

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045045**

(13) **B1**

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

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.26
- (21) Номер заявки
202292633
- (22) Дата подачи заявки
2021.03.15
- (51) Int. Cl. **C07D 277/56** (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)

(54) **СОКРИСТАЛЛЫ (1R,3S)-3-(5-ЦИАНО-4-ФЕНИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-2-ИЛКАРБАМОИЛ)ЦИКЛОПЕНТАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

- (31) **20382194.7** (56) **WO-A1-2018162505**
- (32) **2020.03.16**
- (33) **EP**
- (43) **2022.11.07**
- (86) **PCT/EP2021/056506**
- (87) **WO 2021/185748 2021.09.23**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПАЛОБИОФАРМА, С.Л. (ES)
- (72) Изобретатель:
**Паломино Лариа Хулио Кастро,
Камачо Гомес Хуан (ES)**
- (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

-
- (57) Изобретение относится к сокристаллам (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты, способу получения указанных сокристаллов, комбинарованным продуктам и фармацевтическим композициям, содержащим указанные сокристаллы, и их применению в медицине, в частности для лечения или предупреждения заболеваний, для которых известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A₁.

045045

B1

045045
B1

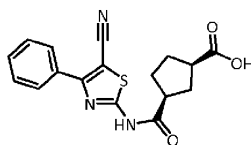
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым сокристаллам (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты, которая является антагонистом аденозинового рецептора A₁. Указанные сокристаллы применимы для лечения или предупреждения заболеваний, для которых известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A₁.

Уровень техники

Антагонисты аденозинового рецептора A₁ применимы для лечения или предупреждения различных заболеваний, включая гипертензию, сердечную недостаточность, ишемию, суправентрикулярную аритмию, острую почечную недостаточность, реперфузионное поражение миокарда, астму, аллергические реакции, включая ринит и крапивницу, склеродерму и аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз. (Hoche, B, Adenosine A₁ receptor antagonists in clinical research and development, *Kidney International* (2010) 78, 438-445; Haskó, G et al, Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases, *Nature Reviews*, volume 7, September 2008, 759).

В частности, в заявке на патент WO 2009/044250 A1 раскрыты производные 5-циано-1,3-тиазола, которые являются активными антагонистами аденозинового рецептора A₁ и которые применимы для лечения указанных выше заболеваний. В указанной заявке на патент раскрыта 3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновая, в частности (1R,3S) стереоизомер, структура которого приведена ниже:



Сокристаллы производных 5-циано-1,3-тиазола не указаны ни в цитированном документе, ни в других документах, известных заявителю.

Хотя показано, что (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновая кислота обладает подходящей фармакологической активностью, представляется, что есть возможность улучшения физических и/или фармакологических характеристик указанного соединения, в частности, его гигроскопичности и его биодоступности. Улучшение указанных характеристик должно способствовать дополнительному фармацевтическому развитию с получением лекарственного средства.

Поэтому в данной области техники необходима разработка способа улучшения гигроскопичности и/или биодоступности (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты.

Поэтому весьма желательна разработка растворимых и стабильных фармацевтически приемлемых форм указанной (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты с улучшенной гигроскопичностью и/или биодоступностью. Настоящее изобретение направлено на решение таких задач.

Сокристаллы отличаются от солей, поскольку, в отличие от солей, компоненты, которые сосуществуют в совместной кристаллической решетке с определенной стехиометрией, взаимодействуют неионно. Обычно считается, что, если активный фармацевтический ингредиент (API) и образующее с ним сокристалл соединение (коформер) обладают ΔpK_a ($\Delta pK_a = pK_a$ (сопряженной кислоты для основания) - pK_a (кислоты)) < 1, происходит менее, чем существенный перенос протона. Если выполняется этот критерий, API-коформер следует классифицировать, как сокристалл. (Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals Guidance for Industry, February 2018, <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>).

При образовании сокристалла могут измениться некоторые характеристики, в частности, такие как температура плавления, считающаяся одной из первых принимающихся во внимание физико-химических характеристик, стабильность при хранении, растворимость, скорость растворения, гигроскопичность и биодоступность. (Izutsu, K et al., Characterization and Quality Control of Pharmaceutical Cocrystals, *Chem. Pharm. Bull.* 64, 1421-1430 (2016)).

Вследствие доступности большого количества фармацевтически приемлемых коформеров и отсутствия корреляции между природой фармацевтически приемлемого коформера и конечными характеристиками соответствующего сокристалла, поиск подходящих сокристаллов является трудной задачей и его результаты априори непредсказуемы.

