 4, где более низкий спектр соответствует более раннему измерению и верхний спектр соответствует более позднему измерению. В свете этих результатов делается вывод, что аморфная форма известного уровня техники пемироласта натрия физически нестабильна.

Аморфный материал также получается при высушивании формы, полученной в соответствии с примером 11 ниже 40°C при пониженном давлении в течение 40 ч для получения 12 г бледно-желтого хлопьевидного аморфного твердого продукта.

Общие методики примеров 6-16.

Проводят TGA с использованием модуля Thermal Advantage TGA Q5000IR (TA instrument). Образцы (около 10-16 мг) помещают в платиновый тигель (100 H) и нагревают от 25 до 350°C со скоростью нагрева 10°C/мин при продувке азота.

Микроскопию проводят микроскопом Nikon SMZ800 в плоско-поляризованном свете.

Кулонометрическое титрование по Карлу Фишеру выполняют на приборе, оборудованном сушильным шкафом (до 290°C).

DSC проводят с использованием Thermal Advantage DSC Q1000 (TA instrument), оборудованного системой охлаждения. Прибор калибруют по температуре и энталпии, используя индий. Около 2-3 мг образца точно взвешивают в негерметичном алюминиевом тигле и заворачивают. Образец исследуют от 25 до 275°C со скоростью нагрева 10°C/мин при непрерывной прокачке азота (50 мл/мин).

Рентгенограммы PXRD образцов получают с использованием Siemens D5000 порошкового дифрактометра с Cu K излучением (1,54056 Å). Напряжение и силу тока трубы задают равными 40 кВ и 40 мА соответственно. Ширина автоматических щелей расходимости и антирассеивания изменяется для покрытия площади образца 20 мм. Каждый образец измеряют в интервале углов 20 5-40° с шагом 0,02°. Время экспозиции в точке составляет 1 с, держатель образца при измерении вращается с 30 об/мин (порошковые образцы) или не вращается (таблетки). Также используют держатели небольшой глубины нулевого объема. Прибор сначала калибруют с использованием кремния в качестве стандарта. (Считают, что формы, полученные в соответствии с нижеследующими примерами, дают "по существу" те же рентгенограммы PXRD, что и другие примеры, раскрытие далее, когда из соответствующих дифрактограмм (с

учетом экспериментальной ошибки) ясно, что получена та же кристаллическая форма. Таким образом, пределы экспериментальной ошибки величины расстояния PXRD могут быть в диапазоне  $\pm 2$  или около того в последнем десятичном знаке, которые используются по всему настоящему описанию).

HPLC-UV (пример 16) проводят с использованием колонки Agilent XDB C18 50  $\times$  4,6, 1,8 мкм. Температура колоночного термостата составляет 40,0°C, расход составляет 1 мл/мин, UV/VIS детектирование при 370,0 нм. Вводимый объем составляет 10 мкл. HPLC-UV (пример 10) проводят с использованием колонки Chromolith Performance RP-18 100 $\times$ 4,6 мм (Merck), колоночный термостат установлен на окружающую температуру, расход составляет 3 мл/мин, УФ детектирование при 254 нм. В обоих HPLC методах используют подвижную фазу А 0,1% TFA (водн.) и подвижную фазу В ацетонитрил.

Пример 6. Гемигидрат пемироласта натрия.

Пемироласт в виде свободной кислоты (1 г; полученная из соответствующей соли калия (Chemtronica AB, Стокгольм, Швеция) растворением в воде и подкислением уксусной кислотой, после чего осажденную свободную кислоту отфильтровывают и высушивают) диспергируют в ряду выбранных органических растворителей или смесей растворителей (15 мл), как представлено в табл. 3 далее. Полученную суспензию затем нагревают до 50-60°C, и добавляют солеобразующее вещество (1 экв. гидроксида натрия (50% водный раствор или 8% раствор в метаноле), или этоксид натрия (21% раствор в этаноле)). Наблюдается частичное растворение твердого вещества. Однако в течение нескольких секунд появляется новый осадок и суспензия становится более густой. Суспензию приводят в равновесие в течение 1-2 ч при 50-60°C и затем охлаждают до комнатной температуры и фильтруют. Твердое вещество высушивают при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 1-2 дней.

Таблица 3

Система растворителей	Солеобразующее вещество
Этанол	Гидроксид натрия (50 % водн.)
Метанол	Гидроксид натрия (в метаноле)
Этанол	Этоксид натрия
Изопропиловый спирт	Этоксид натрия
Этанол:вода (90:10)	Этоксид натрия

Кристаллы анализируют PXRD. Соответствующие спектры, по существу, те же, что спектры формы, полученной согласно примеру 10 далее (и примеру 1 выше).

Кристаллы, полученные кристаллизацией из метанола и изопропилового спирта выше, анализируют DSC и TGA. Согласно полученным данным все они являются гемигидратом.

Сравнительный пример 7. Гемигидрат пемироласта натрия.

