

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

(21)(22) Заявка: 2020121150, 29.11.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

29.11.2017 GB 1719881.3;

29.11.2017 US 62/592,140

(43) Дата публикации заявки: 29.12.2021 Бюл. № 1

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.06.2020

(86) Заявка РСТ:

GB 2018/053466 (29.11.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2019/106377 (06.06.2019)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

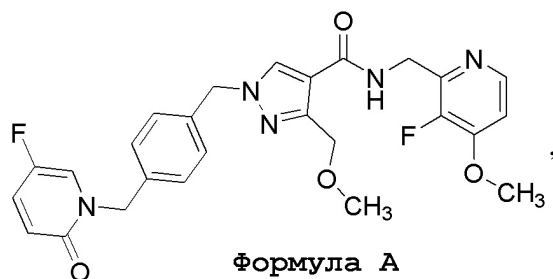
**КАЛВИСТА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Автор(ы):

**КРОУ, Дэвид Малкольм (GB),
МАКДОНАЛЬД-БРАУН, Стефен Марк
(GB),
АРЕТ, Эдвин (NL),
ГАНДИ, Киран (GB),
ЛЕЛИВЕЛД, Рубен Хенрикус Каролус
Адрианус Титус (NL),
ШАРП, Эмма Кэй (GB),
ТОДД, Ричард Саймон (GB)**(54) **ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА КАЛЛИКРЕИНА ПЛАЗМЫ И ЕГО СОЛЕЙ**

(57) Формула изобретения

1. Твердая форма соединения формулы А



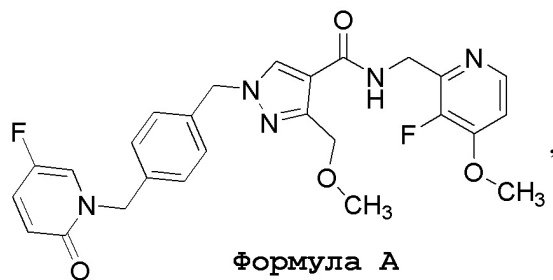
которая демонстрирует по меньшей мере следующие характеристические пики рентгеновской порошковой дифракции (Cu K α -излучение, выраженные в градусах 2 θ) приблизительно при 11,6, 14,7, 18,1, 20,1 и 21,4.

2. Твердая форма по п.1, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 1.

3. Твердая форма по п.1 или 2, которая демонстрирует эндотермический пик на своей термограмме СТА при 148 \pm 3 $^{\circ}$ C.

4. Твердая форма по любому из пп.1-3, имеющая термограмму СТА, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 2.

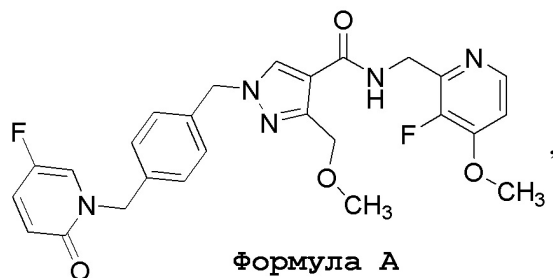
5. Твердая форма соединения формулы А



которая демонстрирует эндотермический пик на своей термограмме СТА при $148 \pm 3^\circ\text{C}$.

6. Твердая форма по п.5, имеющая термограмму СТА, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 2.

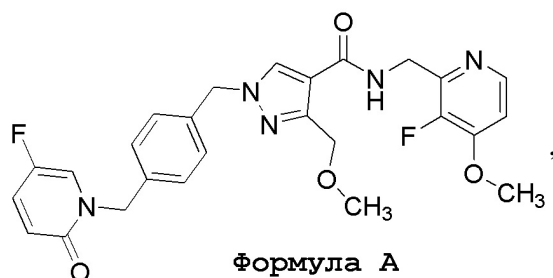
7. Твердая форма соединения формулы А



которая демонстрирует по меньшей мере следующие характеристические пики рентгеновской порошковой дифракции (Cu K α -излучение, выраженные в градусах 2θ) приблизительно при 5,7, 9,9, 13,0, 15,0 и 17,2.

8. Твердая форма по п.1, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 3.

