

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043666**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/343* (2006.01)
C07D 307/80 (2006.01)

(21) Номер заявки
202191545

(22) Дата подачи заявки
2019.12.05

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ПОДАГРЫ ИЛИ ГИПЕРУРИКЕМИИ**

(31) PCT/CN2018/119567

(56) WO-A1-2018017368
CN-A-104311516
CN-A-104262305
US-A1-20130225673

(32) 2018.12.06

(33) CN

(43) 2021.10.28

(86) PCT/US2019/064784

(87) WO 2020/118113 2020.06.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРТРОСИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
**Янь Шуньци, Йех Литанн (US), Ли
Чжэн Джэйи, Ван Жуйпин (CN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В документе описаны кристаллические формы (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона и его сольватов.

043666

B1

043666
B1

Ссылка

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет в соответствии с PCT/CN2018/119567, поданным 6 декабря 2018 г., который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Гиперурикемия вызывается чрезмерным производством или недостаточной экскрецией мочевой кислоты и считается причинным фактором нескольких заболеваний, которые значительно ухудшают качество жизни. Например, гиперурикемия считается причинным фактором подагры - наиболее распространенной формы воспалительного артрита, характеризующейся сильной болью и болезненностью в суставах, вызванной накоплением кристаллов уратов. Идентификация лекарственного средства от подагры/гиперурикемии, эффективного для снижения содержания мочевой кислоты в сыворотке (sUA) с пониженной токсичностью, представляет собой неудовлетворенную медицинскую потребность, которая окажет благотворное влияние на пациентов.

Сущность настоящего изобретения

Согласно одному аспекту в настоящем документе описана кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата.

Согласно одному варианту осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона представляет собой форму 3, характеризующуюся по меньшей мере одним из следующих свойств:

- (a) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) по существу такая же, как показана на фиг. 1;
- (b) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) с характеристическими пиками при 6,8° 2-тета, 13,6° 2-тета, 14,6° 2-тета, 21,2° 2-тета, 24,2° 2-тета, 24,7° 2-тета, 26,7° 2-тета и 27,5° 2-тета;
- (c) термогравиметрический анализ (TGA), по существу аналогичный тому, который представлен на фиг. 2;
- (d) термограмма DSC по существу аналогична той, которая представлена на фиг. 3;
- (e) термограмма DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 147°C;
- (f) негигроскопичность или
- (g) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), по существу такой же, как показана на фиг. 1

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD) с характеристическими пиками при 6,8° 2-тета, 13,6° 2-тета, 14,6° 2-тета, 21,2° 2-тета, 24,2° 2-тета, 24,7° 2-тета, 26,7° 2-тета и 27,5° 2-тета.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется термогравиметрическим анализом (TGA), по существу аналогичным тому, который представлен на фиг. 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется термограммой DSC, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг. 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется термограммой DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 147°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма негигроскопична.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

- (a) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) по существу такая же, как показана на фиг. 1;
- (b) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) с характеристическими пиками при 6,8° 2-тета, 13,6° 2-тета, 14,6° 2-тета, 21,2° 2-тета, 24,2° 2-тета, 24,7° 2-тета, 26,7° 2-тета и 27,5° 2-тета;
- (c) термогравиметрический анализ (TGA), по существу аналогичный тому, который представлен на

фиг. 2;

(d) термограмма DSC, по существу аналогичная той, которая представлена на фиг. 3;

(e) термограмма DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 147°C; и

(f) негигроскопичность.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма получена из толуола, толуола/гептана или этилацетата/гептана.

Согласно другому варианту осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона представляет собой форму 2, характеризующуюся по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) по существу такая же, как показана на фиг. 4;

(b) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) с характеристическими пиками при 8,3° 2-тета, 10,7° 2-тета, 16,6° 2-тета, 19,7° 2-тета, 23,7° 2-тета, 25,0° 2-тета, 25,6° 2-тета и 27,1° 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (TGA), по существу аналогичный тому, который представлен на фиг. 5;

(d) термограмма DSC по существу аналогична той, которая представлена на фиг. 6;

(e) термограмма DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 139°C;

(f) негигроскопичность или

(g) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD) по существу такой же, как показана на фиг. 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD) с характеристическими пиками при 8,3° 2-тета, 10,7° 2-тета, 16,6° 2-тета, 19,7° 2-тета, 23,7° 2-тета, 25,0° 2-тета, 25,6° 2-тета и 27,1° 2-тета.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется термогравиметрическим анализом (TGA), по существу аналогичным тому, который представлен на фиг. 5.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется термограммой DSC, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг. 6.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется термограммой DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 139°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма негигроскопична.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется тем, что обладает следующими свойствами:

(a) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) по существу такая же, как показана на фиг. 4;

(b) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) с характеристическими пиками при 8,3° 2-тета, 10,7° 2-тета, 16,6° 2-тета, 19,7° 2-тета, 23,7° 2-тета, 25,0° 2-тета, 25,6° 2-тета и 27,1° 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (TGA), по существу аналогичный тому, который представлен на фиг. 5;

(d) термограмма DSC по существу аналогична той, которая представлена на фиг. 6;

(e) термограмма DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 139°C; и

(f) негигроскопичность.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, причем кристаллическая форма получена из гептана или этилацетата/гептана.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-

4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола или его сольвата, причем кристаллическая форма не сольватирована.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола или его сольвата, причем кристаллическая форма является безводной.

Согласно другому варианту осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола или его сольвата, причем кристаллическая форма 3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола представляет собой форму 1, характеризующуюся по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) по существу такая же, как показана на фиг. 7;

(b) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) с характеристическими пиками при 5,6° 2-тета, 11,5° 2-тета, 13,8° 2-тета, 14,3° 2-тета, 17,0° 2-тета, 18,9° 2-тета, 27,9° 2-тета и 31,4° 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (TGA), по существу аналогичный тому, который представлен на фиг. 8;

(d) термограмма DSC по существу аналогична той, которая представлена на фиг. 9;

(e) термограмма DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 80°C; или

(f) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD) по существу такой же, как показана на фиг. 7.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD) с характеристическими пиками при 5,6° 2-тета, 11,5° 2-тета, 13,8° 2-тета, 14,3° 2-тета, 17,0° 2-тета, 18,9° 2-тета, 27,9° 2-тета и 31,4° 2-тета.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется термогравиметрическим анализом (TGA) по существу аналогичным тому, который представлен на фиг. 8.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется термограммой DSC, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг. 9.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется термограммой DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 80°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола или его сольвата, причем кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

(a) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) по существу такая же, как показана на фиг. 7;

(b) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) с характеристическими пиками при 5,6° 2-тета, 11,5° 2-тета, 13,8° 2-тета, 14,3° 2-тета, 17,0° 2-тета, 18,9° 2-тета, 27,9° 2-тета и 31,4° 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (TGA), по существу аналогичный тому, который представлен на фиг. 8;

(d) термограмма DSC по существу аналогична той, которая представлена на фиг. 9; и

(e) термограмма DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 80°C.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола или его сольвата, причем кристаллическая форма получена из метанола, этанола, изопропанола, толуола, воды, ацетонитрила, гептана, ацетона, трет-бутилметилового эфира, 2-бутанола, этилацетата, изопропилацетата, тетрагидрофурана или их комбинаций.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанола или его сольвата для применения в медицине.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлен (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанол, причем (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанол является аморфным.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ лечения гиперурикемии или подагры у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества описанной в настоящем документе кристаллической формы (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, дополнительно предусматривающий введение ингибитора SGLT2, причем ингибитор SGLT2 выбран из канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эмпаглифлозина/линаглиптина, эмпаглифлозина/метформина и дапаглифлозина/метформина.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ лечения гиперурикемии или подагры у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества описанной в настоящем документе кристаллической формы (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, дополнительно предусматривающий введение ингибитора ксантиноксидазы и ингибитора SGLT2.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе описан способ лечения гиперурикемии или подагры у нуждающегося в этом индивидуума, предусматривающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества описанной в настоящем документе кристаллической формы (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона или его сольвата, дополнительно предусматривающий введение ингибитора ксантиноксидазы и ингибитора SGLT2, причем ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозитол, а ингибитор SGLT2 выбран из канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина, эмпаглифлозина/линаглиптина, эмпаглифлозина/метморфина и дапаглифлозина/метморфина.

Включение по ссылке

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той степени, в которой это применимо и актуально, и в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были специально и отдельно указаны для включения по ссылке.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) кристаллического (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 3.

На фиг. 2 показана термограмма термогравиметрического анализа (TGA) кристаллического (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 3.

На фиг. 3 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллического (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 3.

На фиг. 4 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) кристаллического (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 2.

На фиг. 5 показана термограмма термогравиметрического анализа (TGA) кристаллического (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 2.

На фиг. 6 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 2.

На фиг. 7 показана рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) кристаллического (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 1.

На фиг. 8 показана термограмма термогравиметрического анализа (TGA) кристаллического (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 1.

На фиг. 9 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллического (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 1.

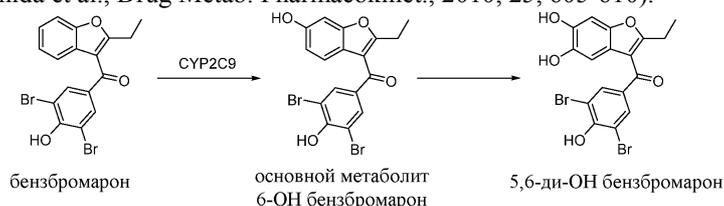
На фиг. 10 показан анализ гравиметрической сорбции паров (GVS) кристаллического (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 3.

На фиг. 11 показан анализ гравиметрической сорбции паров (GVS) кристаллического (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 2.

На фиг. 12 показан анализ гравиметрической сорбции паров (GVS) кристаллического (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), форма 1.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

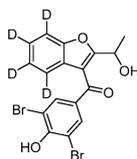
Бензбромарон представляет собой урикозурическое средство, эффективное для снижения содержания мочевой кислоты в сыворотке sUA и лечения подагры. Было обнаружено, что терапия с использованием бензбромарона может приводить к снижению sUA даже после однократного приема и продолжать снижать после нескольких доз, и что хроническая терапия может довести sUA до целевых уровней <6 мг/дл. Однако у некоторых пациентов бензбромарон вызывает гепатотоксичность. У значительной части этих пациентов развивалась острая печеночная недостаточность, что приводило к смерти или экстренной трансплантации печени. В результате бензбромарон никогда не был одобрен для применения в Соединенных Штатах. Кроме того, гепатотоксичность бензбромарона привела к его отмене в Европе в 2003 году. Бензбромарон превращается в реакционно-способные метаболиты посредством CYP2C9. Бензбромарон метаболизируется до 5,6-дигидроксибензбромарона через 6-ОН бензбромарон посредством CYP2C9 с последующим окислением 5,6-дигидроксибензбромарона до реакционноспособного промежуточного ортохинона. Считается, что механизм гепатотоксичности бензбромарона является результатом его метаболизма в печени под действием CYP2C9 и возможных эффектов 6-ОН бензбромарона и его дальнейших метаболитов на функцию митохондрий (Iwamura et al., Drug Metabolism and Disposition, 2011, 39, 838-846; Uchida et al., Drug Metab. Pharmacokinet., 2010, 25, 605-610).



В настоящем документе описаны кристаллические формы (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1), 4,5,6,7-тетрадейтеро аналога бензбромарона. Соединение 1 показало лучшую активность в отношении URAT1 in vitro, чем бензбромарон. Соединение 1 также продемонстрировало улучшенный метаболический профиль по сравнению с бензбромароном. Соединение 1 более стабильно, чем бензбромарон, в микросомах человека. Метаболический путь соединения CYP2C9 значительно снижен, и метаболиты 6-ОН бензбромарона 5,6-ди-ОН бензбромарон не образуются. Таким образом, соединение 1 представляет собой перспективное терапевтическое средство для лечения гиперурикемии и подагры с улучшенным профилем гепатотоксичности.

Соединение 1.

Согласно одному варианту осуществления представлен (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанон. "Соединение 1" или "(3,5-дибром-4-гидроксифенил)-(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанон" относится к соединению со следующей структурой:



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 включает в себя формы присоединения растворителя (сольваты). Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя и образуются в процессе образования продукта или выделения с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, метанол, трет-бутилметилэфир (МТБЕ), диизопропиловый эфир (DIPE), этилацетат, изопропилацетат, изопропиловый спирт, метилизобутилкетон (МИБК), метилэтилкетон (МЕК), ацетон, нитрометан, тетрагидрофуран (ТНФ), дихлорметан (DCM), диоксан, гептаны, толуол, анизол, ацетонитрил и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты образуются с использованием, без ограничения, растворителя(ей) класса 3. Согласно некоторым вариантам осуществления сольваты образуются с использованием, без ограничения, растворителя(ей) класса 2. Категории растворителей определены, например, на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения человеком (ICH), "Примеси: рекомендации по остаточным растворителям Q3C(R6)" (октябрь 2016 г.). Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт.

Согласно другим вариантам осуществления соединение 1 получают в различных формах, включая в себя, без ограничения, аморфную фазу, кристаллические формы, измельченные формы и формы наночастиц.

Без ограничения какой-либо теорией, определенные твердые формы характеризуются физическими свойствами, например стабильностью, растворимостью и скоростью растворения, подходящими для фармацевтических и терапевтических лекарственных форм. Более того, без ограничения какой-либо теорией, определенные твердые формы характеризуются физическими свойствами (например, плотностью,

сжимаемостью, твердостью, морфологией, расщеплением, липкостью, растворимостью, водопоглощением, электрическими свойствами, термическим поведением, реакционной способностью в твердом состоянии, физической стабильностью и химической стабильностью), влияющими на конкретные процессы (например, выход, фильтрацию, промывку, сушку, измельчение, смешивание, таблетирование, текучесть, растворение, состав и лиофилизацию), которые делают определенные твердые формы подходящими для производства твердой дозированной лекарственной формы. Такие свойства могут быть определены с использованием конкретных аналитических химических способов, включая в себя твердотельные аналитические способы (например, дифракция рентгеновских лучей, микроскопия, спектроскопия и термический анализ), как описано в настоящем документе.

Кристаллические формы.

Идентификация и выбор твердой формы фармацевтического соединения являются сложными, учитывая, что изменение твердой формы может повлиять на различные физические и химические свойства, которые могут обеспечить преимущества или недостатки при обработке, составлении, стабильности, биодоступности, хранении и обращении (например, транспортировке), среди других важных фармацевтических характеристик. Подходящие фармацевтические твердые вещества включают в себя кристаллические твердые вещества и аморфные твердые вещества, в зависимости от продукта и способа его введения. Аморфные твердые вещества характеризуются отсутствием дальнего структурного порядка, тогда как кристаллические твердые тела характеризуются структурной периодичностью. Желаемый класс фармацевтического твердого вещества зависит от конкретного применения; аморфные твердые вещества иногда выбирают на основе, например, улучшенного профиля растворения, тогда как кристаллические твердые вещества могут быть желательными из-за таких свойств, как, например, физическая или химическая стабильность.