Пемироласт в виде свободной кислоты (3 г; полученной как описано в примере 6 выше), суспендируют в воде (30 мл) и суспензию нагревают до около 50°C. Добавляют 1 экв. 50% NaOH (водн.), после чего получают прозрачный раствор. Раствор охлаждают. При температуре раствора около 40°C, соль начинает кристаллизоваться и получается очень густая суспензия. Для разбавления суспензии дополнительно добавляют воду (80 мл). Суспензию в итоге охлаждают до 0°C, приводят в равновесие в течение 1 ч и затем фильтруют. Твердое вещество высушивают при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 1-2 дней с получением 4,04 г соединения, указанного в заголовке.

Кристаллы анализируют PXRD. Соответствующий спектр, по существу, тот же, что спектр формы, полученной согласно примеру 11 далее.

Пример 8. Гемигидрат пемироласта натрия.

Образец гептагидрата пемироласта натрия (3,5 г, полученный в соответствии с методикой, описанной в примере 7 выше) суспендируют в воде (3,0 мл) и нагревают до около 80°C. Суспензию фильтруют при этой температуре и затем высушивают при комнатной температуре и атмосферном давлении. Выход составляет 1,3 г.

Кристаллы анализируют PXRD. Соответствующий спектр, по существу, тот же, что спектр формы, полученной согласно примеру 10 далее (и примеру 1 выше).

Пример 9. Гемигидрат пемироласта натрия.

(а) Пемироласт.

Свободную кислоту получают из пемироласта калия (15,8 г; Chemtronica AB) растворением в смеси воды (100 мл) и ТГФ (80 мл) при комнатной температуре и подкислением уксусной кислотой (1 экв.; 17,5 г; 20% водн.). Сначала добавляют около 1 мл уксусной кислоты и полученную разбавленную суспензию приводят в равновесие в течение около 30 мин. Затем медленно добавляют остальную часть уксусной кислоты. Полученную густую суспензию разбавляют водой (50 мл) и приводят в равновесие в течение 2 ч и затем фильтруют и промывают водой. Получаемое твердое вещество высушивают при 40°C и пониженном давлении в течение 5-10 ч для получения 7,5 г соединения, указанного в подзаголовке.

(б) Гемигидрат пемироласта натрия.

Свободную кислоту (1 г; стадии (а) выше) суспендируют в смеси этанола (13,5 мл) и воды (1,5 мл), и суспензию нагревают до 60°C. Добавляют этоксид натрия (1 экв.; 1,43 г; 21% раствор в этаноле), после

чего происходит частичное растворение твердого вещества в суспензии. Натриевая соль кристаллизуется немедленно, образуя новую суспензию. Суспензию приводят в равновесие при 60°C в течение около 1 ч и затем охлаждают до 20-25°C и фильтруют. Осадок на фильтре промывают этанолом и высушивают при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 1-2 дней для получения 0,99 г соединения, указанного в заголовке.

Кристаллы анализируют PXRD. Соответствующий спектр, по существу, тот же, что спектр формы, полученной согласно примеру 10 далее (и примеру 1 выше).

Пример 10. Гемигидрат пемироласта натрия - крупномасштабное производство.

(а) Пемироласт.

Пемироласт калия (190 г; 0,71 моль; Chemtronica AB) растворяют в смеси воды (2500 мл) и ТГФ (1400 мл) при перемешивании в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь затем фильтруют и двумя порциями добавляют в уксусную кислоту (43 г, 0,72 моль) в воде (400 мл). Сначала добавляют около 50 мл смеси и полученную суспензию перемешивают в течение 30 мин. Затем медленно добавляют остальную часть раствора уксусной кислоты. Получаемую суспензию приводят в равновесие более 2 ч, фильтруют и промывают водой. Соединение, указанное в подзаголовке, высушивают на воздухе в течение ночи и затем высушивают в вакуумном шкафу при 40°C в течение 24 ч. Выход составляет 164 г (белое твердое вещество, твердые комки).

(б) Гемигидрат пемироласта натрия.

Свободную кислоту (45,5 г, 0,2 моль; стадии (а) выше) суспендируют в этаноле (630 мл) и смесь нагревают до 57°C (внутренняя температура). Добавляют гидроксид натрия (8,0 г, 0,2 моль) в воде (72 мл). Частичное растворение твердого вещества приводит почти немедленно к суспензии, за которой следует кристаллизация. Суспензию приводят в равновесие при 57°C более 1 ч, затем охлаждают до 20-25°C и фильтруют. Осадок на фильтре промывают этанолом и высушивают в вакууме при комнатной температуре 48 ч. Выход соединения, указанного в заголовке, составляет 45 г, его получают в виде бледно-желтого порошка. Чистота по определению HPLC-UV составляет > 99%.

Кристаллы анализируют PXRD. Соответствующий спектр представлен на фиг. 5, и основные пики приведены в табл. 4 далее. (Из этого анализа видно, что форма, полученная согласно примеру 10, является той же, что получена согласно примерам 1 и 2, но что предшествующие образцы, возможно, содержат исходный материал (пемироласт в виде свободной кислоты), примеси и/или побочные продукты.)

Таблица 4

Угол (2θ °)	Величина d (Ангстрём)	Относительная интенсивность (%)
13,01	6,80	21,9
14,93	5,93	7,7
15,33	5,77	23,5
16,76	5,29	9,3
18,19	4,87	24,6
19,24	4,61	11,3
25,32	3,52	55,1
26,55	3,35	100,0
27,00	3,30	11,7
28,45	3,14	20,8
29,45	3,03	8,2

Сравнительный пример 11. Гептагидрат пемироласта натрия - крупномасштабное производство.