Необходимо получить сокристаллы, которые улучшают физико-химические и фармацевтические характеристики (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты, в частности сокристаллы, которые улучшают гигроскопичность без неблагоприятного влияния на другие важные параметры, такие как кристалличность или биодоступность активного соединения. В частности, необходимо уменьшить гигроскопичность (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты при обычных условиях хранения лекарственного средства (<75% RH) и одновременно обеспечить хорошие уровни их стабильности и растворимости и обеспечить улучшение производства, использования, хранения и фармацевтических характеристик указанной кислоты.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к сокристаллам (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты.

После попытки получения сокристаллов (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты с большим количеством потенциальных кристаллообразующих соединений авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что гентизиновая кислота, мочевины и никотинамид обладают особенно хорошими характеристиками гигроскопичности и биодоступности и более высокими температурами плавления по сравнению с соединением в форме свободной кислоты. Улучшение указанных выше характеристик означает улучшение производства, использования и хранения указанного соединения, а также фармацевтических характеристик указанного продукта. В частности, для сокристаллов, являющихся объектом настоящего изобретения, установлено значительное улучшение пероральной биодоступности, что обеспечивает введение значительно меньших доз соединения для достижения желательных терапевтических уровней.

В связи с объектом настоящего изобретения в известном уровне техники не имеется раскрытия, относящегося к получению и применению какого-либо сокристалла соединения, относящегося к семейству соединений, раскрытых в заявке на патент WO 2009/044250 A1, намного меньше сокристаллов (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и еще меньше сокристаллов с гентизиновой кислотой, мочевиной и никотинамидом.

Таким образом, первым объектом настоящего изобретения являются сокристаллы (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты с образующим сокристалл соединением, выбранным из группы, состоящей из следующих: гентизиновая кислота, мочевины и никотинамид.

Вторым объектом настоящего изобретения является способ получения сокристалла, определенного в первом объекте, включающий:

а) введение во взаимодействие (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и образующего сокристалл соединения, выбранного из группы, состоящей из следующих: гентизиновая кислота, мочевины и никотинамид, в присутствии жидкости и

б) выделение полученного сокристалла.

Третьим объектом настоящего изобретения является комбинированный продукт, содержащий сокристалл, соответствующий первому объекту, и одно или большее количество терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из следующих: ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента (ингибиторы АСЕ), антагонисты ангиотензинового рецептора, статины, бета-блокаторы, антагонисты кальция и диуретики.

Четвертым объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая сокристалл, соответствующий первому объекту, или комбинированный продукт, соответствующий третьему объекту, и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

Пятым объектом настоящего изобретения является сокристалл, соответствующий первому объекту, комбинированный продукт, соответствующий третьему объекту, или фармацевтическая композиция, соответствующая четвертому объекту, для применения в качестве лекарственного средства.

Шестым объектом настоящего изобретения является сокристалл, соответствующий первому объекту, комбинированный продукт, соответствующий третьему объекту, или фармацевтическая композиция, соответствующая четвертому объекту, для применения для лечения и/или предупреждения заболевания, для которого известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A₁.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведен спектр ¹H NMR (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты.

На фиг. 2 приведена рентгенограмма XRPD (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты.

На фиг. 3 приведена диаграмма DSC (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты, на которой имеется эндотермическое событие с началом при 179,59°C, что соответствует температуре плавления этого соединения.

На фиг. 4 приведен спектр ¹H NMR сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентизиновой кислоты примера 2.

На фиг. 5 приведена рентгенограмма XRPD сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентизиновой кислоты примера 2.

На фиг. 6 приведена диаграмма DSC сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентизиновой кислоты примера 2, на которой имеется эндотермическое событие с началом при 181,69°C, что соответствует температуре плавления этого сокристалла.

На фиг. 7 приведен спектр ¹H NMR сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и мочевины примера 3.

На фиг. 8 приведена рентгенограмма XRPD сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-

илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и мочевины примера 3.

На фиг. 9 приведена диаграмма DSC сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и мочевины сокристалла примера 3, на которой имеется эндотермическое событие с началом при 197,7°C, что соответствует температуре плавления этого сокристалла.

На фиг. 10 приведен спектр ^1H NMR сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и никотинамида примера 4.

На фиг. 11 приведена рентгенограмма XRPD сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и никотинамида примера 4.

На фиг. 12 приведена диаграмма DSC сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и никотинамида примера 4, на которой имеется эндотермическое событие с началом при 189,55°C, что соответствует температуре плавления этого сокристалла.

На фиг. 13 приведена диаграмма DVS сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентизиновой кислоты примера 2, на которой показано изменение массы (в %) указанного сокристалла в зависимости от относительной влажности (RH).

На фиг. 14 приведена диаграмма DVS сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и мочевины примера 3, на которой показано изменение массы (в %) указанного сокристалла в зависимости от относительной влажности (RH).