Независимо от того, кристаллические или аморфные, твердые формы фармацевтического соединения включают в себя однокомпонентные и многокомпонентные твердые вещества. Однокомпонентные твердые вещества в основном состоят из фармацевтического соединения или активного ингредиента в отсутствие других соединений. Разнообразие однокомпонентных кристаллических материалов потенциально может возникать из-за явления полиморфизма, когда для конкретного фармацевтического соединения существует множество трехмерных структур. Примечательно, что невозможно заранее предсказать, существуют ли кристаллические формы соединения вообще, не говоря уже о том, как их успешно получить (смотрите, например, Braga and Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism", Chem. Commun.3635-3645 (в отношении конструирования кристаллов, если инструкции не очень точны и/или если другие внешние факторы влияют на процесс, результат может быть непредсказуемым); Jones et al., 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement", MRS Bulletin, 37:875-879 (в настоящее время, как правило, невозможно с помощью вычислений предсказать количество наблюдаемых полиморфов даже простейших молекул); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism," Advanced Drug Delivery Reviews, 56:301-319 ("Price") и Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism", ACS Transactions, 39:14-23 (еще очень много должно быть изучено и выполнено, прежде чем можно будет с какой-либо степенью уверенности заявить о способности предсказывать кристаллическую структуру, а тем более полиморфные формы)).

Разнообразие возможных твердых форм создает потенциальное разнообразие физических и химических свойств данного фармацевтического соединения. Открытие и выбор твердых форм имеют большое значение для разработки эффективного, стабильного и востребованного на рынке фармацевтического продукта.

Кристаллическое соединение 1, форма 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 является кристаллическим. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение 1 является кристаллическим и безводным. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 представляет собой форму 3, характеризующуюся по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) по существу такая же, как показана на фиг. 1;

(b) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) с характеристическими пиками при $6,8^\circ$ 2-тета, $13,6^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $21,2^\circ$ 2-тета, $24,2^\circ$ 2-тета, $24,7^\circ$ 2-тета, $26,7^\circ$ 2-тета и $27,5^\circ$ 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (TGA), по существу аналогичный тому, который представлен на фиг. 2;

(d) термограмма DSC по существу аналогичная той, которая представлена на фиг. 3;

(e) термограмма DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 147°C ;

(f) негигроскопичность или

(g) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 3, характеризуется по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из (a)-(f). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 3, характеризуется по меньшей мере тремя

ществления кристаллическое соединение 1, форму 2, получают из этилацетата/гептана. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 2, является сольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 2, является несольватированным.

Кристаллическое соединение 1, форма 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 представляет собой форму 1, характеризующуюся по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) по существу такая же, как показана на фиг. 7;

(b) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) с характеристическими пиками при $5,6^\circ$ 2-тета, $11,5^\circ$ 2-тета, $13,8^\circ$ 2-тета, $14,3^\circ$ 2-тета, $17,0^\circ$ 2-тета, $18,9^\circ$ 2-тета, $27,9^\circ$ 2-тета и $31,4^\circ$ 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (TGA), по существу аналогичный тому, который представлен на фиг. 8;

(d) термограмма DSC по существу аналогична той, которая представлена на фиг. 9;

(e) термограмма DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 80°C ; или

(f) их комбинации.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, характеризуется по меньшей мере двумя свойствами, выбранными из (a)-(e). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, характеризуется по меньшей мере тремя свойствами, выбранными из (a)-(e). Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, характеризуется по меньшей мере четырьмя свойствами, выбранными из (a)-(e).

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, характеризуется свойствами (a)-(e).

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD) по существу такой же, как показана на фиг. 7. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD) с характеристическими пиками при $5,6^\circ$ 2-тета, $11,5^\circ$ 2-тета, $13,8^\circ$ 2-тета, $14,3^\circ$ 2-тета, $17,0^\circ$ 2-тета, $18,9^\circ$ 2-тета, $27,9^\circ$ 2-тета и $31,4^\circ$ 2-тета. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, характеризуется термограммой термогравиметрического анализа (TGA) по существу аналогичной той, которая представлена на фиг. 8. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, характеризуется термограммой DSC, по существу аналогичной той, которая представлена на фиг. 9. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, характеризуется термограммой DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около 80°C . Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, является негигроскопичной. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форму 1, получают из толуола, толуола/гептана или этилацетата/гептана. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форму 1, получают из толуола. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форму 1, получают из толуола/гептана. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форму 1, получают из этилацетата/гептана. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, является сольватированным. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, является несольватированным.

Получение кристаллического соединения 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллические формы соединения 1 получают, как указано в примерах. Следует отметить, что растворители, температуры и другие условия реакции, представленные в настоящем документе, могут варьироваться.

Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы получения твердой формы соединения 1, предусматривающие 1) получение насыщенного раствора соединения 1 в растворителе при первой температуре (например, около 50°C); 2) добавление антирастворителя в насыщенный раствор при первой температуре; 3) охлаждение до второй температуры (например, около от -5°C до комнатной температуры) и 4) сбор твердого вещества, если есть осаждение, и выпаривание растворителя для сбора твердого вещества, если осаждения нет; и 5) необязательно, сушка. Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы получения твердой формы соединения 1, предусматривающие 1) получение насыщенного раствора соединения 1 в растворителе около при температуре 50°C ; 2) добавление антирастворителя в насыщенный раствор около при температуре 50°C ; 3) охлаждение около до комнатной температуры и 4) сбор твердого вещества, если есть осаждение, и выпаривание растворителя для сбора твердого вещества, если осаждения нет; и 5) необязательно, сушка на воздухе. Согласно определенным вариантам осуществления объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:9. Согласно определенным вариантам осуществления объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:4. Согласно определенным вариантам осуществления объемное соотношение растворителя и антирастворителя со-

ставляет около 1:2. Согласно определенным вариантам осуществления объемное соотношение растворителя и антирастворителя составляет около 1:1. Согласно определенным вариантам осуществления способы получения твердой формы соединения 1 представляют собой эксперименты по перекристаллизации антирастворителя.

Согласно другому варианту осуществления кристаллическое соединение 1, форма 3, является по существу чистым. Согласно некоторым вариантам осуществления по существу чистое кристаллическое соединение 1, форма 3, по существу не содержит других твердых форм, например, аморфного твердого вещества. Согласно определенным вариантам осуществления чистота по существу чистого кристаллического соединения 1, формы 3, составляет не менее чем около 95%, не менее чем около 96%, не менее чем около 97%, не менее чем около 98%, не менее чем около 98,5%, не менее чем около 99%, не менее чем около 99,5% или не менее чем около 99,8%.

Согласно другому варианту осуществления кристаллическое соединение 1, форма 2, является по существу чистым. Согласно определенным вариантам осуществления по существу чистое кристаллическое соединение 1, форма 2, по существу не содержит других твердых форм, например, аморфного твердого вещества. Согласно определенным вариантам осуществления чистота по существу чистого кристаллического соединения 1, формы 2, составляет не менее чем около 95%, не менее чем около 96%, не менее чем около 97%, не менее чем около 98%, не менее чем около 98,5%, не менее чем около 99%, не менее чем около 99,5% или не менее чем около 99,8%.

Согласно другому варианту осуществления кристаллическое соединение 1, форма 1, является по существу чистым. Согласно определенным вариантам осуществления по существу чистое кристаллическое соединение 1, форма 1, по существу не содержит других твердых форм, например, аморфного твердого вещества. Согласно определенным вариантам осуществления чистота по существу чистого кристаллического соединения 1, формы 1, составляет не менее чем около 95%, не менее чем около 96%, не менее чем около 97%, не менее чем около 98%, не менее чем около 98,5%, не менее чем около 99%, не менее чем около 99,5% или не менее чем около 99,8%.

Подходящие растворители.

Терапевтические средства, которые вводятся млекопитающим, например, людям, должны быть приготовлены в соответствии с нормативными инструкциями. Такие руководящие принципы, регулируемые государством, называются надлежащей производственной практикой (GMP). В рекомендациях GMP указаны допустимые уровни загрязнения активных терапевтических средств, такие как, например, количество остаточного растворителя в конечном продукте. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе растворители являются теми, которые подходят для применения на объектах GMP и соответствуют требованиям промышленной безопасности. Категории растворителей определены, например, на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для применения человеком (ICH), "Примеси: рекомендации по остаточным растворителям Q3C (R6)" (октябрь 2016 г.).

Растворители подразделяются на три класса. Растворители класса 1 токсичны, и их следует избегать. Растворители класса 2 представляют собой растворители, применение которых при производстве терапевтического средства ограничено. Растворители класса 3 представляют собой растворители с низким токсическим потенциалом и меньшим риском для здоровья человека. Данные для растворителей класса 3 показывают, что они менее токсичны в краткосрочных или непродолжительных исследованиях и отрицательны в исследованиях генотоксичности.

Растворители класса 1, которых следует избегать, включают в себя: бензол; четыреххлористый углерод; 1,2-дихлорэтан; 1,1-дихлорэтен и 1,1,1-трихлорэтан. Примерами растворителей класса 2 являются ацетонитрил, хлорбензол, хлороформ, кумол, циклогексан, 1,2-дихлорэтен, дихлорметан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, 2-этоксизэтанол, этиленгликоль, формамид, гексан, метанол, 2-метоксизэтанол, метилбутилкетон, метилциклогексан, метилизобутилкетон, N-метилпирролидон, нитрометан, пиридин, сульфолан, тетрагидрофуран, тетралин, толуол, 1,1,2-трихлорэтен и ксилол.

Растворители класса 3, которые обладают низкой токсичностью, включают в себя: уксусную кислоту, ацетон, анизол, 1-бутанол, 2-бутанол, бутилацетат, трет-бутилметилэфир (МТВЕ), диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, этиловый эфир, этилформиат, муравьиную кислоту, гептан, изобутилацетат, изопропилацетат, метилацетат, 3-метил-1-бутанол, метилэтилкетон, 2-метил-1-пропанол, пентан, 1-пентанол, 1-пропанол, 2-пропанол, пропилацетат и триэтиламин.

Остаточные растворители в активных фармацевтических ингредиентах (API) происходят из производства API. В некоторых случаях растворители не удаляются полностью с помощью практических способов производства. Соответствующий выбор растворителя для синтеза API может повысить выход или определить такие характеристики, как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Следовательно, растворитель является критическим параметром в процессе синтеза.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, содержат органический(е) растворитель(и). Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, содержат остаточное количество органического(их) растворителя(ей). Согласно неко-

торым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, содержат остаточное количество растворителя класса 3. Согласно некоторым вариантам осуществления органический растворитель представляет собой растворитель класса 3. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель класса 3 выбран из группы, состоящей из уксусной кислоты, ацетона, анизола, 1-бутанола, 2-бутанола, бутилацетата, трет-бутилметилового эфира (МТВЕ), диметилсульфоксида, этанола, этилацетата, этилового эфира, этилформиата, муравьиной кислоты, гептана, изобутилацетата, изопропилацетата, метилацетата, 3-метил-1-бутанола, метилэтилкетона, 2-метил-1-пропанола, пентана, 1-пентанола, 1-пропанола, 2-пропанола, пропилацетата и триэтиламина. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель класса 3 выбран из группы, состоящей из ацетона, этилацетата, изопропилацетата, трет-бутилметилового эфира, гептана, изопропанола и этанола.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, содержат остаточное количество растворителя класса 2. Согласно некоторым вариантам осуществления органический растворитель представляет собой растворитель класса 2. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель класса 2 выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, хлорбензола, хлороформа, кумола, циклогексана, 1,2-дихлорэтена, дихлорметана, 1,2-диметоксиэтана, N,N-диметилацетамида, N,N-диметилформамида, 1,4-диоксана, 2-этоксиэтанола, этиленгликоля, формамида, гексана, метанола, 2-метоксиэтанола, метилбутилкетона, метилциклогексана, метилизобутилкетона, N-метилпирролидона, нитрометана, пиридина, сульфолана, тетрагидрофурана, тетралина, 1,1,2-трихлорэтена и ксилола. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель класса 2 выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, тетрагидрофурана и толуола. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель класса 2 представляет собой ацетонитрил. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, содержат остаточное количество растворителя, для которого не было обнаружено адекватных токсикологических данных. Согласно некоторым вариантам осуществления органический растворитель представляет собой растворитель, для которого не было обнаружено адекватных токсикологических данных. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель выбран из группы, состоящей из 2-бутанола и 2-метилтетрагидрофурана.

Определенная терминология.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, характеризуются тем же значением, которое обычно понимается специалистом в настоящей области техники, к которой принадлежит заявленный предмет изобретения. Следует понимать, что предшествующее общее описание и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают какой-либо заявленный предмет изобретения.

В настоящем документе использование единственного числа включает в себя множественное число, если специально не указано иное. Следует отметить, что используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают в себя множественное число, если контекст явно не диктует иное.

В настоящем документе использование "или" означает "и/или", если не указано иное.

Кроме того, использование термина "включая в себя", а также других форм, таких как "включать в себя", "включает в себя" и "включенный", не является ограничивающим.

Термин "содержащий" (и связанные с ним термины, такие как "содержать" или "содержит" или "имеющий" или "включающий") не предназначен для исключения того, что согласно другим определенным вариантам осуществления, например, варианту осуществления любой композиции вещества, композиция, способ или процесс или т.п., описанные в настоящем документе, могут "состоять из" или "состоять по существу из" описанных признаков.

Термин "приблизительно" при обращении к числу или числовому диапазону означает, что указанное число или числовой диапазон являются приблизительными в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьироваться от 1 до 15% от указанного числа или числового диапазона.

Заголовки разделов, используемые в настоящем документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничение описываемого предмета изобретения. Все документы или части документов, процитированные в настоящем документе, включая в себя, без ограничения, патенты, заявки на патенты, статьи, книги, руководства и трактаты, настоящим полностью включены посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе термин "приемлемый" или "фармацевтически приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента означает отсутствие стойкого вредного воздействия на общее состояние здоровья подвергаемого лечению субъекта или не отменяет биологическую активность или свойств соединения и относительно нетоксичен.

Используемый в настоящем документе термин "улучшение" симптомов конкретного заболевания, нарушения или состояния путем введения конкретного соединения или фармацевтической композиции относится к любому уменьшению тяжести, задержке начала, замедлению прогрессирования или сокращению продолжительности, постоянной или временной, продолжительной или транзиторной, которая может объясняться введением соединения или композиции или быть связана с ним.

"Биодоступность" относится к процентной доле дозированного соединения 1, которая доставляется в общий кровоток исследуемого животного или человека. Общая экспозиция ($AUC_{(0-\infty)}$) лекарственного средства при внутривенном введении, как правило, определяется как 100% биодоступность (F%). "Пероральная биодоступность" относится к степени, в которой соединение 1 всасывается в общий кровоток при пероральном приеме фармацевтической композиции по сравнению с внутривенной инъекцией.

"Концентрация в плазме крови" относится к концентрации соединения 1 в плазменном компоненте крови субъекта. Понятно, что концентрация соединения 1 в плазме может значительно различаться между субъектами из-за варибельности в отношении метаболизма и/или возможных взаимодействий с другими терапевтическими средствами. В соответствии с одним вариантом осуществления, раскрытым в настоящем документе, концентрация соединения 1 в плазме крови может варьироваться от субъекта к субъекту. Аналогичным образом, такие значения, как максимальная концентрация в плазме (C_{max}) или время для достижения максимальной концентрации в плазме (T_{max}), или общая площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени ($AUC_{(0-\infty)}$), могут варьироваться от субъекта к субъекту. Из-за этой варибельности количество, необходимое для образования "терапевтически эффективного количества" соединения 1, может варьироваться от субъекта к субъекту.

Термины "совместное введение" или подобные, используемые в настоящем документе, предназначены для охвата введения выбранных терапевтических средств одному пациенту и предназначены для включения схем лечения, в которых средства вводятся одним и тем же или другим путем введения или в одно и то же или в разное время.