Пемироласт в виде свободной кислоты (80 г, 0,35 моль; см. пример 10 (а) выше) суспендируют в воде (3 л) и нагревают до 50°C. Добавляют гидроксид натрия (14 г, 0,35 моль) в воде (14 г) и получаемый раствор фильтруют. Раствор охлаждают до 20°C. Продукт начинает спонтанно кристаллизоваться при около 25-28°C. Суспензию приводят в равновесие при 20°C в течение 30 мин, затем охлаждают до 0°C. Суспензию приводят в равновесие при 0°C в течение 2 ч, фильтруют и промывают ледяной водой (400 мл). Остаточный влажный материал высушивают при атмосферном давлении, 45°C и 75% относительной влажности. Кристаллы сплавляются, давая материал, подобный карамели. Этот материал растворяют в 2,5 л воды при 50°C и повторяют процедуру кристаллизации. Полученный осадок фильтруют, высушивают просасыванием через него воздуха в течение около 40 мин и затем высушивают при атмосферном давлении, 25°C и 60% относительной влажности. Выход составляет 80 г бледно-желтого твердого вещества.

Дифракторамма PXRD формы, полученной примером 11, представлена на фиг. 7, и основные пики приведены в табл. 5 далее.

Таблица 5

Угол (2θ °)	Величина d (Ангстрём)	Относительная интенсивность (%)
8,33	10,61	55,3
9,04	9,78	92,5
11,36	7,78	40,5
13,86	6,38	100,0
14,56	6,08	98,2
15,13	5,85	12,3
16,48	5,37	35,7
16,88	5,25	9,8
19,23	4,61	26,0
21,25	4,18	10,7
21,62	4,11	20,1
22,34	3,98	16,7
22,63	3,93	36,8
23,58	3,77	14,7
24,76	3,59	11,0
25,72	3,46	15,1
26,36	3,38	51,3
26,94	3,31	47,8
27,18	3,28	38,3
27,72	3,22	82,3
28,15	3,17	36,1
29,13	3,06	19,0
30,87	2,89	38,0
31,48	2,84	10,7
31,94	2,80	22,8
32,27	2,77	42,0
33,10	2,70	16,8
34,18	2,62	15,4
34,43	2,60	20,3
35,31	2,54	23,4
36,04	2,49	44,5
38,80	2,32	24,1

DSC (на образце, приготовленном ранее, не в примере 11) представляет два эндотермических эффекта, один при 71,1°C и один при 90,2°C.

Пример 12. Гемигидрат пемироласта натрия.

Гемигидрат пемироласта натрия (0,35 г; полученный в соответствии с методикой, описанной в примере 10) добавляют в воду (0,8 г). Образец нагревают до 85-90°C. Получаемый прозрачный раствор охлаждают до 75°C и порции по 2 мл горячего этанола (75°C) добавляют каждые 5 мин. Кристаллизация начинается после добавления 6 мл. Дополнительные 6 мл добавляют после 10 мин. Образец охлаждают до 20°C, фильтруют и высушивают при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение ночи, получая 0,19 г соединения, указанного в заголовке. Выделенный осадок анализируют оптическим микроскопом в плоско-поляризованном свете и методом PXRD. Соответствующий спектр, по существу, является тем же, что спектр формы, полученной в примере 10 (и примере 1) выше.

Пример 13. Эксперименты по кристаллизации.

Гемигидрат пемироласта натрия (0,2-0,4 г; полученный в соответствии с методикой, описанной в примере 10) добавляют к 10 мл этанола и воды, а также к их смесям в отношениях 80:20, 60:40, 40:60 и 20:80. Образцы нагревают до 50-70°C. Прозрачный раствор получают в 0:100, 20:80, 40:60 и 60:40 (отношение этанол:вода). В 80:20 и 100:0 (отношение этанол:вода) нерастворившиеся кристаллы позволяют осесть и прозрачные растворы декантируют. Затем прозрачные растворы оставляют для медленного охлаждения до 20°C.

Визуальный осмотр полученных осадков проводят с оптическим микроскопом в плоско-поляризованном свете. На основе известных физических свойств полностью охарактеризованных кристаллических форм, полученных согласно методике, описанной в примере 10 выше (гемигидрат пемироласта натрия; который образуется в виде кубических кристаллов) или в примере 11 выше (гептагидрат пемироласта натрия; который образуется в виде игольчатых кристаллов), судят какая из этих двух кристаллических форм получена.

После проведения осмотра образцы снова нагревают до полного растворения (во всех случаях). Растворы снова оставляют для медленного охлаждения до около 35°C и вводят затравку смеси 1:1 кристаллов гемигидрата пемироласта натрия (полученные в соответствии с методикой, описанной в примере 10 выше) и кристаллов гептагидрата пемироласта натрия (полученные в соответствии с методикой, описанной в примере 11 выше). В конце образцы охлаждают до 20°C и полученные осадки осматривают под оптическим микроскопом в плоско-поляризованном свете, как описано выше.

Результаты представлены в табл. 6 ниже.