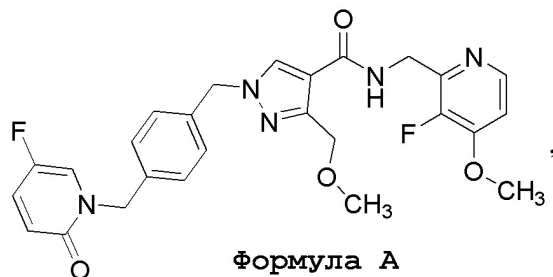
9. Твердая форма соединения формулы А



которая демонстрирует по меньшей мере следующие характеристические пики рентгеновской порошковой дифракции (Cu K α -излучение, выраженные в градусах 2θ) приблизительно при 7,0, 10,3, 14,1, 16,3 и 18,2.

10. Твердая форма по п.1, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 4.

11. Твердая форма соединения формулы А

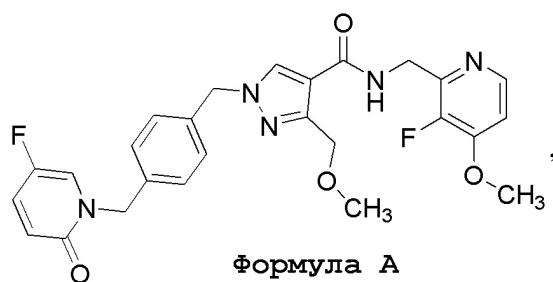


которая демонстрирует по меньшей мере следующие характеристические пики рентгеновской порошковой дифракции (Cu K α -излучение, выраженные в градусах 2θ) приблизительно при 4,8, 9,5, 11,0, 14,3 и 15,3.

12. Твердая форма по п.1, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму,

по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 5.

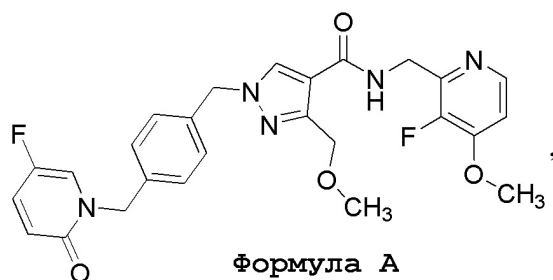
13. Твердая форма гидрохлоридной соли соединения формулы А



Формула А

имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 6.

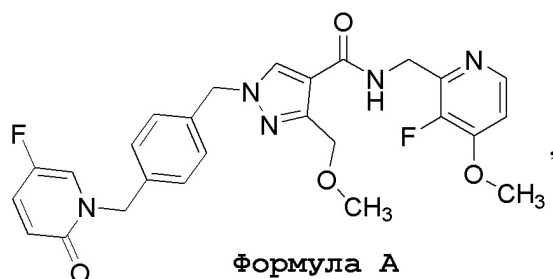
14. Твердая форма гидрохлоридной соли соединения формулы А



Формула А

имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 7.

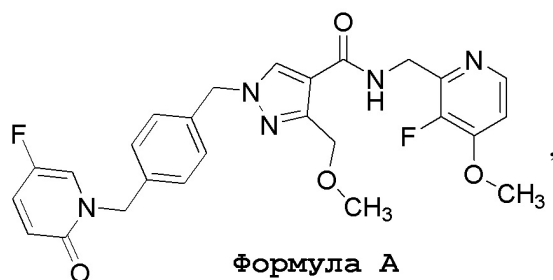
15. Твердая форма сульфатной соли соединения формулы А



Формула А

имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 8.

16. Твердая форма фосфатной соли соединения формулы А



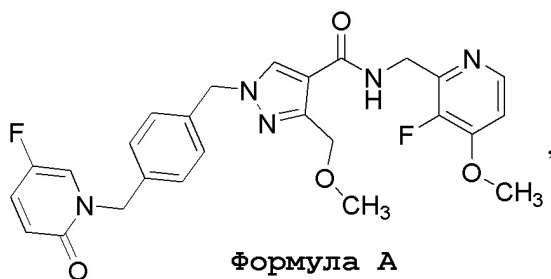
Формула А

имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 9.