Используемые в настоящем документе термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству вводимого средства или соединения, которое в некоторой степени облегчит один или несколько симптомов подвергаемого лечению заболевания или состояния. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических применений представляет собой количество композиции, включающей в себя описанное в настоящем документе соединение, необходимое для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания без чрезмерных нежелательных побочных эффектов. Подходящее "эффективное количество" в любом отдельном случае может быть определено с использованием таких способов, как исследование увеличения дозы. Термин "терапевтически эффективное количество" включает в себя, например, профилактически эффективное количество. "Эффективное количество" раскрытого в настоящем документе соединения представляет собой количество, эффективное для достижения желаемого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без чрезмерных нежелательных побочных эффектов. Понятно, что "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" может варьироваться от субъекта к субъекту из-за вариаций метаболизма Соединения 1, возраста, массы, общего состояния субъекта, подвергаемого лечению состояния, тяжести подвергаемого лечению состояния и решения лечащего врача. Только в качестве примера терапевтически эффективные количества могут быть определены с помощью клинического исследования повышения дозы.

Термины "усилить" или "усиление" означают увеличение или продление либо активности, либо продолжительности желаемого эффекта. В качестве примера, "усиление" эффекта терапевтических средств относится к способности увеличивать или продлевать, либо по активности, либо по продолжительности, эффект терапевтических средств во время лечения заболевания, нарушения или состояния.

Используемый в настоящем документе термин "усиливающее эффективное количество" относится к количеству, адекватному для усиления эффекта терапевтического средства при лечении заболевания, нарушения или состояния. При применении у пациента количества, эффективные для этого применения, будут зависеть от серьезности и течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача.

Используемый в настоящем документе термин "профилактически эффективное количество" относится к такому принимаемому пациентом количеству композиции, которое в некоторой степени облегчит один или несколько симптомов подлежащего лечению заболевания, состояния или нарушения. В таких профилактических целях такие количества могут зависеть от состояния здоровья, массы пациента и т.п. Например, можно определить такие профилактически эффективные количества с помощью клинического исследования повышения дозы.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Только в качестве примера субъектом может быть, без ограничения, млекопитающее, включая в себя, без ограничения, человека.

Используемый в настоящем документе термин "целевая активность" относится к биологической активности, которая может модулироваться селективным модулятором. Некоторые иллюстративные целевые активности включают в себя, без ограничения, аффинность связывания, передачу сигнала, ферментативную активность, рост опухоли, воспаление или процессы, связанные с воспалением, и улучшение

одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием или состоянием. Используемые в настоящем документе термины "лечить" или "лечение" включают в себя смягчение, ослабление или облегчение симптомов заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, уменьшение или предотвращение основных метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывание регресса заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния. Термины "лечить" или "лечение" включают в себя, без ограничения, профилактическое и/или терапевтическое лечение. Используемый в настоящем документе IC_{50} относится к дозировке, концентрации или количеству конкретного исследуемого соединения, которое вызывает дозозависимый ответ при 50% максимальной экспрессии конкретного ответа, который индуцируется, провоцируется или усиливается конкретным исследуемым соединением.

Фармацевтические композиции/составы.

Фармацевтические композиции могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включая в себя вспомогательные вещества и вспомогательные средства, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Краткое изложение описанных в настоящем документе фармацевтических композиций можно найти, например, в публикациях Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), полностью включенных в настоящий документ посредством ссылки. Используемая в настоящем документе фармацевтическая композиция относится к смеси (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона (соединения 1) с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или вспомогательные вещества. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения млекопитающему. При практическом применении представленных в настоящем документе способов лечения или применения терапевтически эффективные количества соединения 1 вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, страдающему подлежащим лечению заболеванием, нарушением или состоянием. Предпочтительно млекопитающее представляет собой человека. Терапевтически эффективное количество может широко варьироваться в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности применяемого соединения и других факторов. Соединения можно использовать по отдельности или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами в качестве компонентов смесей.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанон (соединение 1) и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения 1 и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения 1, форму 3, и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения 1, форму 2, и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ. Согласно некоторым вариантам осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения 1, форму 1, и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтическая комбинация" означает продукт, который получается в результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов.

Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например соединение 1 и вспомогательное средство, вводят пациенту одновременно в форме одного компонента или дозировки. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например соединение 1 и вспомогательное средство, вводят пациенту как отдельные объекты одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных промежуточных временных ограничений, причем такое введение обеспечивает эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также относится к коктейльной терапии, например введение трех или более активных ингредиентов.

Фармацевтические композиции, включающие в себя описанное в настоящем документе соединение,

могут быть изготовлены обычным способом, например, только в качестве примера, посредством процессов обычного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, измельчения, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или прессования.

Лекарственные дозированные формы.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут быть составлены для введения млекопитающему любыми общепринятыми способами, включая в себя, без ограничения, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный или внутримышечный), буккальный, интраназальный, ректальный или трансдермальный пути введения.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" или "индивидуум" используется для обозначения животного, предпочтительно млекопитающего, включая в себя человека или не человека. Термины "индивидуум", "пациент" и "субъект" могут использоваться как синонимы.

Кроме того, описанные в настоящем документе фармацевтические композиции, которые включают в себя соединение 1, могут быть составлены в виде любой подходящей лекарственной дозированной формы, включая в себя, без ограничения, твердые лекарственные дозированные формы для перорального применения, составы с контролируемым высвобождением, составы с быстрым расщеплением, шипучие составы, таблетки, порошки, пилюли, капсулы, составы с отсроченным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы из множества частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены путем смешивания одного или нескольких твердых вспомогательных веществ с одним или несколькими описанными в настоящем документе соединениями, необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, к полученным таблеткам или ядрам драже. Подходящие вспомогательные вещества включают в себя, например, такие наполнители, как сахара, включая в себя лактозу, сахарозу, маннит или сорбитол; такие препараты целлюлозы, как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия или другие, такие как поливинилпирролидон (ПВП или повидон) или фосфат кальция. При желании могут быть добавлены такие разрыхлители, как сшитая натрийкроскармеллоза, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

Фармацевтические препараты, которые можно использовать перорально, включают в себя твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбитол. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с таким наполнителем, как лактоза, такими связующими веществами, как крахмалы, и/или такими смазывающими веществами, как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения.

Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе твердые лекарственные дозированные формы могут быть в форме таблетки (включая в себя таблетку-суспензию, таблетку быстрого рассасывания, таблетку, разрушающуюся при укусе, таблетку быстрого распада, шипучую таблетку или капсулу), пилюли, порошка (включая в себя стерильный упакованный порошок, дозируемый порошок или шипучий порошок), капсулы (включая в себя как мягкие, так и твердые капсулы, например, капсулы, изготовленные из желатина животного происхождения или НРМС растительного происхождения или "вскрываемые капсулы"), твердой дисперсии, твердого раствора, биоразлагаемой лекарственной дозированной формы, составов с контролируемым высвобождением, лекарственных дозированных форм с пульсирующим высвобождением, лекарственных дозированных форм, состоящих из множества частиц, пеллет, гранул или аэрозоля. Согласно другим вариантам осуществления фармацевтический состав находится в форме порошка. Согласно другим вариантам осуществления фармацевтический состав находится в форме таблетки, включая в себя, без ограничения, таблетку быстрого рассасывания. Кроме того, описанные в настоящем документе фармацевтические составы можно вводить в виде одной капсулы или в виде лекарственной формы с множеством капсул. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтический состав вводят в виде двух, трех или четырех капсул или таблеток.

Согласно некоторым вариантам осуществления твердые лекарственные формы, например, таблетки, шипучие таблетки и капсулы, получают путем смешивания частиц соединения 1 с одним или несколькими фармацевтическими вспомогательными веществами с образованием объемной смешанной композиции. При упоминании этих объемных смешанных композиций как гомогенных имеется в виду, что частицы соединения 1 равномерно диспергированы по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Отдельные стандартные дозировки могут также включать в себя пленочные покрытия, которые распадаются при пероральном приеме внутрь или при контакте с разбавителем. Эти составы

могут быть изготовлены обычными фармакологическими способами.

Обычные фармакологические способы включают в себя, например, один или комбинацию способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) измельчение, (4) сухое или неводное гранулирование, (5) влажное гранулирование или (6) слияние. См., например, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Другие способы включают в себя, например, распылительную сушку, дражирование, гранулирование из расплава, гранулирование, распылительную сушку в псевдооживленном слое или нанесение покрытия (например, покрытие способом Вюрстера), тангенциальное покрытие, верхнее распыление, таблетирование, экструзию и т.п.

Фармацевтические твердые лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут включать в себя соединение 1 и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, таких как совместимый носитель, связующее вещество, наполнитель, суспендирующее средство, ароматизатор, подслащивающее средство, разрыхлитель, диспергирующее средство, поверхностно-активное вещество, смазывающее вещество, краситель, разбавитель, солубилизатор, увлажняющее средство, пластификатор, стабилизатор, усилитель проникновения, смачивающее средство, пеногаситель, антиоксидант, консервант или одну или несколько их комбинаций. Согласно другим аспектам с использованием стандартных процедур нанесения покрытия, таких как описанные в *Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition* (2000), пленочное покрытие обеспечивается вокруг композиции соединения 1. Согласно одному варианту осуществления некоторые или все частицы соединения 1 покрыты. Согласно другому варианту осуществления некоторые или все частицы соединения 1 микрокапсулированы. Согласно еще одному варианту осуществления частицы соединения 1 не микрокапсулированы и не имеют покрытия.

Подходящие носители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, без ограничения, аравийскую камедь, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, казеинат натрия, соевый лецитин, хлорид натрия, трикальцийфосфат, дикальцийфосфат, стеароиллактат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, стеарат, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу и маннит.

Подходящие наполнители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных формах включают в себя, без ограничения, лактозу, карбонат кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошок целлюлозы, декстрозу, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, стеарат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), сахарозу, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т.п.

Чтобы высвободить соединение 1 из матрицы твердой лекарственной дозированной формы как можно более эффективно, в составе часто используются разрыхлители, особенно когда лекарственные дозированные формы спрессованы со связующим средством. Разрыхлители помогают разрушить матрицу лекарственной дозированной формы за счет набухания или капиллярного действия, когда влага впитывается в лекарственную дозированную форму. Подходящие разрыхлители для применения в твердых лекарственных дозированных формах, описанных в настоящем документе, включают в себя, без ограничения, такой натуральный крахмал, как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, такой прежелатинизированный крахмал, как National 1551 или Amijel®, или такой натрия крахмала гликолят, как Promogel® или Explotab®, такую целлюлозу, как древесный продукт, метилкристаллическая целлюлоза, например, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® и Solka-Floc®, метилцеллюлозу, кроскармеллозу или сшитую целлюлозу, такую как сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия (Ac-Di-Sol®), сшитая карбоксиметилцеллюлоза или сшитая кроскармеллоза, такой сшитый крахмал, как натрия крахмала гликолят, такой сшитый полимер, как кросповидон, сшитый поливинилпирролидон, такой альгинат, как альгиновая кислота или соль альгиновой кислоты, например, альгинат натрия, такую глину, как Veegum® HV (силикат магния и алюминия), такую камедь, как агар, гуар, плод рожкового дерева, карая, пектин или трагакант, натрия крахмала гликолят, бентонит, натуральную губку, поверхностно-активное вещество, такую смолу, как катионообменная смола, мякоть цитрусовых, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в сочетании крахмала и т.п. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления разрыхлитель выбран из группы, состоящей из природного крахмала, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала гликолята, метилкристаллической целлюлозы, метилцеллюлозы, кроскармеллозы, кроскармеллозы натрия, поперечно сшитой натриевой карбоксиметилцеллюлозы, поперечно сшитой карбоксиметилцеллюлозы, поперечно сшитой связанной кроскармеллозы, сшитого крахмала, такого как натрия крахмала гликолята, сшитого полимера, такого как кросповидон, сшитого поливинилпирролидона, альгината натрия, глины или камеди.

Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

Связующие вещества придают когезионную способность составам твердых лекарственных дозиро-

ванных форм для перорального применения: для составов капсул, заполненных порошком, они способствуют образованию пробок, которые могут быть заполнены в капсулы с мягкой или твердой оболочкой, а для составов таблеток они гарантируют, что таблетка останется неповрежденной после прессования, и помогают гарантировать однородность смеси перед стадией сжатия или заполнения. Материалы, подходящие для применения в качестве связующих веществ в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу (например, Methocel®), гидроксипропилметилцеллюлозу (например, гипромеллозу USP Pharmscoat-603, стеарат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (Aqoate HS-LF и HS), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (например, Klucel®), этилцеллюлозу (например, Ethocel®) и микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel®), микрокристаллическую декстрозу, амилозу, алюмосиликат магния, полисахаридные кислоты, бентониты, желатин, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, кросповидон, повидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, трагакант, декстрин, такой сахар, как сахароза (например, Dīpac®), глюкоза, декстроза, патока, маннит, сорбит, ксилит (например, Xylitab®), лактоза, натуральная или синтетическая камедь, такая как аравийская камедь, трагакант, камедь гхатти, слизь из шелухи семян подорожника, крахмал, поливинилпирролидон (например, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 и Povidone® K-12), арабогалактан лиственницы, Veegum®, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и т.п.

Как правило, содержание связующего вещества, составляющее 20-70%, используется в составах желатиновых капсул с порошковым наполнением. Уровень использования связующего вещества в составе таблеток варьируется от прямого прессования, влажного гранулирования, вальцевания или от использования других вспомогательных веществ, таких как наполнители, которые сами по себе могут действовать как умеренное связующее вещество. Составители рецептур, квалифицированные в настоящей области техники, могут определить содержание связующего вещества для композиций, но содержание связующего вещества до 70% в композициях таблеток является обычным.

Подходящие смазывающие вещества или вещества, способствующие скольжению, для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, без ограничения, стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, кукурузный крахмал, стеарилфумарат натрия, соли щелочных и щелочноземельных металлов, такие как кальций, магний, стеариновая кислота, стеараты натрия, стеарат магния, стеарат цинка, воски, Stearowet®, борная кислота, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, пропиленгликоль, олеат натрия, глицерил бегенат, глицерилпальмитостеарат, глицерилбензоат, лаурилсульфат магния или натрия и т.п. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеариновой кислоты, гидроксида кальция, талька, кукурузного крахмала, стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, стеарата натрия, стеарата магния, стеарата цинка и восков. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Подходящие разбавители для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, без ограничения, сахара (включая в себя лактозу, сахарозу и декстрозу), полисахариды (включая в себя декстраты и мальтодекстрин), полиолы (включая в себя маннит, ксилит и сорбитол), циклодекстрины и т.п. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления разбавитель выбран из группы, состоящей из лактозы, сахарозы, декстрозы, декстратов, мальтодекстрина, маннита, ксилита, сорбита, циклодекстринов, фосфата кальция, сульфата кальция, крахмалов, модифицированных крахмалов, микрокристаллической целлюлозы, микроцеллюлозы и талька. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления разбавитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу.

Термин "нерастворимый в воде разбавитель" представляет собой соединения, обычно используемые в составе фармацевтических препаратов, такие как фосфат кальция, сульфат кальция, крахмалы, модифицированные крахмалы, микрокристаллическая целлюлоза, микроцеллюлоза (например, имеющие плотность около 0,45 г/см³, например Avicel, порошковая целлюлоза) и тальк.

Подходящие смазывающие средства для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, например, олеиновую кислоту, моностеарат глицерина, моноолеат сорбитана, монолаурат сорбитана, олеат триэтаноламина, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, четвертичные соединения полиаммония (например, Polyquat 10®), олеат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, докузат натрия, триацетин, витамин E TPGS и т.п.