Таблица 6

Отношение этанол:вода (% об/об)	Температура растворения (°C)	Конечная температура (°C)	Затравка	Полученная кристаллическая форма
0:100	50	20	Нет	Гептагидрат
			Да	Гептагидрат
20:80	50	20	Нет	Гептагидрат
			Да	Гептагидрат
40:60	50	20	Нет	Гептагидрат
			Да	Гептагидрат
60:40	60	20	Нет	Гептагидрат
			Да	Гептагидрат
80:20	70	20	Нет	Гептагидрат
			Да	Гептагидрат
100:0	70	20	Нет	Гемигидрат
			Да	Гемигидрат

После этого гемигидрат пемироласта натрия (0,2-0,4 г; полученный в соответствии с методикой, описанной в примере 10) добавляют к 10 мл смесей этанол:вода с отношением 80:20, 85:15, 90:10 и 95:5. Образцы нагревают до 50-70°C. Нерастворенным кристаллам дают отстояться и прозрачные растворы декантируют. Затем прозрачные растворы оставляют для медленного охлаждения до 20°C и полученные осадки осматривают под микроскопом в плоско-поляризованном свете, как описано выше.

После проведения осмотра образцы снова нагревают до полного растворения (во всех случаях). Растворы оставляют для медленного достижения температуры около 50°C и затем вносят зародыши кристаллов формы, противоположной полученной в экспериментах, выполненных без затравки. В конце образцы охлаждают до 20°C и полученные осадки осматривают под микроскопом в плоско-поляризованном свете, как описано выше.

Результаты сведены в табл. 7 ниже.

Таблица 7

Отношение этанол:вода (% об/об)	Температура растворения (°C)	Конечная температура (°C)	Затравка	Полученная кристаллическая форма
80:20	70	20	Нет	Гептагидрат
			Гемигидрат	Гептагидрат
85:15	70	20	Нет	Гептагидрат
			Гемигидрат	Гептагидрат
90:10	70	20	Нет	Гемигидрат
			Гептагидрат	Гемигидрат
95:5	70	20	Нет	Гемигидрат
			Гептагидрат	Гемигидрат

Заключение из этого эксперимента состоит в том, что гемигидрат пемироласта натрия может быть получен частичным растворением в органическом растворителе в присутствии не более около 10% воды.

Пример 14. Исследование устойчивости.

Для определения относительной устойчивости пемироласта натрия, полученного в соответствии с методикой, описанной в примере 10 (гемигидрат), примере 11 (гептагидрат) и примере 5 (аморфная форма) при различных уровнях влажности, проводят исследование устойчивости.

Исследование выполняют при четырех различных условиях хранения с различными уровнями влажности и температурами, 40°C/75%RH, 25°C/60%RH, комнатная температура /10-20%RH и комнатная температура/>90%RH. Вещества хранят открытыми в стеклянных стаканах и периодически отбирают образцы для анализа (начало отсчета времени, 1 и 4 недели).

В указанные интервалы времени осматривают внешний вид: (а) размещением вещества на белом фоне, фильтре munktell (без размазывания или растирания веществ) и (б) в микроскоп в плоско-поляризованном свете. Также анализируют содержание воды с использованием титрования методом Карла Фишера. PXRD проводят вначале отсчета времени и через 4 недели.

Исследование показывает, что форма гемигидрата устойчива (твердая фаза) при хранении при относительной влажности 60% и ниже (на 10-20% ниже исследованного RH) в течение 4 недель. Внешний вид, включая осмотр с оптическим микроскопом, остается неизменным при этих условиях хранения. Анализ содержания воды (Карл Фишер) дает неизменные результаты в этих условиях (2,8% +/-0,2).

При 75% RH и выше гемигидрат превращается в ранее неизвестную форму твердого вещества (как показывает дифрактограмма PXRD, представленная на фиг. 7, основные пики которой приведены далее в табл. 8).

Таблица 8

Угол (20 °)	Величина d (Ангстрём)	Относительная интенсивность (%)
6,92	12,76	13,7
8,04	10,99	0,2
9,77	9,05	16,6
10,53	8,40	9,1
13,20	6,70	7,8
13,78	6,42	7,1
14,06	6,29	5,0
14,57	6,08	4,1
14,81	5,97	9,3
15,46	5,73	4,9
16,02	5,53	2,0
16,71	5,30	3,4
17,81	4,98	1,1
18,20	4,87	1,6
18,70	4,74	9,5
19,06	4,65	16,7
19,49	4,55	10,1
19,88	4,46	1,9
20,99	4,23	6,9
21,36	4,16	6,3
22,51	3,95	2,0
22,90	3,88	1,9
23,82	3,73	1,7
24,90	3,57	25,9
26,33	3,38	32,8
26,53	3,36	26,1
27,01	3,30	9,2
27,86	3,20	100,0
28,23	3,16	23,2
28,81	3,10	46,1
29,54	3,02	10,6
30,54	2,92	5,9
31,10	2,87	10,7
31,81	2,81	12,2
32,02	2,79	10,1
33,04	2,70	4,0
34,07	2,63	10,9
34,36	2,61	7,6
34,88	2,57	4,5
35,48	2,53	7,7
36,12	2,49	4,1
36,70	2,45	5,3
37,64	2,39	6,7
38,00	2,37	4,8
38,69	2,33	6,9
39,17	2,30	5,0

Эта форма содержит приблизительно такое же количество воды, что и гептагидрат (около 30% (мас./мас.).