17. Твердая форма мезитатной соли соединения формулы А

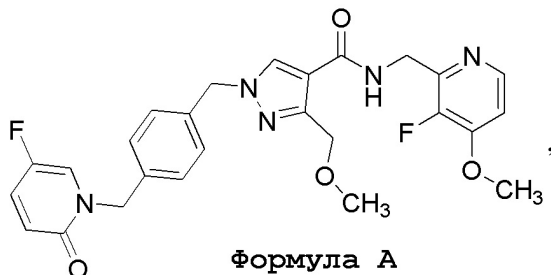
RU 2020121150 A

RU 2020121150 A



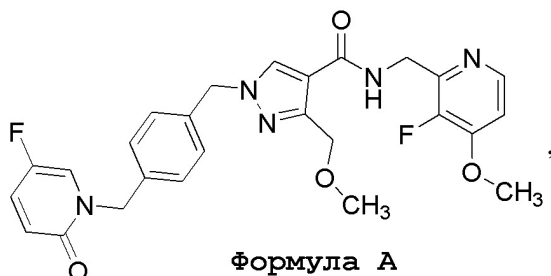
имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 10.

18. Твердая форма мезилатной соли соединения формулы А



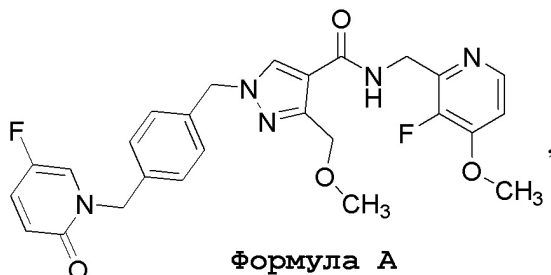
имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 11.

19. Твердая форма тозилатной соли соединения формулы А



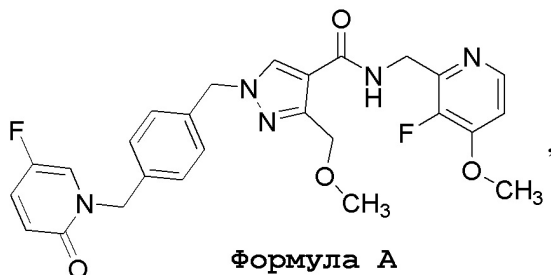
имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 12.

20. Твердая форма эдизилатной соли соединения формулы А



имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 13.

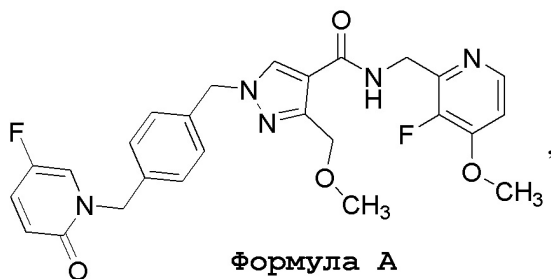
21. Твердая форма безилатной соли соединения формулы А



имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как

та, что показана на фигуре 14.

22. Твердая форма соединения формулы А



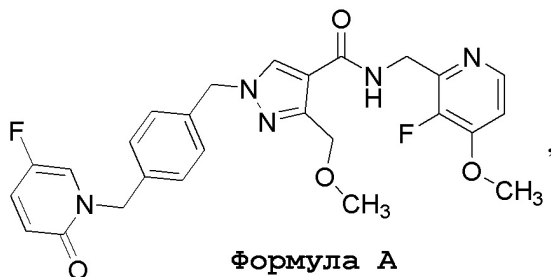
которая демонстрирует по меньшей мере следующие характеристические пики рентгеновской порошковой дифракции (Cu K α -излучение, выраженные в градусах 2 θ) приблизительно при 9,6, 13,2, 15,4, 18,0 и 20,7.

23. Твердая форма по п.22, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 15.

24. Твердая форма по п.22 или 23, которая демонстрирует эндотермический пик на своей термограмме ДСК при 158 \pm 3 $^{\circ}$ C.

25. Твердая форма по любому из пп.22-24, имеющая термограмму ДСК, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 16.

26. Твердая форма гидрохлоридной соли соединения формулы А



которая демонстрирует по меньшей мере следующие характеристические пики рентгеновской порошковой дифракции (Cu K α -излучение, выраженные в градусах 2 θ) приблизительно при 10,0, 10,7, 12,4, 13,9 и 16,6.