Подходящие поверхностно-активные вещества для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, например, лаурилсульфат натрия, моноолеат сорбитана, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана, полисорбаты, полаксомеры, соли желчных кислот, моностеарат глицерина, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, например Pluronic® (BASF) и т.п. Согласно некоторым представленным в настоящем документе вариантам осуществления

поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, моноолеата сорбитана, моноолеата полиоксиэтиленсорбитана, полисорбатов, полаксомеров, солей желчных кислот, моностеарата глицерина, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида. Согласно некоторым вариантам осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия.

Подходящие суспендирующие средства для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, без ограничения, поливинилпирролидон, например, поливинилпирролидон К12, поливинилпирролидон К17, поливинилпирролидон К25 или поливинилпирролидон К30, полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль с молекулярной массой от около 300 до около 6000, или от около 3350 до около 4000, или от около 7000 до около 5400, сополимер винилпирролидона и винилацетата (S630), карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полисорбат-80, гидроксипропилцеллюлозу, натрий альгинат, такие камеди, как, например, трагакантовая камедь и камедь акации, гуаровая камедь, ксантаны, включая в себя ксантановую камедь, сахара, такие целлюлозы, как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтоксифирированный монолаурат сорбитана, полиэтоксифирированный монолаурат сорбитана, повидон и т.п. Подходящие антиоксиданты для применения в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах включают в себя, например, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), аскорбат натрия и токоферол. Следует понимать, что существует значительное перекрытие между добавками, используемыми в описанных в настоящем документе твердых лекарственных дозированных формах. Таким образом, перечисленные выше добавки следует рассматривать только как иллюстративные, а не ограничивающие, типы добавок, которые могут быть включены в твердые лекарственные формы, описанные в настоящем документе. Количество таких добавок может быть легко определено специалистом в настоящей области техники в соответствии с конкретными желаемыми свойствами. Согласно другим вариантам осуществления один или несколько слоев фармацевтического состава пластифицируют. В качестве иллюстрации пластификатор, как правило, представляет собой твердое вещество или жидкость с высокой температурой кипения. Подходящие пластификаторы могут быть добавлены в количестве от около 0,01 до около 50% по массе (в массовом отношении) от композиции покрытия. Пластификаторы включают в себя, без ограничения, диэтилфталат, сложные эфиры цитрата, полиэтиленгликоль, глицерин, ацелированные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебацинат, стеариновую кислоту, стеарол, стеарат и касторовое масло.

Прессованные таблетки представляют собой твердые лекарственные формы, полученные уплотнением основной смеси составов, описанных выше. Согласно различным вариантам осуществления прессованные таблетки, предназначенные для растворения во рту, будут содержать один или несколько ароматизаторов. Согласно другим вариантам осуществления прессованные таблетки будут содержать пленку, окружающую конечную прессованную таблетку. Согласно некоторым вариантам осуществления пленочное покрытие может обеспечить замедленное высвобождение соединения 1 из состава. Согласно другим вариантам осуществления пленочное покрытие способствует соблюдению пациентом схемы лечения (например, покрытия *Oradry*[®] или сахарное покрытие). Пленочные покрытия, включая в себя *Oradry*[®], как правило, составляют от около 1 до около 3% от массы таблетки. Согласно другим вариантам осуществления прессованные таблетки содержат одно или несколько вспомогательных веществ.

Капсула может быть приготовлена, например, путем помещения основной смеси состава соединения 1 внутрь капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления составы (неводные суспензии и растворы) помещают в мягкую желатиновую капсулу. Согласно некоторым вариантам осуществления составы (неводные суспензии и растворы) помещают в желатиновую капсулу с твердой оболочкой. Согласно другим вариантам осуществления составы помещают в стандартные желатиновые капсулы или нежелатиновые капсулы, такие как капсулы, содержащие НРМС. Согласно другим вариантам осуществления состав помещают во вскрываемую капсулу, причем капсула может быть проглочена целиком или капсула может быть открыта и содержимое разбрызгивается на пищу перед едой. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическая доза разделена на несколько (например, две, три или четыре) капсулы. Согласно некоторым вариантам осуществления вся доза состава доставляется в форме капсул.

Согласно различным вариантам осуществления частицы соединения 1 и одного или нескольких вспомогательных веществ смешивают в сухом виде и прессуют в массу, такую как таблетка, имеющая твердость, достаточную для получения фармацевтической композиции, которая по существу распадается менее чем за около 30 мин, менее чем за около 35 мин, менее чем за около 40 мин, менее чем за около 45 мин, менее чем за около 50 мин, менее чем за около 55 мин или менее чем за около 60 мин после перорального введения, тем самым высвобождая состав в желудочно-кишечную жидкость.

Согласно другому аспекту лекарственные дозированные формы могут включать в себя микрокапсулированные составы. Согласно некоторым вариантам осуществления в микрокапсулированном материале присутствуют один или несколько других совместимых материалов. Иллюстративные материалы включают в себя, без ограничения, модификаторы pH, ускорители эрозии, пеногасители, антиоксиданты,

ароматизаторы и материалы-носители, такие как связующие вещества, суспендирующие средства, разрыхляющие средства, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазывающие вещества, смачивающие средства и разбавители.

Материалы, пригодные для описанного в настоящем документе микрокапсулирования включают в себя материалы, совместимые с соединением 1, которые в достаточной степени изолируют соединение 1 от других несовместимых вспомогательных веществ. Материалы, совместимые с соединением 1, представляют собой материалы, которые задерживают высвобождение соединений соединения 1 *in vivo*. Иллюстративные материалы для микрокапсулирования, применимые для задержки высвобождения составов, включая в себя описанные в настоящем документе соединения, включают в себя, без ограничения, простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы (HPC), такие как Klucel® или Nisso HPC, низkozамещенные простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы (L-HPC), простые эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), такие как Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 и Benecel MP843, полимеры метилцеллюлозы, такие как Methocel®-A, ацетат гидроксипропилметилцеллюлозы стеарат Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) и Metolose®, этилцеллюлозы (EC) и их смеси, такие как E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, поливиниловый спирт (PVA), такой как Opadry AMB, гидроксипропилцеллюлозы, такие как Natrosol®, карбоксиметилцеллюлозы и соли карбоксиметилцеллюлоз (СМС), такие как Aqualon-СМС, сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, такие как Kollicoat IR®, моноглицериды (Myverol), триглицериды (KLX), полиэтиленгликоли, модифицированный пищевой крахмал, акриловые полимеры и смеси акриловых полимеров с эфирами целлюлозы, такие как Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D и Eudragit® NE 40D, фталат ацетата целлюлозы, sepifilm, такие как смеси HPMC и стеариновой кислоты, циклодекстрины и смеси этих материалов. Согласно другим вариантам осуществления пластификаторы, такие как полиэтиленгликоли, например, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 и PEG 800, стеариновая кислота, пропиленгликоль, олеиновая кислота и триацетин, включены в материал для микрокапсулирования. Согласно другим вариантам осуществления материал для микрокапсулирования, используемый для задержки высвобождения фармацевтических композиций, взят из USP или Национального рецептурного справочника (NF).

Согласно еще другим вариантам осуществления материал для микрокапсулирования представляет собой Klucel. Согласно другим вариантам осуществления материал для микрокапсулирования представляет собой метоцел. Микрокапсулированное соединение 1 может быть составлено несколькими способами, иллюстративные примеры которых включают в себя, например, процессы распылительной сушки, процессы вращающего диска с растворителем, процессы горячего расплава, способы охлаждения распылением, псевдооживленный слой, электростатическое осаждение, центробежную экструзию, вращательное разделение суспензии, полимеризацию на границе раздела жидкость-газ или твердое тело-газ, экструзию под давлением или распыление в ванне для экстракции растворителем. В дополнение к этому, можно также использовать несколько химических способов, например, комплексную коацервацию, испарение растворителя, несовместимость полимер-полимер, межфазную полимеризацию в жидких средах, полимеризацию *in situ*, сушку в жидкости и десольватацию в жидких средах. Кроме того, также могут быть использованы другие способы, такие как вальцевание, экструзия/сферонизация, коацервация или нанесение покрытия из наночастиц.

Согласно одному варианту осуществления частицы соединения 1 микрокапсулируют перед составлением одной из вышеуказанных форм. Согласно еще одному варианту осуществления некоторые или большинство частиц покрывают перед их дальнейшим составлением с использованием стандартных процедур нанесения покрытия, таких как описанные в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000). Согласно другим вариантам осуществления твердые лекарственные дозированные формы соединения 1 пластифицированы (покрыты) одним или несколькими слоями. В качестве иллюстрации пластификатор, как правило, представляет собой твердое вещество или жидкость с высокой температурой кипения. Подходящие пластификаторы могут быть добавлены в концентрации от около 0,01 до около 50% по массе (в массовом отношении) композиции покрытия. Пластификаторы включают в себя, без ограничения, диэтилфталат, сложные эфиры цитрата, полиэтиленгликоль, глицерин, ацетилованные глицериды, триацетин, полипропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триэтилцитрат, дибутилсебагинат, стеариновую кислоту, стеарол, стеарат и касторовое масло.

Согласно другим вариантам осуществления порошок, включающий в себя составы с соединением 1, может быть составлен так, чтобы включать в себя одно или несколько фармацевтических вспомогательных веществ и ароматизаторов. Такой порошок может быть приготовлен, например, путем смешивания состава и необязательных фармацевтических вспомогательных веществ с образованием объемной смешанной композиции. Дополнительные варианты осуществления также включают в себя суспендирующее средство и/или увлажняющее средство. Эта объемная смесь равномерно подразделяется на единичную дозировочную упаковку или многодозовую упаковку. Согласно еще другим вариантам осуществления шипучие порошки также получают в соответствии с настоящим раскрытием. Шипучие соли использова-

лись для диспергирования лекарственных средств в воде для перорального приема. Шипучие соли представляют собой гранулы или крупнодисперсные порошки, содержащие лекарственное средство в сухой смеси, как правило, состоящей из бикарбоната натрия, лимонной кислоты и/или винной кислоты. Когда соли описанных в настоящем документе композиций добавляют к воде, кислоты и основание реагируют с высвобождением газообразного диоксида углерода, вызывая тем самым "вспенивание". Примеры шипучих солей включают в себя, например, следующие ингредиенты: бикарбонат натрия или смесь бикарбоната натрия и карбоната натрия, лимонную кислоту и/или винную кислоту. Любая кислотнo-щелочная комбинация, которая приводит к высвобождению диоксида углерода, может использоваться вместо комбинации бикарбоната натрия и лимонной и винной кислот, если ингредиенты подходят для фармацевтического применения и приводят к рН около 6,0 или выше.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе твердые лекарственные дозированные формы могут быть составлены в виде пероральных лекарственных форм с отсроченным высвобождением с энтеросолюбильным покрытием, т.е. в виде пероральной лекарственной формы фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, в которой используется энтеросолюбильное покрытие для воздействия на высвобождение в тонком кишечнике желудочно-кишечного тракта. Дозированная лекарственная форма с энтеросолюбильным покрытием может представлять собой прессованную, формованную или экструдированную таблетку/форму (с покрытием или без покрытия), содержащую гранулы, порошок, пеллеты, шарики или частицы активного ингредиента и/или другие компоненты композиции, которые сами покрыты или не имеют покрытия. Пероральная лекарственная дозированная форма с энтеросолюбильным покрытием может также представлять собой капсулу (с покрытием или без покрытия), содержащую пеллеты, шарики или гранулы твердого носителя или композиции, которые сами покрыты или не имеют покрытия.

Используемый в настоящем документе термин "отсроченное высвобождение" относится к доставке, так что высвобождение может быть достигнуто в некотором обычно предсказуемом месте в кишечном тракте, более удаленном от того, которое было бы достигнуто, если бы не было изменений отсроченного высвобождения. Согласно некоторым вариантам осуществления способ отсрочки высвобождения представляет собой покрытие. Любые покрытия следует наносить с достаточной толщиной, чтобы все покрытие не растворялось в желудочно-кишечных жидкостях при рН ниже около 5, но растворялось при рН около 5 и выше. Ожидается, что любой анионный полимер, демонстрирующий профиль растворимости, зависящий от рН, может быть использован в качестве энтеросолюбильного покрытия в способах и композициях, описанных в настоящем документе, для достижения доставки в нижние отделы желудочно-кишечного тракта. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе полимеры представляют собой анионные карбоксильные полимеры. Согласно другим вариантам осуществления полимеры и их совместимые смеси, а также некоторые из их свойств включают в себя, но не ограничиваются: Шеллак, также называемый очищенным лаком, очищенный продукт, полученный из смолистого секрета насекомого. Это покрытие растворяется в средах с рН >7;

Акриловые полимеры.

Характеристики акриловых полимеров (прежде всего их растворимость в биологических жидкостях) могут варьироваться в зависимости от степени и типа замещения. Примеры подходящих акриловых полимеров включают в себя сополимеры метакриловой кислоты и сополимеры метакрилата аммония. Eudragit серий E, L, S, RL, RS и NE (Rohm Pharma) доступны в виде солибуилизированных в органическом растворителе, водной дисперсии или сухих порошков. Eudragit серии RL, NE и RS нерастворимы в желудочно-кишечном тракте, но проницаемы и используются в основном для нацеливания на толстую кишку. Eudragit серии E растворяется в желудке. Eudragit серий L, L-30D и S нерастворимы в желудке и растворяются в кишечнике; Производные целлюлозы. Примерами подходящих производных целлюлозы являются этилцеллюлоза и реакционные смеси неполных ацетатных эфиров целлюлозы с фталевым ангидридом. Производительность может варьироваться в зависимости от степени и типа замены. Фталат ацетата целлюлозы (CAP) растворяется при рН>6. Aquateric (FMC) представляет собой систему на водной основе, представляющую собой высушенный распылением псевдолатекс CAP с частицами <1 мкм. Другие компоненты Aquateric могут включать в себя плуроники, твин и ацетилированные моноглицериды. Другие подходящие производные целлюлозы включают в себя тримеллитат ацетата целлюлозы (Eastman); метилцеллюлозу (Pharmacoat, Methocel); фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP); сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCS) и сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (например, ACOAT (Shin Etsu)). Производительность может варьироваться в зависимости от степени и типа замены. Например, подходят сорта HPMCP, такие как HP-50, HP-55, HP-55S или HP-55F. Производительность может варьироваться в зависимости от степени и типа замены. Например, подходящие сорта сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы включают в себя, без ограничения, AS-LG (LF), который растворяется при рН 5, AS-MG (MF), который растворяется при рН 5,5, и AS-HG (HF), который растворяется при более высоком рН. Эти полимеры предлагаются в виде гранул или мелких порошков для водных дисперсий. Поливинилацетат фталат (PVAP). PVAP растворяется при рН >5, и он намного менее проницаем для водяного пара и желудочных жидкостей.

Согласно некоторым вариантам осуществления покрытие может содержать и, как правило, содер-

жит пластификатор и, возможно, другие вспомогательные вещества покрытия, такие как красители, тальк и/или стеарат магния. Подходящие пластификаторы включают в себя триэтилцитрат (Citroflex 2), триацетин (глицерилтриацетат), ацетилтриэтилцитрат (Citroflex A2), Carbowax 400 (полиэтиленгликоль 400), диэтилфталат, трибутилцитрат, ацетилованные моноглицериды, глицерин, сложные гликолевые эфиры жирных кислот, пропиленгликоль и дибутилфталат. В частности, анионные карбоксильные акриловые полимеры, как правило, содержат 10-25 мас.% пластификатора, особенно дибутилфталата, полиэтиленгликоля, триэтилцитрата и триацетина. Для нанесения покрытий используются обычные способы нанесения покрытия, такие как распыление или дражирование. Толщина покрытия должна быть достаточной для обеспечения того, чтобы пероральная лекарственная форма оставалась нетронутой до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое место местной доставки в кишечном тракте.