Форма гептагидрата, с другой стороны, устойчива лишь при одном исследованном условии - 60% RH в течение 4 недель. В сухих условиях (10-20% RH) форма гептагидрата превращается в форму гемигидрата. При более высоких уровнях влажности (75% RH) образец частично превращается в новую вышеуказанную форму твердого вещества и охарактеризован на фиг. 7. Однако при 90% RH не наблюдаются признаки фазовых переходов.

Аморфная форма кристаллизуется в условиях хранения при 60% RH и выше, в то время как при сухих условиях 10-20% RH она остается аморфной. При 60% RH и выше появляются две твердых формы после хранения в течение 4 недель, гептагидрат и вышеуказанная новая форма твердого вещества, охарактеризованная на фиг. 7 и в табл. 8 выше.

Пример 15. Изучение пригодности таблетки.

(А) Таблетки 5 мг.

Сначала изготавливают партию плацебо, 81002-1002-16 и используют для регулировки роторного таблеточного пресса (Korsch PH106).

Затем изготавливают партию 1000 гемигидрат-содержащих таблеток с наполнителями, приведенными далее в табл. 9. Во время исследования следят за температурой и относительной влажностью. В данном случае RH составляет 12,7%. Гемигидрат получают в соответствии с методикой, описанной в примере 10 выше, и просеивают до сухого смешивания через сита 500 мкм. Смешивание с указанными далее наполнителями (кроме стеарата магния) выполняют в смесителе Turbula в течение 10 мин. После этого стеарат магния пропускают через сита 500 мкм и добавляют к смеси с последующими дополнительными 2 мин смешивания. Таблетки изготавливают на роторном таблеточном прессе (Korsch PH106) с использованием круглых вогнутых штампов диаметром 7 мм при 25 об/мин. Оценивают три силы прес-

сования низкую, среднюю и высокую (около 3, 4 и 7 кН соответственно).

Таблица 9

Материал	Вес в таблетке (мг)	Содержание (% масс.)	Навеска (г)
Гемигидрат	5,0 <sup>1</sup>	3,3	5,05
Isomalt DC 100 (Palatinit GmbH, Германия)	86,3	57,5	86,30
Микрокристаллическая	57,6	38,4	57,64
целлюлоза (MCC) PH-102 (Avicel, FMC Int., Ирландия)			
Стеарат магния (Peter Greven Nederland CV, Нидерланды)	1,1	0,73	1,15
Заданный вес	150 мг		

<sup>1</sup>С поправкой на чистоту, содержание воды и перевод калиевой соли в натриевую соль.

Ту же методику используют для изготовления партии 1000 гептагидрат-содержащих таблеток со следующими наполнителями (см. табл. 10 далее) при RH 12,2%. Гептагидрат получают в соответствии с методикой, описанной в примере 11 выше.

Таблица 10

Материал	Вес в таблетке (мг)	Содержание (% масс.)	Навеска (г)
Гептагидрат	7,1 <sup>1</sup>	4,7	7,11
Isomalt DC 100	86,3	57,5	86,32
MCC PH-102	55,5	37,0	55,52
Стеарат магния	1,1	0,73	1,12
Заданный вес	150 мг		

<sup>1</sup>С поправкой на чистоту, содержание воды и перевод калиевой соли в натриевую соль.

(B) Минитаблетки 0,2 мг.

Ту же методику, что описана в (A) выше, используют для изготовления двух отдельных партий 5000 геми- и гептагидрат-содержащих таблеток со следующими наполнителями (табл. 11 и 12 далее) при RH 11,6% (гемигидрат) и 12,2% (гептагидрат). Как и ранее, сначала изготавливают плацебо и это используют для регулировки таблеточного пресса. Используют круглые вогнутые штампы диаметром 3 мм в таблеточном прессе при одной силе прессования (около 400 Н).

Таблица 11

Материал	Вес в таблетке (мг)	Содержание (% масс.)	Навеска (г)
Гемигидрат	0,2 <sup>1</sup>	2 0	1,01
Isomalt DC 100	5,76	57,6	28,80
MCC PH-102	3,96	39,6	19,82
Стеарат магния	0,08	0 8	0,41
Заданный вес	10 мг		

Таблица 12

Материал	Вес в таблетке (мг)	Содержание (% масс.)	Навеска (г)
Гептагидрат	0,28 <sup>1</sup>	2,8	1,41
Isomalt DC 100	5,76	57,6	28,81
MCC PH-102	3,88	38,8	19,42
Стеарат магния	0,08	0,8	0,43
Заданный вес	10 мг		

<sup>1</sup>С поправкой на чистоту, содержание воды и перевод калиевой соли в натриевую соль.

(C) Таблетки 30 мг.

Методику, подобную вышеописанной в (A), используют для изготовления двух отдельных партий 250 геми- и гептагидрат-содержащих таблеток со следующими наполнителями (табл. 13 и 14 далее) при RH 8,0% (гемигидрат) и 10,2% (гептагидрат).