27. Твердая форма по п.26, имеющая рентгеновскую порошковую дифрактограмму, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 18.

28. Твердая форма по п.26 или 27, которая демонстрирует эндотермический пик на своей термограмме ДСК при 166 \pm 3 $^{\circ}$ C.

29. Твердая форма по любому из пп.26-28, имеющая термограмму ТГА/ДСК, по существу, такую же, как та, что показана на фигуре 19.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму по любому из пп.1-29 и фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель и/или носитель.

31. Твердая форма по любому из пп.1-29 для применения в терапии.

32. Твердая форма по любому из пп.1-29 для применения в лечении заболевания или состояния, опосредованного калликреином плазмы.

33. Способ лечения заболевания или состояния, опосредованного калликреином плазмы, причем указанный способ включает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из пп.1-29.

34. Применение твердой формы по любому из пп.1-29 в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного калликреином плазмы.

35. Твердая форма по п.32, способ по п.33 или применение по п.34, где заболевание или состояние, опосредованное калликреином плазмы, выбрано из снижения остроты

зрения, диабетической ретинопатии, проницаемости сосудов сетчатки, связанной с диабетической ретинопатией, диабетического макулярного отека, наследственного ангионевротического отека, окклюзии вен сетчатки, диабета, анкреатита, кровоизлияния в мозг, нефропатии, кардиомиопатии, невропатии, воспалительного заболевания кишечника, артрита, воспаления, септического шока, гипотензии, рака, респираторного дистресс-синдрома у взрослых, диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, коагуляции крови во время операции в условиях искусственного кровообращения и кровотечения после хирургической операции.

36. Твердая форма по п.32, способ по п.33 или применение по п.34, где заболевание или состояние, опосредованное калликреином плазмы, выбрано из проницаемости сосудов сетчатки, связанной с диабетической ретинопатией, диабетического макулярного отека и наследственного ангионевротического отека.

37. Твердая форма по п.32, способ по п.33 или применение по п.34, где заболевание или состояние, обусловленное калликреином плазмы, выбрано из проницаемости сосудов сетчатки, связанной с диабетической ретинопатией, и диабетического макулярного отека.

38. Твердая форма по п.32, способ по п.33 или применение по п.34, где заболевание или состояние, опосредованное калликреином плазмы, представляет собой наследственный ангионевротический отек.

39. Твердая форма по п.32, способ по п.33 или применение по п.34, где заболевание или состояние, опосредованное калликреином плазмы, представляет собой диабетический макулярный отек.

40. Твердая форма по п.37 или 39, где указанную твердую форму вводят в форме, подходящей для инъекции в глазничную область пациента, в частности в форме, подходящей для интравитреальных инъекций.

41. Способ получения твердой формы по любому из пп.1-6 или 22-25, включающий кристаллизацию указанной твердой формы из смеси соединения формулы А и растворителя или смеси растворителей.

42. Способ по п.41, в котором растворитель или смесь растворителей содержит изопропанол.

43. Способ по п.42, в котором растворитель представляет собой изопропанол.

44. Способ по п.41, в котором растворитель или смесь растворителей содержит ацетонитрил.

45. Способ по п.44, в котором растворитель представляет собой ацетонитрил.

46. Способ по любому из пп.41-45, в котором указанную смесь нагревают до температуры приблизительно 60-85°C.

47. Способ по п.46, в котором после нагревания указанную смесь охлаждают до температуры приблизительно 0-40°C.

48. Способ получения твердой формы по любому из пп.13, 14 и 26-29, включающий кристаллизацию указанной твердой формы из раствора гидрохлоридной соли соединения формулы А в растворителе или смеси растворителей.

49. Способ по п.48, в котором растворитель или смесь растворителей содержит растворитель, выбранный из группы, состоящей из метанола, этанола, изопропанола, ацетона, метилэтилкетона, тетрагидрофурана и ацетонитрила.

50. Способ по п.49, в котором растворитель или смесь растворителей содержит растворитель, выбранный из группы, состоящей из метанола, этанола, изопропанола и ацетонитрила.