Красители, вещества, снижающие клейкость, поверхностно-активные вещества, пеногасители, смазывающие вещества (например, карнаубский воск или PEG) могут быть добавлены к покрытиям помимо пластификаторов для солюбилизации или диспергирования материала покрытия и для улучшения характеристик покрытия и продукта с покрытием.

Согласно другим вариантам осуществления описанные в настоящем документе составы, которые включают в себя соединение 1, доставляются с использованием лекарственной дозированной формы с пульсирующим высвобождением. Лекарственная дозированная форма с пульсирующим высвобождением способна обеспечивать один или несколько импульсов немедленного высвобождения в заранее определенные моменты времени после контролируемого времени задержки или в определенных местах. Могут использоваться другие типы систем с контролируемым высвобождением. Примеры таких систем доставки включают в себя, например, системы на основе полимеров, такие как полимолочная и полигликолевая кислоты, полиангидриды и поликапролактон; пористые матрицы, системы на неполимерной основе, которые представляют собой липиды, включая в себя стерины, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; системы высвобождения гидрогеля; силастиковые системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия, био-разлагаемые лекарственные дозированные формы, прессованные таблетки с использованием обычных связующих веществ и т.п. Смотрите, например, публикации Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, p. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., p. 751-753 (2002); патенты США № 4327725, 4624848, 4968509, 5461140, 5456923, 5516527, 5622721, 5686105, 5700410, 5977175, 6465014 и 6932983, каждый из которых специально включен посредством ссылки.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлены фармацевтические составы, которые содержат частицы соединения 1 и по меньшей мере одно диспергирующее средство или суспендирующее средство для перорального введения субъекту. Составы могут представлять собой порошок и/или гранулы для суспендирования, и при смешивании с водой получается практически однородная суспензия.

Следует принимать во внимание, что существует перекрытие между перечисленными выше добавками, используемыми в водных дисперсиях или суспензиях, описанных в настоящем документе, поскольку данная добавка часто по-разному классифицируется разными практикующими специалистами в настоящей области техники или обычно используется для любого из нескольких разных функций. Таким образом, перечисленные выше добавки следует рассматривать только как иллюстративные, а не ограничивающие типы добавок, которые могут быть включены в составы, описанные в настоящем документе. Количество таких добавок может быть легко определено специалистом в настоящей области техники в соответствии с конкретными желаемыми свойствами.

Способы.

Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения гиперурикемии или подагры, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанной в настоящем документе кристаллической формы соединения 1. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения гиперурикемии, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанной в настоящем документе кристаллической формы соединения 1. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения подагры, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанной в настоящем документе кристаллической формы соединения 1. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения гиперурикемии или подагры, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе кристаллического соединения 1, формы 3. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения гиперурикемии, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе кристаллического соединения 1, формы 3. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения подагры, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе кристаллического соединения 1, формы 3. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения гиперурикемии или подагры, предусматривающий введение нуждающемуся

в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе кристаллического соединения 1, формы 2. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения гиперурикемии, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе кристаллического соединения 1, формы 2. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения подагры, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе кристаллического соединения 1, формы 2. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения гиперурикемии или подагры, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе кристаллического соединения 1, формы 1. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения гиперурикемии, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе кристаллического соединения 1, формы 1. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения подагры, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе кристаллического соединения 1, формы 1.

Способы дозированного введения и схемы лечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 используется при приготовлении лекарственных средств для лечения заболеваний или состояний, для которых может быть полезно снижение содержания мочевой кислоты в сыворотке (sUA). Кроме того, способ лечения любого из описанных в настоящем документе заболеваний или состояний у нуждающегося в таком лечении индивидуума предусматривает введение фармацевтических композиций, содержащих кристаллическое соединение 1 или его фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах указанному индивиду.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие кристаллическое соединение 1, вводят для профилактического, терапевтического или поддерживающего лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, вводят в терапевтических целях. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие соединение 1, вводят в профилактических целях.

В терапевтических целях композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного купирования симптомов заболевания или состояния. Количество, эффективные для этого применения, будут зависеть от серьезности и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы и реакции на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача.

В профилактических целях композиции, содержащие описанные в настоящем документе соединения, вводят пациенту, который предрасположен к конкретному заболеванию, нарушению или состоянию или иным образом подвержен этому риску. Такое количество определяется как "профилактически эффективное количество или доза". В этом случае точные количества также зависят от состояния здоровья, массы пациента и т.п. При применении у пациента эффективные количества для этого применения будут зависеть от серьезности и течения заболевания, нарушения или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные средства, а также заключения лечащего врача.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят через день.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят один раз в день. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят два раза в день. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят три раза в день. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят четыре раза в день.

В случае, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача, введение соединений может осуществляться хронически, т.е. в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, для того, чтобы улучшать или иным образом контролировать или ограничивать симптомы заболевания или состояния пациента.

После улучшения состояния пациента, при необходимости, вводят поддерживающую дозу. Впоследствии дозировка или частота введения, или и то и другое могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное заболевание, нарушение или состояние. Однако пациентам может потребоваться прерывистое лечение на длительной основе при повторном появлении симптомов.

Количество данного средства, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание или состояние и его тяжесть, персональные качества (например, масса) нуждающегося в лечении субъекта или хозяина, но тем не менее может быть определено способом, признанным в настоящей области техники, в соответствии с конкретными обстоятельствами, окружающими случай, включая в себя, например, конкретное вво-

димое средство, путь введения, подвергаемое лечению состояние и подвергаемого лечению субъекта или хозяина. В целом, однако, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, как правило, находятся в диапазоне от около 0,02 до около 5000 мг в день, согласно некоторым вариантам осуществления от около 1 до около 1500 мг в день. Желаемая доза может быть удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

Описанная в настоящем документе фармацевтическая композиция может быть в виде единичных лекарственных форм, подходящих для однократного введения точных дозировок. В единичной лекарственной форме состав делится на однократные дозы, содержащие подходящие количества одного или нескольких соединений. Однократная доза может быть в форме упаковки, содержащей дискретные количества состава. Неограничивающими примерами являются упакованные таблетки или капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Композиции водной суспензии могут быть упакованы в одноразовые контейнеры, не допускающие повторного закрытия. В качестве альтернативы можно использовать повторно закрываемые контейнеры для многократного дозирования, и в этом случае, как правило, в композицию включают консервант. Только в качестве примера составы для парентеральной инъекции могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы, которая включает в себя, без ограничения, ампулы или многодозовые контейнеры с добавленным консервантом.

Суточные дозы, подходящие для описанных в настоящем документе соединений, составляют от около 0,01 до около 20 мг/кг. Согласно одному варианту осуществления суточные дозы составляют от около 0,1 до около 10 мг/кг. Указанная суточная доза для более крупных млекопитающих, включающих в себя людей, без ограничения, находится в диапазоне от около 0,5 до около 1000 мг, которую удобно вводить в виде разовой дозы или разделенных доз, включая в себя, без ограничения, до четырех раз в сутки или в форме пролонгированного действия. Подходящие единичные лекарственные формы для перорального введения включают в себя от около 1 до около 500 мг активного ингредиента. Согласно одному варианту осуществления однократная дозировка составляет около 1 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 20 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 400 мг или около 500 мг. Вышеуказанные диапазоны являются лишь предположительными, поскольку количество переменных в отношении индивидуальной схемы лечения велико, и значительные отклонения от этих рекомендуемых значений не являются редкостью. Такие дозировки могут быть изменены в зависимости от ряда переменных, не ограничиваясь активностью используемого соединения, подлежащим лечению заболеванием или состоянием, способом введения, потребностями отдельного субъекта, серьезностью подлежащего лечению заболевания или состояния и суждением практикующего специалиста.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических схем лечения могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, включая в себя, без ограничения, определение LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции) и ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, и его можно выразить как соотношение между LD₅₀ и ED₅₀. Данные, полученные из анализов клеточных культур и исследований на животных, могут быть использованы для определения диапазона доз для применения на человеке. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает в себя ED₅₀ с минимальной токсичностью. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения.

Комбинированные способы лечения.

Описанное в настоящем документе соединение 1 и его композиции также могут использоваться в комбинации с другими терапевтическими средствами, которые выбраны по их терапевтической ценности для состояния, которое необходимо лечить. В общем, в отношении композиций, описанных в настоящем документе и в вариантах осуществления, когда используется комбинированная терапия, не обязательно вводить другие средства в одной и той же фармацевтической композиции, и из-за различных физических и химических характеристик их можно вводить разными путями. Определение способа введения и целесообразности введения, где это возможно, в одной и той же фармацевтической композиции, хорошо известно лечащему врачу. Первоначальное введение может быть выполнено в соответствии с установленными протоколами, признанными в настоящей области техники, а затем, основываясь на наблюдаемых эффектах, дозировка, способы введения и время введения могут быть изменены лечащим врачом.

В некоторых случаях может быть целесообразным вводить описанное в настоящем документе кристаллическое соединение 1 в комбинации с другим терапевтическим средством. Только в качестве примера, если одним из побочных эффектов, испытываемых пациентом при приеме одного из указанных в настоящем документе соединений, такого как кристаллическое соединение 1, является тошнота, то может быть целесообразным введение средства против тошноты в сочетании с начальным терапевтическим средством. Или только в качестве примера терапевтическая эффективность одного из описанных в настоящем документе соединений может быть усилена введением адьюванта (т.е. адьювант сам по себе может характеризоваться минимальным терапевтическим эффектом, но в сочетании с другим терапевтическим средством общая терапевтическая польза для пациента увеличивается). Или только в качестве

примера польза, испытываемая пациентом, может быть увеличена путем введения одного из описанных в настоящем документе соединений с другим терапевтическим средством (которое также включает терапевтическую схему), которое также характеризуется терапевтическим эффектом. В любом случае, независимо от подвергаемого лечению заболевания, нарушения или состояния, общая польза, которую испытывает пациент, может просто складываться из двух терапевтических средств, или пациент может испытывать синергетическую пользу.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы, причем ингибитор ксантинооксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозитол. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы, причем ингибитор ксантинооксидазы представляет собой аллопуринол. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы, причем ингибитор ксантинооксидазы представляет собой оксипуринол. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы, причем ингибитор ксантинооксидазы представляет собой фебуксостат. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы, причем ингибитор ксантинооксидазы представляет собой топироксостат. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы, причем ингибитор ксантинооксидазы представляет собой оситол.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 и ингибитор ксантинооксидазы вводят в комбинации в одной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 и ингибитор ксантинооксидазы вводят в комбинации в отдельных лекарственных формах. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эмпаглифлозин/линаглиптин, эмпаглифлозин/метформин или дапаглифлозин/метформин. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин/линаглиптин. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой эмпаглифлозин/метформин. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором SGLT2, причем ингибитор SGLT2 представляет собой дапаглифлозин/метформин.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 и ингибитор SGLT2 вводят в комбинации в одной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 и ингибитор SGLT2 вводят в комбинации в отдельных лекарственных формах. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы и ингибитором SGLT2. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1 вводят в комбинации с ингибитором ксантинооксидазы и ингибитором SGLT2, причем ингибитор ксантинооксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозитол, а ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаглифзаглолозин, дапаглифзаглоин, линаглиптин, эмпаглифлозин/метформин или дапаглифлозин/метформин.

Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, ингибитор ксантинооксидазы и ингибитор SGLT2 вводят в комбинации в одной лекарственной форме. Согласно некоторым вариантам осуществления кристаллическое соединение 1, ингибитор ксантинооксидазы и ингибитор SGLT2 вводят в комбинации в отдельных лекарственных формах.

Конкретный выбор используемых соединений будет зависеть от диагноза лечащих врачей и их оценки состояния пациента и соответствующего протокола лечения. Соединения можно вводить одновременно (например, одновременно, по существу одновременно или в рамках одного и того же протокола лечения) или последовательно, в зависимости от природы заболевания, нарушения или состояния, состояния пациента и фактического выбора используемых соединений. Определение порядка введения и количества повторений введения каждого терапевтического средства во время протокола лечения хорошо известно врачу после оценки подвергаемого лечению заболевания и состояния пациента.

Терапевтически эффективные дозировки могут варьироваться, когда лекарственные средства используются в лечебных комбинациях. Способы экспериментального определения терапевтически эффективных дозировок лекарственных средств и других средств для применения в схемах комбинированного

лечения описаны в литературе. Например, применение метрономного дозирования, т.е. обеспечение более частых, более низких доз для минимизации токсических побочных эффектов, широко описано в литературе. Комбинированное лечение также включает в себя периодические процедуры, которые начинаются и прекращаются в разное время, чтобы помочь в клиническом ведении пациента.

Для описанных в настоящем документе комбинированных способов лечения дозировки совместно вводимых соединений, конечно, будут варьироваться в зависимости от типа применяемого совместно лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от подвергаемого лечению заболевания или состояния и так далее. Кроме того, при совместном введении с одним или несколькими биологически активными средствами представленное в настоящем документе соединение можно вводить либо одновременно с биологически активным средством(ами), либо последовательно. При последовательном введении лечащий врач определит подходящую последовательность введения белка в комбинации с биологически активным средством(ами).

В любом случае несколько терапевтических средств (одним из которых является описанное в настоящем документе кристаллическое соединение 1) можно вводить в любом порядке или даже одновременно. Если одновременно, несколько терапевтических средств могут быть предоставлены в единой унифицированной форме или в нескольких формах (только в качестве примера, либо в виде одной пилюли, либо в виде двух отдельных пилюль). Одно из терапевтических средств можно вводить в нескольких дозах, или оба могут вводиться в нескольких дозах. Если не одновременно, время между несколькими дозами может варьироваться от более нуля недель до менее чем четырех недель. Кроме того, комбинированные способы, композиции и составы не должны ограничиваться использованием только двух средств; также предусмотрено использование нескольких терапевтических комбинаций.

Схемы дозированного введения для лечения, предотвращения или улучшения состояния(й), от которого требуется облегчение, может быть изменена в соответствии с множеством факторов. Эти факторы включают в себя нарушение или состояние, которым страдает субъект, а также возраст, массу, пол, диету и медицинское состояние субъекта. Таким образом, фактически применяемая схема дозированного введения может широко варьироваться и, следовательно, может отклоняться от схем дозированного введения, изложенных в настоящем документе.

Фармацевтические средства, которые составляют раскрываемый в настоящем документе комбинированный способ лечения, могут представлять собой комбинированную лекарственную форму или отдельные лекарственные формы, предназначенные, по существу, для одновременного введения. Фармацевтические средства, составляющие комбинированный способ лечения, также можно вводить последовательно, при этом любое терапевтическое соединение вводится по схеме, требующей двухэтапного введения. Двухэтапная схема введения может требовать последовательного введения активных средств или раздельного введения отдельных активных средств. Период времени между стадиями множественного введения может составлять от нескольких минут до нескольких часов, в зависимости от свойств каждого фармацевтического средства, таких как эффективность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы и кинетический профиль фармацевтического средства. Циркадные колебания концентрации целевой молекулы также могут определять оптимальный интервал дозирования.