Сначала активное вещество просеивают через сита 250 мкм, вместо сита 500 мкм, в попытке улучшить однородность содержимого. Затем активное вещество предварительно перемешивают вручную с MCC. Используют круглые плоские штампы диаметром 6 мм в таблеточном прессе. Для лекарственного состава с гемигидратом, содержащего около 31% активного вещества (которую затем изменили из-за нехватки активного вещества), используют две силы прессования 5 и 14 кН. Для лекарственного состава с гептагидратом, содержащего около 47% активного вещества, недостаточная текучесть порошка позволяет оценить только одну силу прессования (около 2 кН). Эта сила прессования очень меняется из-за текучести лекарственного состава с гептагидратом.

Таблица 13

Материал	Вес в таблетке (мг)	Содержание (% масс.)	Навеска (г)
Гемигидрат	30,0 <sup>1</sup>	33,3	13,78*
Isomalt DC 100	32,0	35,6	16,02
MCC PH-102	27,3	30,3	13,71
Стеарат магния	0,7	0,78	0,38
Заданный вес	90 мг		

Таблица 14

Материал	Вес в таблетке (мг)	Содержание (% масс.)	Навеска (г)
Гептагидрат	42,6 <sup>1</sup>	47,3	10,60
Isomalt DC 100	25,0	27,8	6,26
MCC PH-102	21,7	24,1	5,43
Стеарат магния	0,7	0,78	0,19
Заданный вес	90 мг		

<sup>1</sup> С поправкой на чистоту, содержание воды и перевод калиевой соли в натриевую соль.

\* Из-за недостатка API дозу компенсируют увеличением общего веса таблетки на 8% до 97,2 мг.

Для всех таблеток проводят испытание на ломкость и прочность при раздавливании согласно стандартной методике (Ph. Eur. 6.0, 2.9.7 и 2.9.8 соответственно, за исключением того, что результаты прочности при раздавливании в kp (килофунт), а не в Н согласно Ph. Eur.). PXRD также проводят с таблетками по 30 мг после изготовления таблеток и на размолотых, и на неповрежденных таблетках.

#### Результаты.

Гептагидрат при рассмотрении напоминает липкие мылки хлопья и, как установлено, весьма трудно проходит через сита 500 мкм. После просеивания некоторое количество материала остается на ситах. Этого не наблюдается в случае гемигидрата.

В большинстве случаев приемлемые кривые сила прессования/прочность при раздавливании наблюдаются при разумных изменениях веса, ломкости и однородности состава.

Однако для таблеток 30 мг процесс таблетирования лекарственного состава с гептагидратом не является эффективным главным образом из-за плохой текучести порошковой смеси (твердое вещество), приводящей к высоким колебаниям веса таблетки. Это изменение также приводит к изменениям в силе прессования (так как она отрегулирована при постоянном расстоянии между нижними и верхними штампами - меньшее количество порошка в матрице штампа с постоянным расстоянием между штампами приводит к меньшей силе прессования). Также наблюдалась адгезия вещества к поверхности штампов, что повреждает поверхности таблеток и приводит к высокой ломкости.

В связи с наблюдаемыми эндотермическими эффектами (и приведенными в примере 11 выше) при DSC гептагидрата, ожидается, что это может ограничить способность этого полиморфа образовывать таблетки прессованием (учитывая, что внутренние температуры 70°C могут легко быть достигнуты во время процесса прессования). Поэтому было решено анализировать PXRD таблетки по 30 мг, как указано выше. Анализ PXRD показывает, что при таблетировании не происходит фазовых переходов в лекарственных составах ни с гемигидратом, ни с гептагидратом.

#### Пример 16. Исследование растворения.

Исследование растворимости *in vitro* выполняют с пемироластом калия (получен от Chemtronica AB, Стокгольм, Швеция) и с гемигидратом пемироласта натрия (получен в соответствии с методикой, описанной в примере 10 выше) с использованием стандартной Ph. Eur. Методики (аппарат 2 (лопасти), Ph. Eur., 2.9.3, в 50 мМ фосфатном буфере с pH 6,8 как растворителе. Используют скорость перемешивания 50 об/мин. Температура составляет 37°C).

Тесты выполняют с тремя повторениями. Добавляют 30 мг каждого вещества в отдельный сосуд и запускают таймер. Отбор проб проводят через равные интервалы с использованием пластмассового шприца на 1 мл, в зависимости от того, как быстро вещество растворяется (визуальный осмотр). Образец фильтруют в HPLC флаконы, используя фильтр с небольшим диаметром.

Образцы анализируют обратно-фазовой HPLC. Определение количества пемироласта выполняют УФ детектором.

#### Результаты.

Калиевая соль растворяется, как только ее добавляют к растворителю, тогда как гемигидрат натриевой соли дает крупные агрегаты и представляется более трудно растворимым. Среднее ( $\pm$ SD) трех кривых растворения (процент растворенного вещества от времени), полученное для этих двух веществ, представлено на фиг. 8.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гемигидратная форма натриевой соли пемироласта.
2. Соединение по п.1, которое, по существу, является кристаллическим.
3. Соединение по любому из пп.1, 2, которое, по существу, является кристаллографически чистым.
4. Соединение по любому из пп.1-3, которое характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей характерный пик кристаллического вещества с  $^{\circ}2\theta$  около 26,6, где термин "около" означает, что указанная величина может варьироваться в диапазоне  $\pm 2\%$  от указанного значения.
5. Соединение по п.4, которое характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей характерный сильный пик кристаллического вещества с  $^{\circ}2\theta$  около 25,3, где термин "около" означает, что указанная величина может варьироваться в диапазоне  $\pm 2\%$  от указанного значения.
6. Соединение по любому из пп.4, 5, которое характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей дополнительные сильные пики кристаллического вещества с  $2\theta$  около 13,0, 15,3, 18,2 и/или 28,4, где термин "около" означает, что указанная величина может варьироваться в диапазоне  $\pm 2\%$  от указанного значения.
7. Способ получения соединения по пп.1-6, который включает стадию, на которой пемироласт вводят в реакцию с натрийсодержащим основанием, а затем кристаллизуют.
8. Способ по п.7, в котором основанием является гидроксид натрия или алкоксид натрия.
9. Способ по любому из пп.7, 8, в котором кристаллизацию осуществляют из  $C_{1-4}$ -алкилового спирта.
10. Способ по п.9, в котором  $C_{1-4}$ -алкиловый спирт является метанолом или этианолом.
11. Способ по любому из пп.7-10, в котором кристаллизация включает частичное растворение пемироласта натрия в растворителе, в присутствии не более 11% ((мас./мас.), как часть растворителя) воды.
12. Способ по п.11, который осуществляют при температуре менее около 70°C, где термин "около" означает, что указанная величина может варьироваться в диапазоне  $\pm 10\%$  от указанного значения.
13. Способ по любому из пп.7-10, в котором кристаллизация включает частичное растворение пемироласта натрия в водном растворителе при температуре около 72°C или выше, где термин "около" означает, что указанная величина может варьироваться в диапазоне  $\pm 10\%$  от указанного значения.
14. Способ по п.13, который дополнительно включает фильтрацию при температуре около 72°C или выше для выделения соединения, где термин "около" означает, что указанная величина может варьироваться в диапазоне  $\pm 10\%$  от указанного значения.
15. Способ по любому из пп.7-10, в котором кристаллизация включает растворение пемироласта натрия в водном растворителе с последующим добавлением избытка антирастворителя.
16. Способ по п.15, в котором антирастворитель включает этианол.
17. Способ по любому из пп.15, 16, в котором антирастворитель добавляют при температуре, близкой к точке кипения растворителя, до тех пор, пока не произойдет осаждение, и продукт реакции охлаждают до температуры, близкой к комнатной.
18. Способ получения соединения по любому из пп.1-6, который включает стадию, на которой дегидратируют высший гидрат пемироласта натрия.
19. Соединение, получаемое способом по любому из пп.7-18.
20. Применение соединения по любому из пп.1-6, 19 в качестве фармацевтического препарата.
21. Фармацевтический состав, включающий соединение по любому из пп.1-6, 19 в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или носителем.
22. Применение соединения по любому из пп.1-6, 19 в лечении астмы и/или аллергии.
23. Применение соединения по любому из пп.1-6, 19 для изготовления лекарственного средства для лечения астмы и/или аллергии.
24. Способ лечения астмы и/или аллергии, в рамках которого пациент, нуждающийся в лечении, принимает соединения по любому из пп.1-6, 19.
25. Комбинированный фармацевтический продукт, включающий:
  - (а) соединение по любому из пп.1-6 или 19 и
  - (б) один или большее число активных ингредиентов, которые пригодны в лечении воспалительных нарушений, или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.
26. Комбинированный фармацевтический продукт по п.25, который включает фармацевтический состав, включающий соединение по любому из пп.1-6, 19, активный компонент, который пригоден в лечении воспалительных нарушений, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемые вспомогательное вещество, разбавитель или носитель.
27. Комбинированный фармацевтический продукт по п.25, который включает набор, включающий компоненты:
  - (А) фармацевтический состав, включающий соединение по любому из пп.1-6 или 19, в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или носителем;

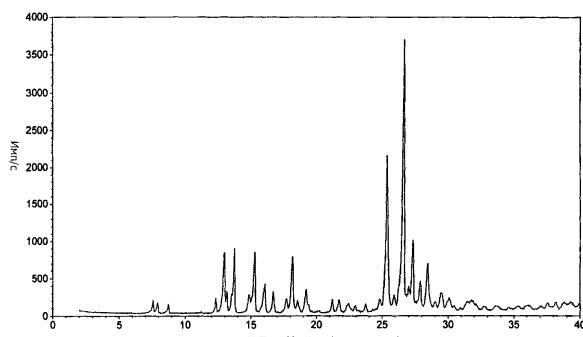
(B) фармацевтический состав, включающий активный ингредиент, который пригоден в лечении воспалительных нарушений, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или носителем, причем компоненты (A) и (B), каждый, находятся в форме, подходящей для совместного приема.

28. Комбинированный фармацевтический продукт по любому из пп.25-27, в котором активный компонент, пригодный в лечении воспалительных нарушений, является антагонистом тромбоксана A2, антагонистом P2Y<sub>12</sub>, агонистом PPAR $\gamma$ , соединением, которое ингибирует формирование и/или действие ангиотензина II, средством, ингибирующим агрегацию тромбоцитов, или статином.