Кроме того, описанные в настоящем документе соединения также можно использовать в сочетании с процедурами, которые могут обеспечить дополнительную или синергетическую пользу пациенту. Только в качестве примера ожидается, что пациенты обнаружат терапевтический и/или профилактический эффект в описанных в настоящем документе способах, причем фармацевтическая композиция описанного в настоящем документе соединения и/или комбинации с другими терапевтическими средствами комбинируются с генетическим тестированием, чтобы определить, является ли этот человек носителем мутантного гена, который коррелирует с определенными заболеваниями или состояниями.

Описанные в настоящем документе соединения и комбинированные способы лечения можно вводить до, во время или после возникновения заболевания или состояния, и время введения композиции, содержащей соединение, может варьироваться. Таким образом, например, соединения можно использовать в качестве профилактических средств, и их можно непрерывно вводить субъектам со склонностью к развитию состояний или заболеваний, чтобы предотвратить возникновение заболевания или состояния. Первоначальное введение может осуществляться любым практичным путем, таким как, например, внутривенная инъекция, болюсная инъекция, инфузия в течение от около 5 мин до около 5 ч, таблетка, капсула, трансдермальный пластырь, буккальная доставка и т.п. или их комбинация. Соединение предпочтительно вводят, как только это практически осуществимо после обнаружения или подозрения на начало заболевания или состояния, и в течение периода времени, необходимого для лечения заболевания или состояния. Продолжительность лечения может варьироваться для каждого пациента, и продолжительность может быть определена с использованием определенных критериев.

Наборы/изделия.

Для использования в описанных в настоящем документе терапевтических способах применения в настоящем документе также описаны наборы и изделия. Такие наборы включают в себя носитель, упаковку или контейнер, который разделен на отсеки для приема одного или нескольких контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т.п. Подходящие контейнеры включают в себя, например, бутылки, флаконы,

шприцы и пробирки. Согласно одному варианту осуществления контейнеры изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Представленные в настоящем документе изделия содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для применения при упаковке фармацевтических продуктов включают в себя, например, патент США № 5323907. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают в себя, без ограничения, блистерные упаковки, флаконы, пробирки, пакеты, контейнеры, флаконы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе соединения или композиции представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или несколько единичных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Описанное в настоящем документе соединение или композиция упакованы отдельно или с другим соединением или другим ингредиентом или добавкой. Согласно некоторым вариантам осуществления упаковка содержит один или несколько контейнеров, заполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтических композиций. Согласно некоторым вариантам осуществления упаковка включает в себя металлическую или пластиковую фольгу, например блистерную упаковку. Согласно некоторым вариантам осуществления к упаковке или дозирующему устройству прилагаются инструкции по введению, такие как инструкции по введению соединений или композиций для лечения неопластического заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления к упаковке или дозатору прилагается уведомление, связанное с контейнером, по форме, предписанной государственным агентством, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление отражает одобрение агентством формы лекарственного средства для введения людям или животным. Согласно некоторым вариантам осуществления такое уведомление, например, представляет собой маркировку, утвержденную Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США для рецептурных лекарственных средств, или одобренный вкладыш продукта. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции включают в себя соединение, описанное в настоящем документе, приготовленное в совместимом фармацевтическом носителе, помещенное в соответствующий контейнер и помеченное для лечения указанного состояния.

Например, контейнер(ы) содержит кристаллическое соединение 1, необязательно в составе или в комбинации с другим средством, как раскрыто в настоящем документе. Такие наборы необязательно включают в себя идентифицирующее описание или этикетку или инструкции, относящиеся к их применению в описанных в настоящем документе способах.

Набор, как правило, содержит этикетки, на которых перечислено содержимое и/или инструкции по применению, и вкладыши в пакеты с инструкциями по применению. Также, как правило, включается набор инструкций.

Согласно одному варианту осуществления этикетка находится на контейнере или связана с ним. Согласно одному варианту осуществления этикетка находится на контейнере, когда буквы, числа или другие символы, образующие этикетку, прикреплены, отформованы или вытравлены на самом контейнере; этикетка связана с контейнером, когда она присутствует в емкости или носителе, который также удерживает контейнер, например, в виде вкладыша в упаковку. Согласно одному варианту осуществления этикетка используется для обозначения того, что содержимое должно использоваться для конкретного терапевтического применения. На этикетке также указаны инструкции по применению содержимого, например, в описанных в настоящем документе способах.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которое содержит одну или несколько стандартных дозированных форм, содержащих соединение, представленное в настоящем документе. Упаковка, например, содержит металлическую или пластиковую фольгу, например блистерную упаковку. Согласно одному варианту осуществления к упаковке или дозирующему устройству прилагаются инструкции по применению. Согласно одному варианту осуществления упаковка или дозатор также сопровождается уведомлением, связанным с контейнером, по форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, причем это уведомление отражает одобрение агентством формы лекарственного средства для введения людям или животным. Такое уведомление, например, является маркировкой, одобренной Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США для рецептурных лекарственных средств, или одобренным вкладышем продукта. Согласно одному варианту осуществления композиции, содержащиеся в настоящем документе соединения, составленные в совместимом фармацевтическом носителе, также получают, помещают в соответствующий контейнер и маркируют для лечения указанного состояния.

Примеры

Перечень сокращений.

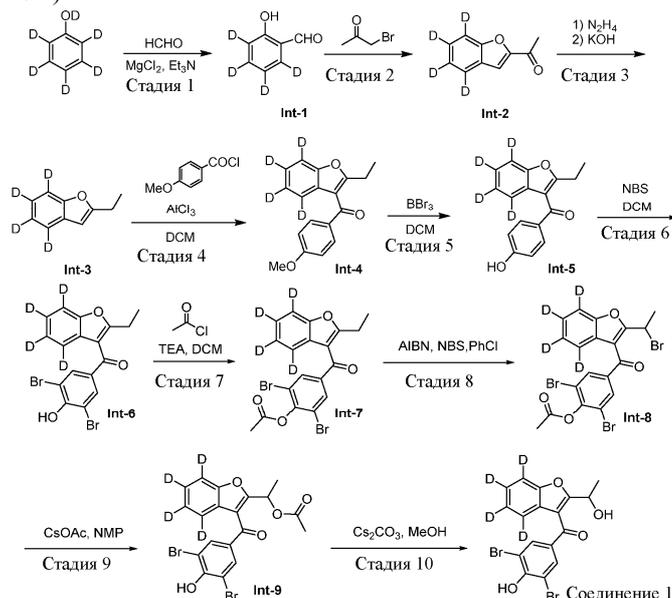
При использовании в описании настоящего изобретения следующие сокращения, если не указано иное, следует понимать как характеризующиеся следующими значениями:

ACN или MeCN	ацетонитрил
Bn	бензил
Boc или Boc	<i>tert</i> -бутилкарбамат
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -бутил
Cy	циклогексил
DCE	дихлорэтан (CICH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂)
DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-(<i>N,N</i> -диметиламино)пиридин
DMF	диметилформамид
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMSO	диметилсульфоксид
Экв.	эквивалент(ы)
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Me	метил
MeOH	метанол
МС	масс-спектрометрия
GC	газовая хроматография
ч	час(ы)
KF	Карл Фишер
мин.	минут
MsOH	метансульфоновая кислота
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ОФ ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой
r.t.	комнатная температура
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография
Об.	объемы

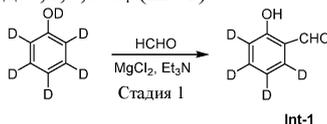
I. Химический синтез.

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором они были получены от коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в духовке стеклянную посуду. Выходы не оптимизировали. Время реакции приблизительное и не оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное.

Пример 1. Получение (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона (соединение 1)

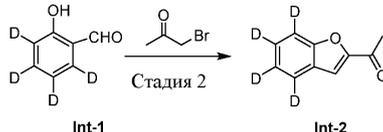


Стадия 1: 2-гидроксibenзальдегид-3,4,5,6- d_4 (Int-1)



Раствор фенч- d_6 -ола (1,0 экв.), хлорид магния (1,5 экв.) и триэтиламина (3,7 экв.) в ACN (10 об.) перемешивали при температуре 20°C в течение 0,5 ч. Добавляли формальдегид (8,0 экв.) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10% раствор HCl (10 об.). Смесь экстрагировали EtOAc (3×6 об.). Объединенные органические слои промывали рассолом (6 об.), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 2-гидроксibenзальдегид-3,4,5,6- d_4 (Int-1) в виде желтого масла.

Стадия 2: 1-(бензофуран-2-ил-4,5,6,7- d_4)этан-1-он (Int-2)



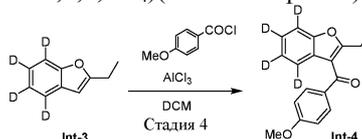
Раствор 2-гидроксibenзальдегида-3,4,5,6- d_4 (Int-1) (1,0 экв.), бромпропана (1,0 экв.) и карбоната калия (3,0 экв.) в ацетоне (14 об.) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт перекристаллизовывали (петролейный эфир/EtOAc 10:1) с получением 1-(бензофуран-2-ил-4,5,6,7- d_4)этан-1-она (Int-2) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 2-этилбензофуран-4,5,6,7- d_4 (Int-3)



Раствор 1-(бензофуран-2-ил-4,5,6,7- d_4)этан-1-она (Int-2) (1,0 экв.) в диэтиленгликоле (16 об.) нагревали до температуры 120°C. Добавляли $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,0 экв.) и воду (1 об.). Реакционную смесь нагревали при температуре 180°C в течение 10 мин, а затем охлаждали до температуры 120°C. Добавляли KOH (2,0 экв.) и реакционную смесь нагревали при температуре 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×20 об.). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 об.) и концентрировали с получением 2-этилбензофуран-4,5,6,7- d_4 (Int-3) в виде бесцветного масла.

Стадия 4: (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)(4-метоксифенил)метанон (Int-4)

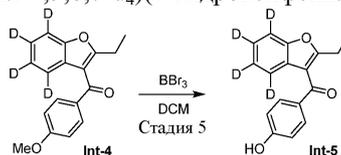


Раствор 2-этилбензофуран-4,5,6,7-d₄ (Int-3) (1,0 экв.) и 4-метоксибензоилхлорида (1,15 экв.) в DCM (30 об.) охлаждали до температуры 0°C и загружали AlCl₃ (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при температуре 0°C. К смеси по каплям добавляли D₂O (2 об.) при температуре 5°C и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли воду (8 об.). Органический слой отделяли, промывали рассолом (10 об.), сушили Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме при температуре 40°C с получением (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)(4-метоксифенил)метанона (Int-4) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,81-7,77 (дд, 2H), 7,12-7,08 (дд, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,86-2,78 (кв, 2H), 1,28-1,23 (т, 3H);

ЖХМС: 285 [M+H]⁺.

Стадия 5: (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)(4-гидроксифенил)метанон (Int-5)

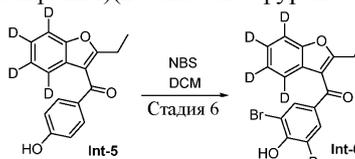


К раствору (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)(4-метоксифенил)метанона (Int-4) (1,0 экв.) в DCM (10 об.) при температуре 0°C добавляли BBr₃ (2,2 экв.) по каплям при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч. Добавляли ледяную воду (10 об.) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Органический слой отделяли, промывали рассолом (10 об.), сушили Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме при температуре 40°C с получением (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)(4-гидроксифенил)метанон (Int-5) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,47 (с, 1H), 7,71-7,68 (дд, 2H), 6,92-6,88 (дд, 2H), 2,84-2,78 (кв, 2H), 1,28-1,24 (т, 3H);

ЖХМС: 271 [M+H]⁺.

Стадия 6: (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанон (Int-6)

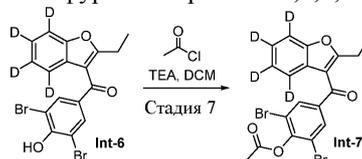


К раствору (2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)(4-гидроксифенил)метанона (Int-5) (1,0 экв.) в DCM (10 об.) при температуре 10°C добавляли NBS (1,7 экв.) по каплям при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до температуры 18°C и перемешивали в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли дополнительный NBS (0,14 экв.) при температуре 10°C и перемешивали в течение 16 ч при температуре 18°C. В реакционную смесь добавляли дополнительный NBS (0,05 экв.) при температуре 10°C и перемешивали в течение 3 ч при температуре 18°C. Добавляли воду (15 об.) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Органический слой отделяли, промывали рассолом (15 об.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме при температуре 40°C с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество суспендировали в EtOAc/н-гептане (1 об./10 об.) при температуре 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры 10°C и фильтровали с получением (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (Int-6) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,05 (с, 1H), 7,92 (с, 2H), 2,84-2,75 (кв, 2H), 1,27-1,20 (т, 3H);

ЖХМС: 429 [M+H]⁺.

Стадия 7: 2,6-дибром-4-(2-этилбензофуран-3-карбонил-4,5,6,7-d₄)фенилацетат (Int-7).

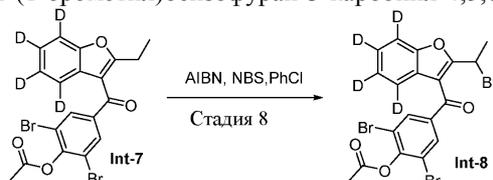


К раствору (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-этилбензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (Int-6) (1,0 экв.) и триэтиламина (2,5 экв.) в DCM (10 об.) при температуре 0°C по каплям добавляли ацetylхлорид (2,0 экв.) при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до температуры 15°C и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (10 об.). Органический слой отделяли, промывали рассолом (10 об.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме при температуре 40°C, получая неочищенное твердое вещество. Неочищенное твердое вещество обесцвечивали активированным углем (0,5 мас./мас.) в EtOAc (10 об.) при температуре 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры 30°C и фильтровали с добавлением кизельгура для удаления активированного угля. Фильтрат концентрировали под вакуумом при температуре 40°C. Остаток растворяли в i-PrOH (2 об.) и нагревали при температуре 60°C в течение 1 ч. Раствор охлаждали до температуры 45°C, загружали затравочные кристаллы (0,5% в массовом отношении) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали и твердое вещество сушили с получением 2,6-дибром-4-(2-этилбензофуран-3-

карбонил-4,5,6,7-d₄)фенилацетата (Int-7) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,08 (с, 2H), 2,81-2,74 (кв, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,27-1,22 (т, 3H);
ЖХМС: 471 [M+H]⁺.

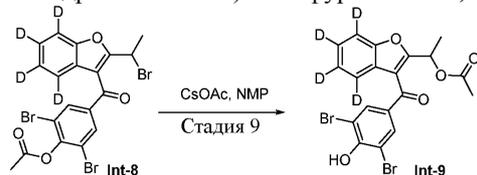
Стадия 8: 2,6-дибром-4-(2-(1-бромэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,6,7-d₄)фенилацетат (Int-8)



Смесь 2,6-дибром-4-(2-этилбензофуран-3-карбонил-4,5,6,7-d₄)фенилацетата (Int-7) (1,0 экв.), NBS (1,1 экв.) и AIBN (0,1 экв.) в хлорбензоле (10 об.) нагревали при температуре 55°C в течение 6 ч при перемешивании. Реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C, добавляли воду (10 об.) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали до 1,5-2 об. в вакууме. В раствор загружали гептан (5 об.) и концентрировали до 1,5-2 об. в вакууме. Это повторяли трижды. В раствор добавляли гептан (3 об.), охлаждали до температуры 5°C и перемешивали в течение 4 ч. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали гептаном (1 об.×2) и сушили с получением 2,6-дибром-4-(2-(1-бромэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,6,7-d₄)фенилацетата (Int-8) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,11 (с, 2H), 5,47-5,40 (кв, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,05-2,03 (д, 3H);
ЖХМС: 469 [M+H-NBr]⁺.