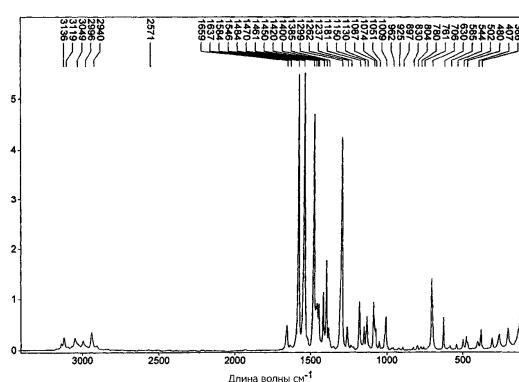
29. Комбинированный фармацевтический продукт по п.28, в котором активный ингредиент является статином.

30. Комбинированный фармацевтический продукт по п.29, в котором активный ингредиент является аторвастатином или розувастатином.

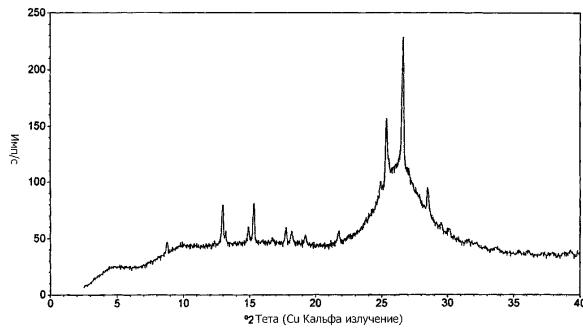
31. Комбинированный фармацевтический продукт по п.28, в котором активный компонент является аспирином/ацетилсалициловой кислотой, эгуаленом, озагрелом, пикотамидом, терутробаном, сератродастом, раматробаном, прасугрелем, тикаргрелором, клопидогрелом, ривоглитазоном, навеглитазаром, балаглитазоном, росиглитазоном, пиоглитазоном, каптоприлом, периндоприлом, рамиприлом, каденсартаном, лозартаном, валсартаном или алискиреном.



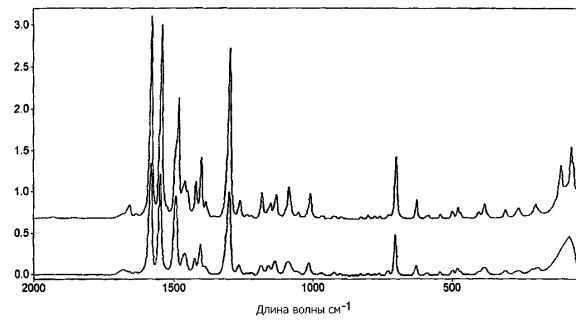
Фиг. 1



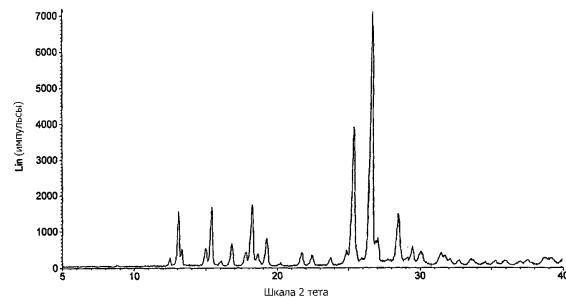
Фиг. 2



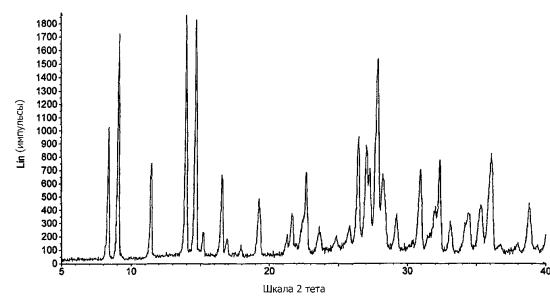
Фиг. 3



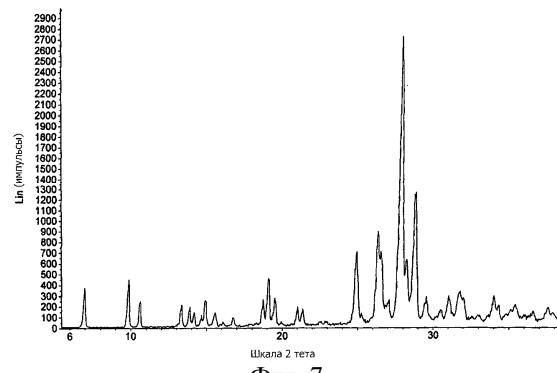
ФИГ. 4



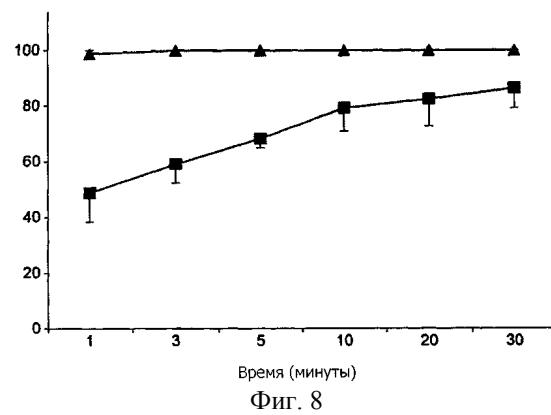
ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7



Фиг. 8