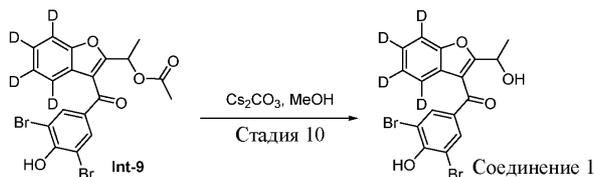
Стадия 9: 1-(3-(3,5-дибром-4-гидроксибензоил)бензофуран-2-ил-4,5,6,7-d₄)этилацетат (Int-9).



Смесь 2,6-дибром-4-(2-(1-бромэтил)бензофуран-3-карбонил-4,5,6,7-d₄)фенилацетата (Int-8) (1,0 экв.) и CsOAc (5,0 экв.) в N-метилпирролидине (8 об.) перемешивали при температуре 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. К фильтрату добавляли воду (15 об.) и EtOAc (10 об.). pH полученной смеси доводили до 2-3 с помощью 12н. HCl. Смесь перемешивали 1 ч, а затем выдерживали 0,5 ч. Органический раствор собирали, а водный раствор экстрагировали EtOAc (10 об.). Объединенный органический раствор промывали водой (3×10 об.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая 1-(3-(3,5-дибром-4-гидроксибензоил)бензофуран-2-ил-4,5,6,7-d₄)этилацетат (Int-9) в виде почти белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,93 (с, 2H), 5,88-5,87 (кв, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,63-1,61 (д, 3H);
ЖХМС: 427 [M+H-CH₃CO₂H]⁺.

Стадия 10: (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанон (соединение 1)



К смеси 1-(3-(3,5-дибром-4-гидроксибензоил)бензофуран-2-ил-4,5,6,7-d₄)этилацетата (Int-9) (1,0 экв.) в метаноле (10 об.) добавляли Cs₂CO₃ (3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 28°C в течение 12 ч. Добавляли воду (20 об.) и доводили pH полученной смеси до 2-3 с помощью 12н. HCl. Смесь перемешивали 1 час. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (2×2 об.). Раствор осадка на фильтре EtOAc (15 об.) и 1н. HCl (5 об.) перемешивали в течение 1 ч при температуре 25°C. Органический раствор собирали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали до 2-3 об. в вакууме. Раствор нагревали при температуре 50°C в течение 1 ч, загружали затравочными кристаллами (1% в массовом отношении) и нагревали при температуре 50°C в течение 2 ч. По каплям добавляли н-гептан (10 об.) и смесь нагревали при температуре 50°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до температуры 25°C и перемешивали в течение 12 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7-d₄)метанона (соединение 1) в виде не совсем белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,11 (уш.с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,60 (уш.с, 1H), 4,88-4,83 (кв, 1H), 1,49-1,48 (д, 3H);

ЖХМС: 427 [M+H-N₂O]⁺.

II. Характеристика полиморфов.

Пример 2. Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD).

Исследования рентгеновской порошковой дифрактометрии проводили с использованием Bruker D8 Advance со следующими параметрами прибора:

сканирование: от 3 до 40° (2 θ);
инкремент: 0,02° (2 θ);
скорость сканирования: 0,3 с/шаг;
напряжение: 40 кВ;
ток: 40 мА;
вращение: Вкл.;

держатель образца: держатель образца с нулевым фоном.

Анализ XRPD формы 3 соединения 1 (фиг. 1) показал, что форма 3 является кристаллической с характеристическими пиками при 6,8° 2-тета, 13,6° 2-тета, 14,6° 2-тета, 21,2° 2-тета, 24,2° 2-тета, 24,7° 2-тета, 26,7° 2-тета и 27,5° 2-тета.

Анализ XRPD формы 2 соединения 1 (фиг. 4) показал, что форма 2 является кристаллической с характеристическими пиками при 8,3° 2-Тета, 10,7° 2-Тета, 16,6° 2-тета, 19,7° 2-тета, 23,7° 2-тета, 25,0° 2-тета, 25,6° 2-тета и 27,1° 2-тета.

Анализ XRPD формы 1 соединения 1 (фиг. 7) показал, что форма 1 является кристаллической с характеристическими пиками при 5,6° 2-тета, 11,5° 2-тета, 13,8° 2-тета, 14,3° 2-тета, 17,0° 2-тета, 18,9° 2-тета, 27,9° 2-тета и 31,4° 2-тета.

Пример 3. Микроскопия в поляризованном свете (PLM).

Исследования с помощью световой микроскопии проводили с использованием Nikon Eclipse LV100N POL. Твердое вещество помещали на предметное стекло и диспергировали в кедровом масле, затем наблюдали с подходящим увеличением.

Анализ PLM формы 3 соединения 1 показал кристаллы неправильной формы размером до 50 мкм.

Анализ PLM формы 2 соединения 1 показал частицы неправильной формы размером до 100 мкм.

Анализ PLM формы 1 соединения 1 показал игольчатые кристаллы размером до 50 мкм.

Пример 4. Термогравиметрический анализ.

Термогравиметрический анализ твердого вещества выполняли с использованием TA Discovery TGA 55 или его эквивалента. Образец помещали в открытую алюминиевую чашу, количество взвешивалось автоматически. Образец нагревали со скоростью 10°С/мин до конечной температуры.

TGA формы 3 соединения 1 (фиг. 2) не показал потери массы перед разложением с началом при температуре около 147°С.

TGA формы 2 соединения 1 (фиг. 5) не показал потери массы перед разложением с началом при температуре около 139°С.

TGA формы 1 соединения 1 (фиг. 8) показал потерю массы около 4% до температуры 100°С, что соответствует моногидрату.

Пример 5. Дифференциальная сканирующая калориметрия (PSC).

Исследования DSC проводили с использованием TA Discovery DSC 250.

Образец взвешивали в алюминиевой чашке с точечным отверстием и записывали точное количество. Образец нагревали со скоростью нагрева 10°С/мин при продувке азотом 50 мл/мин от температуры 25°С до конечной температуры.

Анализ DSC формы 3 соединения 1 (фиг. 3) показал резкий эндотермический эффект плавления с началом при температуре 147°С (81 Дж/г).

Анализ DSC формы 2 соединения 1 (фиг. 6) показал резкий эндотермический эффект плавления с началом при температуре 139°С (77 Дж/г).

Анализ DSC формы 1 соединения 1 (фиг. 9) показал широкий эндотермический эффект с началом при температуре 80°С (74 Дж/г).

Пример 6. Динамическая сорбция паров (PVS).

Исследования DVS проводили с использованием DVS Intrinsic (SMS, UK) или IGASORP (Hiden, UK). От 10 до 50 мг соединения переносили в DVS и регистрировали изменение массы в зависимости от влажности воздуха при температуре 25°С с использованием следующих параметров:

сушка при температуре 40°С до $dm/dt < \pm 0,002\%$ /мин;
мин. время: 30 мин., макс. время: 120 мин. (для IGASORP);
равновесие: 60 мин;
цикл: 0, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 0.

Характеристика образца после эксперимента DVS с помощью XRPD.

Анализ DVS формы 3 соединения 1 (фиг. 10) показал поглощение влаги 0,04% при относительной влажности 0-90%. Пост-GVS анализ с помощью XRPD не показал изменений. Материал негигроскопичен.

Анализ DVS формы 2 соединения 1 (фиг. 11) показал поглощение влаги 0,08% при относительной влажности 0-90%. Пост-GVS анализ с помощью XRPD не показал изменений. Материал негигроскопичен.

Анализ DVS формы 1 соединения 1 (фиг. 12) показал, что дегидратированная форма превращается в гидратированную форму при относительной влажности >20%.

III. Скрининг полиморфов.

Соединение 1, форму 1, использовали для скрининга полиморфов в примерах 7, 8 и 9.

Пример 7. Исследование бинарных растворителей.

Исследование бинарных растворителей проводили с использованием комбинации 13 растворителей (ацетон, ацетонитрил, 2-бутанон, этанол, этилацетат, гептан, изопропанол, изопрпилацетат, метанол, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE), тетрагидрофуран (THF), толуол и вода) с использованием медленного испарения. 91 флакон, каждый содержащий соединение 1, форму 1 (40-80 мг), заполняли 3 мл растворителя. 2 мл раствора/суспензии соединения 1 фильтровали в центрифужную пробирку (оставшийся 1 мл суспензий соединения 1 использовали в примере 8). 100 мкл каждого фильтрата распределяли в 96-луночные планшеты. Планшет покрывали герметизирующей пленкой с отверстиями для штифтов и давали возможность медленно испаряться в вытяжном шкафу в условиях окружающей среды. 21 твердый образец исследовали способом XRPD. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Образец	Растворитель 1	Растворитель 2	Результат XRPD
S-1	Метанол	Метанол	Форма 1
S-2	Метанол	Метанол	Форма 1
S-3	Метанол	Спирт этиловый	Форма 1
S-4	Метанол	Изопропанол	Форма 1
S-5	Метанол	Гептан	Форма 1
S-6	Метанол	Ацетон	Форма 1
S-7	Метанол	Вода	Форма 1
S-8	Метанол	Ацетат этила	Форма 1
S-9	Метанол	Изопрпилацетат	Форма 1
S-10	Спирт этиловый	Изопропанол	Форма 1
S-11	Изопропанол	Изопропанол	Форма 1
S-12	Изопропанол	Гептан	Форма 1
S-13	Гептан	THF	Форма 1
S-14	2-бутанон	Ацетон	Форма 1
S-15	2-бутанон	Ацетат этила	Форма 1
S-16	Ацетонитрил	Ацетонитрил	Форма 1
S-17	Ацетонитрил	MTBE	Форма 1
S-18	MTBE	MTBE	Форма 1
S-19	MTBE	Толуол	Форма 1
S-20	Ацетат этила	Ацетат этила	Форма 1
S-21	Ацетат этила	Изопрпилацетат	Форма 1

Пример 8: Исследование суспензии.

Оставшиеся суспензии соединения 1 из примера 7 перемешивали в течение четырех дней. Твердое вещество собирали фильтрацией и анализировали с помощью XRPD. Кроме того, суспензии формы 1 соединения 1 (50 мг) в 1,5 мл растворителя нагревали при температуре 50°C в течение определенного времени. Твердое вещество собирали фильтрацией и анализировали с помощью XRPD. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Растворитель	Температура	Время	XRPD
Гептан	комнатная	4 дня	Форма 1
Толуол	комнатная	4 дня	Форма 1
H ₂ O	комнатная	4 дня	Форма 1
Гептан	50°C	7 дня	Форма 2
H ₂ O	50°C	7 дня	Форма 1

Пример 9. Исследование осаждения антирастворителя.

Соединение 1, форму 1, (около 50 мг) взвешивали в пробирках для образцов и добавляли различные растворители для растворения твердого вещества. Постепенно добавляли гептан для получения суспен-

зии, и суспензию перемешивали при комнатной температуре или температуре 50°C в течение определенного времени. Любые твердые вещества собирали фильтрацией и анализировали с помощью XRPD. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Растворитель	Объем растворителя (мкл)	Объем антирастворителя (мкл)	Температура	Время	Результат
Метилацетат	200	100	комнатная	1 ч	Форма 1
Этилацетат	300	100	комнатная	1 ч	Форма 1
IPA	300	100	комнатная	1 ч	Форма 1
2-бутанон	500	100	комнатная	1 ч	Форма 1
Изопропилацетат	400	1300	комнатная	1 ч	Форма 1
Метилацетат	200	3000	50°C	В течение ночи	Форма 1
Этилацетат	300	3000	50°C	В течение ночи	Форма 2
IPA	300	3000	50°C	В течение ночи	Форма 1
2-бутанон	500	3000	50°C	В течение ночи	Форма 1
Изопропилацетат	400	3000	50°C	В течение ночи	Форма 1
Толуол	3000	5000	50°C	6 ч	Форма 3

Пример 10. Исследование взаимного превращения.

Одинаковое количество соединения 1, формы 2, и соединения 1, формы 3, добавляли к смесям EtOAc/гептан и перемешивали при комнатной температуре (к.т.) или температуре 50°C в течение определенного времени. Твердое вещество собирали фильтрацией и анализировали с помощью XRPD. Результаты взаимного превращения показали, что форма 3 была более стабильной формой при высокой температуре и комнатной температуре. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Форма 2 (мг)	Форма 3 (мг)	Объем антирастворителя (мкл)	Температура	Время	Результат
12	12	EtOAc–гептан (1:9), 30 об.	50	В течение ночи	Форма 3
21	21	EtOAc–гептан (2:8), 20 об.	к.т.	2 d	Форма 3

IV. Биологические данные.

Пример 11. Исследования взаимодействия соединения 1 и бензбромарона *in vitro* транспортером захвата URAT1 человека.

Эксперименты по захвату проводили с использованием клеток MDCKII, стабильно экспрессирующих транспортер захвата URAT1 человека. Клетки культивировали при температуре 37±1°C в атмосфере 95:5 воздух:CO₂ и высевали на стандартные 96-луночные планшеты для тканевых культур в количестве клеток, указанном в табл. 5.

Таблица 5

Транспортер	Контр. клеточная линия	Число клеток/ лунка	Культуральная среда	Инкубация до анализа	Буфер
URAT1 человека	Mock-трансфици. MDCKII	1×10 ⁵	DMEM 4,5 г/л глюкоза	24 ч	HBSS без Cl ⁻ (pH 7,4)

DMEM: среда Игла, модифицированная Дульбекко;

HBSS: сбалансированный солевой раствор Хэнкса.

Перед экспериментом среду удаляли и клетки дважды промывали 100 мкл HBSS без Cl⁻. Эксперименты по захвату проводили при температуре 37±1°C в 50 мкл HBSS без Cl⁻, pH 7,4, содержащего субстрат зонда (20 мкМ мочевиной кислоты) и исследуемый продукт (ТА) или растворитель. Концентрация органического растворителя была одинаковой во всех лунках и не превышала 1% (в объемном отношении). Группы лечения представлены в табл. 6.

Таблица 6

Группы лечения в формате 96-луночного планшета	Кол-во лунок
ТА в буфере для анализа (0,01, 0,04, 0,12, 0,37, 1,11, 3,33 и 10,0 мкМ) в трансфицированных клетках	3 на концентрацию ТА
Та в буфере для анализа (0,01, 0,04, 0,12, 0,37, 1,11, 3,33 и 10,0 мкМ) в контрольных клетках	3 на концентрацию ТА
Контроль 1% ДМСО в трансфицированных клетках	3
Контроль 1% ДМСО в трансфицированных клетках	3
Контрольный ингибитор в буфере для анализа с 1% ДМСО в трансфицированных клетках	3
Контрольный ингибитор в буфере для анализа с 1% ДМСО в контрольных клетках	3

После эксперимента клетки дважды промывали 100 мкл ледяной HBSS без Ca^{2+} и лизировали 50 мкл 0,1 М NaOH. Транспорт субстрата зонда с радиоактивной меткой определяли путем измерения аликвоты (35 мкл) из каждой лунки для жидкостного сцинтилляционного счета.

Результаты: оба исследуемых изделия (соединение 1 и бензбромарон) были растворимы в буфере HBSS при всех исследуемых концентрациях; самая высокая испытанная концентрация составляет 10 мкМ. Соединение 1 ингибировало опосредованное URAT1 накопление мочевой кислоты на 100% при концентрации 10 мкМ с $IC_{50}=0,067$ мкМ. Бензбромарон ингибировал опосредованное URAT1 накопление мочевой кислоты на 98% при концентрации 10 мкМ с $IC_{50} = 0,196$ мкМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона, причем кристаллическая форма (3,5-дибром-4-гидроксифенил)(2-(1-гидроксиэтил)бензофуран-3-ил-4,5,6,7- d_4)метанона представляет собой форму 3, характеризующуюся по меньшей мере одним из следующих свойств:

(a) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD), показанная на фиг. 1;

(b) рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) с характеристическими пиками при $6,8^\circ$ 2-тета, $13,6^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $21,2^\circ$ 2-тета, $24,2^\circ$ 2-тета, $24,7^\circ$ 2-тета, $26,7^\circ$ 2-тета и $27,5^\circ$ 2-тета;

(c) термогравиметрический анализ (TGA), который представлен на фиг. 2;

(d) термограмма DSC, которая представлена на фиг. 3;

(e) термограмма DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около $147^\circ C$;

(f) негигроскопичность или

(g) их комбинации.

2. Кристаллическая форма по п.1, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD), показанной на фиг. 1.

3. Кристаллическая форма по п.1, причем кристаллическая форма характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD) с характеристическими пиками при $6,8^\circ$ 2-тета, $13,6^\circ$ 2-тета, $14,6^\circ$ 2-тета, $21,2^\circ$ 2-тета, $24,2^\circ$ 2-тета, $24,7^\circ$ 2-тета, $26,7^\circ$ 2-тета и $27,5^\circ$ 2-тета.

4. Кристаллическая форма по п.1, причем кристаллическая форма характеризуется термогравиметрическим анализом (TGA), представленным на фиг. 2.

5. Кристаллическая форма по п.1, причем кристаллическая форма характеризуется термограммой DSC, представленной на фиг. 3.

6. Кристаллическая форма по п.1, причем кристаллическая форма характеризуется термограммой DSC с эндотермией, начинающейся при температуре около $147^\circ C$.

7. Кристаллическая форма по п.1, причем кристаллическая форма негигроскопична.

8. Кристаллическая форма по п.2, причем кристаллическая форма характеризуется свойствами (a), (b), (c), (d), (e) и (f).

9. Кристаллическая форма по любому из пп.1-8, причем кристаллическая форма получена из толуола, толуола/гептана или этилацетата/гептана.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп.1-9 и по меньшей мере один неактивный ингредиент, выбранный из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

11. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-9 для лечения гиперурикемии или подагры у нуждающегося в этом индивидуума.

12. Применение по п.11, дополнительно предусматривающее применение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства.

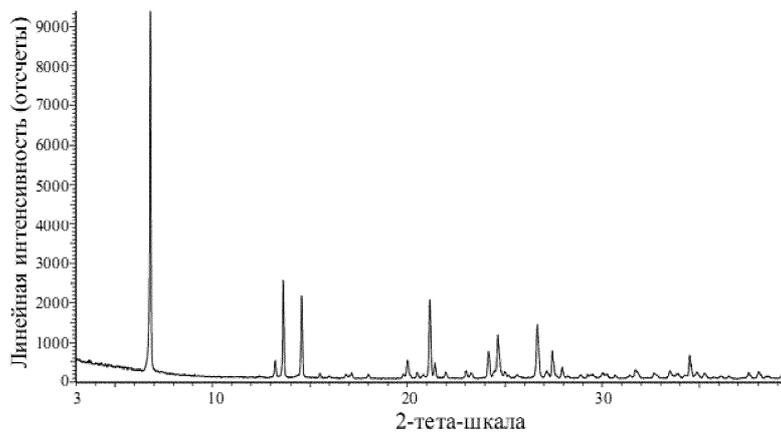
13. Применение по п.12, дополнительно предусматривающее применение ингибитора ксантиноксидазы.

14. Применение по п.13, при котором ингибитор ксантиноксидазы представляет собой аллопуринол, оксипуринол, фебуксостат, топироксостат или инозит.

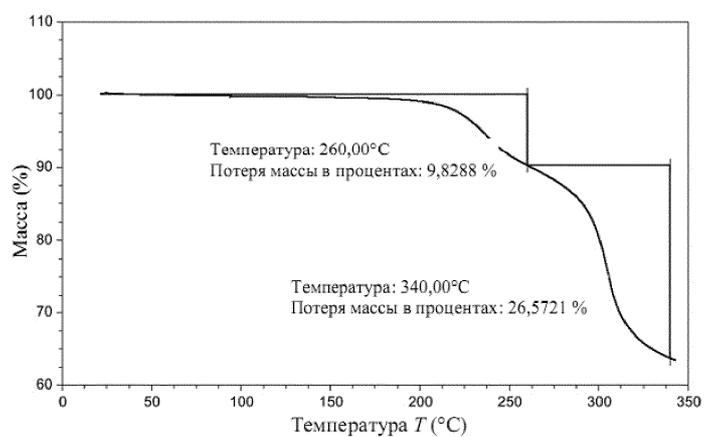
15. Применение по любому из пп.11-14, дополнительно предусматривающее применение ингибитора SGLT2.

16. Применение по п.15, при котором ингибитор SGLT2 представляет собой канаглифлозин, дапаг-

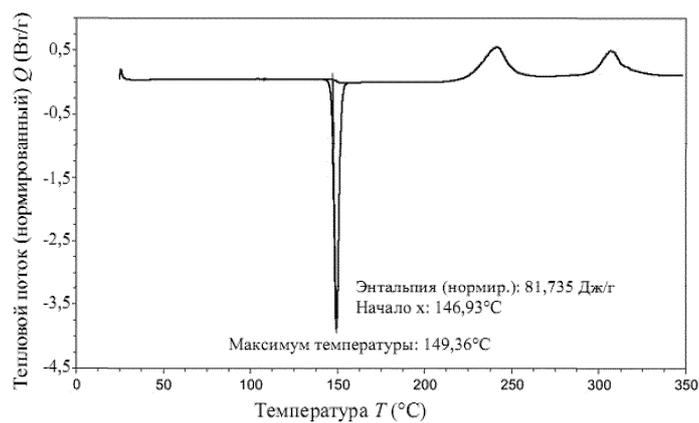
лифлозин, эмпаглифлозин, эмпаглифлозин/линаглиптин, эмпаглифлозин/метформин или дапаглифлозин/метформин.



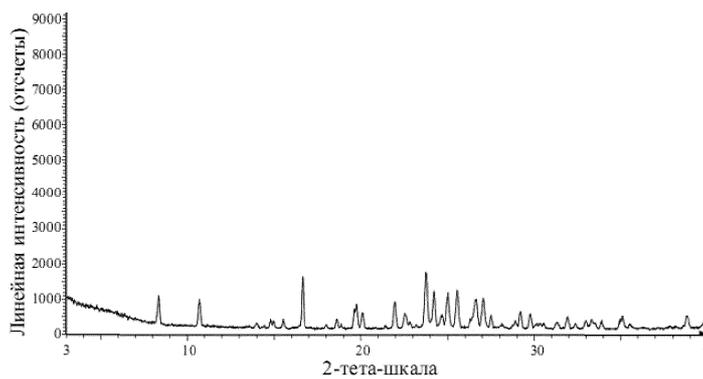
Фиг. 1



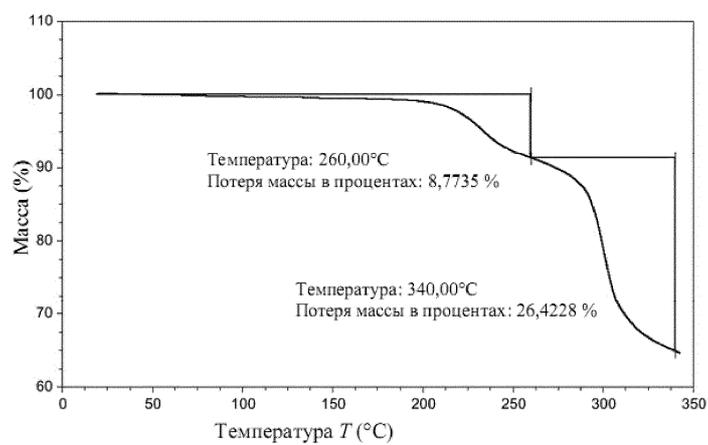
Фиг. 2



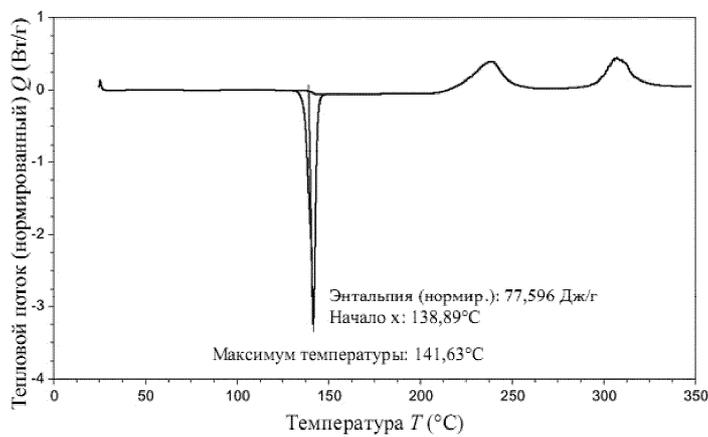
Фиг. 3



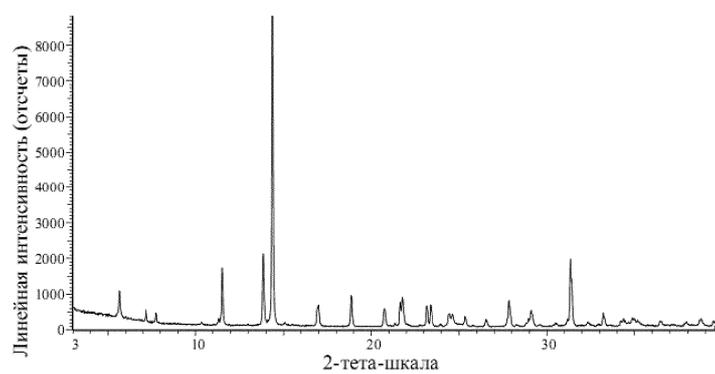
Фиг. 4



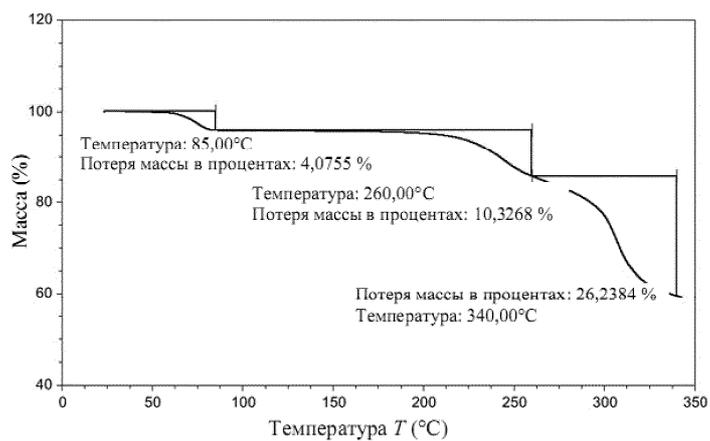
Фиг. 5



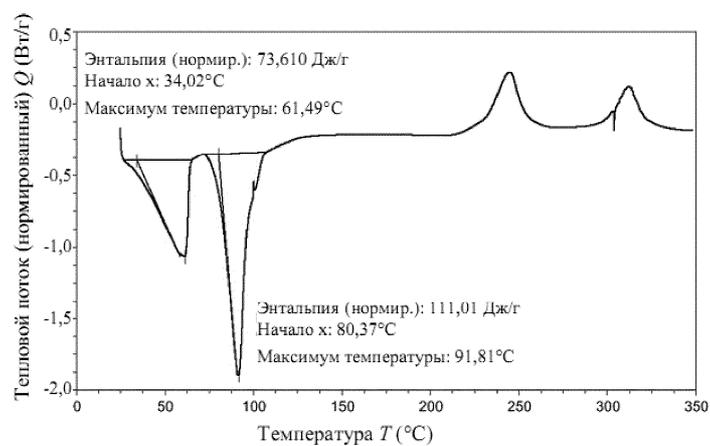
Фиг. 6



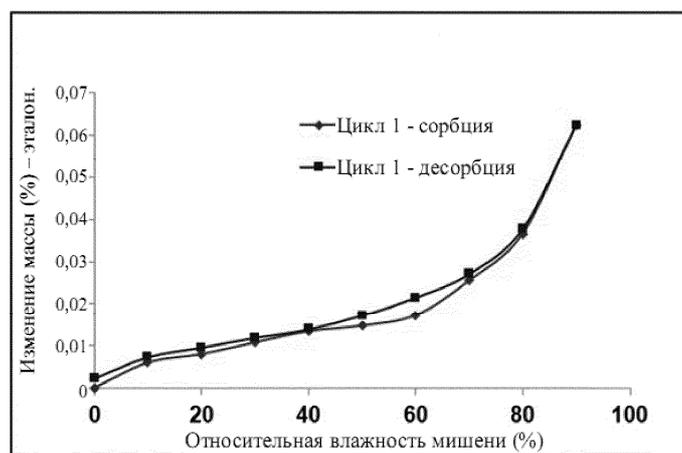
Фиг. 7



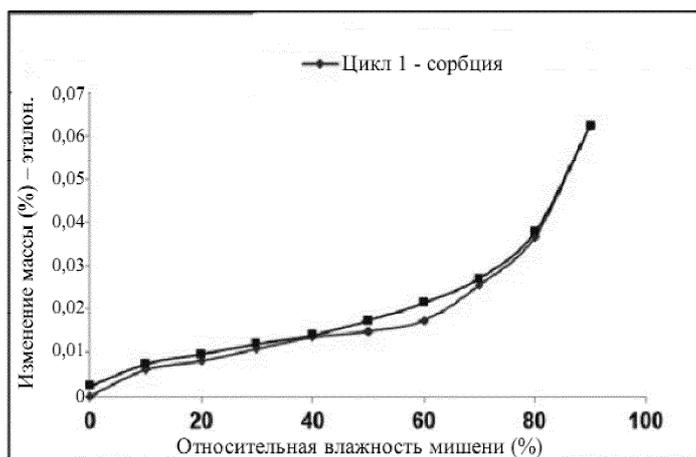
Фиг. 8



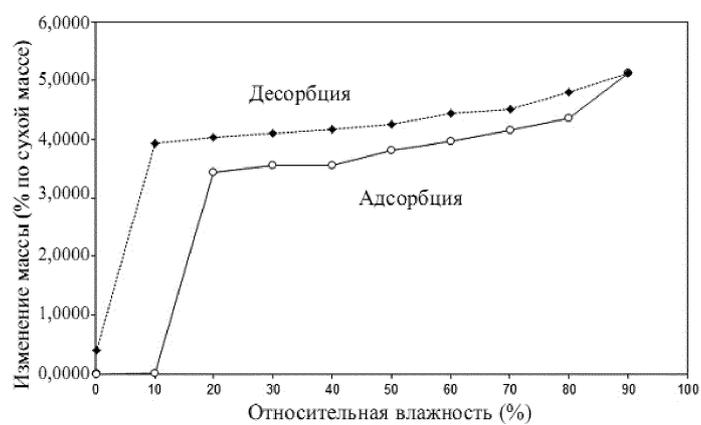
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12