На фиг. 15 приведена диаграмма DVS сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и никотинамида примера 4, на которой показано изменение массы (в %) указанного сокристалла в зависимости от относительной влажности (RH).

На фиг. 16 проведено сопоставление диаграмм DVS (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и разных сокристаллов, полученных в примерах 2, 3 и 4.

Подробное описание изобретения

В настоящей заявке на патент раскрыты разные сокристаллы (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты. Следующие сокристаллы получены из (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и образующего сокристалл соединения, выбранного из группы, состоящей из следующих: гентизиновая кислота, мочевина и никотинамид. Все они обладают улучшенными физико-химическими и фармакокинетическими характеристиками по сравнению со свободной кислотой.

Сокристалл гентизиновой кислоты

Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентизиновой кислоты обладает следующими полезными характеристиками:

1) Стабильность в жестких условиях (одна неделя) и по данным 4-недельного исследования стабильности: в полученном сокристалле не обнаруживали изменения кристалличности, окраски или любого другого изменения аспектного отношения.

2) Гигроскопичность: он обладает меньшей гигроскопичностью, чем свободная кислота при обычных условиях хранения лекарственных средств (<75% RH).

3) Биодоступность: Неожиданным было улучшение для сокристалла гентизиновой кислоты при пероральном воздействии и биодоступности по сравнению со свободной кислотой.

Поэтому указанный сокристалл гентизиновой кислоты обеспечивает преимущества при получении твердых дозированных форм, содержащих фармакологически активное соединение, облегчая операции и обеспечивая лучший режим введения. Кроме того, сокристалл гентизиновой кислоты, являющийся объектом настоящего изобретения, является стабильным твердым веществом даже при жестких условиях исследования стабильности. Этот сокристалл является менее гигроскопичным, чем свободная кислота, в частности, до 75% RH, как можно видеть в примерах при сопоставлении изменения влажности, достигающегося в сокристалле гентизиновой кислоты (0,10% при 75% RH), со значением для свободной кислоты (0,43% при 75% RH).

Сокристалл мочевины

Также получали сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты с мочевиной и установили, что он обладает всеми следующими преимуществами:

1) Стабильность в жестких условиях (одна неделя) и по данным 4-недельного исследования стабильности: в полученном сокристалле не обнаруживали изменения кристалличности, окраски или любого другого изменения аспектного отношения.

2) Гигроскопичность: он обладает меньшей гигроскопичностью, чем свободная кислота при обычных условиях хранения лекарственных средств (<75% RH).

3) Биодоступность: Неожиданным было улучшение для сокристалла мочевины при пероральном воздействии и биодоступности по сравнению со свободной кислотой.

Поэтому указанный сокристалл мочевины обеспечивает преимущества при получении твердых до-

зированных форм, содержащих фармакологически активное соединение, облегчая операции и обеспечивая лучший режим введения. Кроме того, сокристалл мочевины, являющийся объектом настоящего изобретения, является стабильным твердым веществом даже при жестких условиях исследования стабильности. Этот сокристалл является менее гигроскопичным, чем свободная кислота, в частности, до 75% RH, как можно видеть в примерах при сопоставлении изменения влажности, достигающегося в сокристалле мочевины (0,08% при 75% RH), со значением для свободной кислоты (0,43% при 75% RH).

Сокристалл никотинамида

Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты с никотинамидом обладает всеми следующими преимуществами:

1) стабильность в жестких условиях (одна неделя) и по данным 4-недельного исследования стабильности: в полученном сокристалле не обнаруживали изменения кристалличности, окраски или любого другого изменения аспектного отношения во время обоих исследований стабильности;

2) гигроскопичность: он обладает меньшей гигроскопичностью, чем свободная кислота в диапазоне 5-70% RH;

3) биодоступность: неожиданным было улучшение для сокристалла никотинамида при пероральном воздействии и биодоступности по сравнению со свободной кислотой.

Поэтому указанный сокристалл никотинамида обеспечивает преимущества при получении твердых дозированных форм, содержащих фармакологически активное соединение, облегчая операции и обеспечивая лучший режим введения. Кроме того, сокристалл никотинамида, являющийся объектом настоящего изобретения, является стабильным твердым веществом даже при жестких условиях исследования стабильности. Этот сокристалл является менее гигроскопичным, чем свободная кислота, в частности, в диапазоне 5-70% RH, как можно видеть в примерах при сопоставлении изменения влажности, достигающегося в сокристалле никотинамида.

Как показано в примерах 5-8, полученные сокристаллы характеризуются улучшением характеристик температуры плавления, гигроскопичности и биодоступности по сравнению со свободной кислотой.

Поэтому первым объектом настоящего изобретения являются сокристаллы (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты с образующим сокристалл соединением, выбранным из группы, состоящей из следующих: гентизиновая кислота, мочевина и никотинамид.

В контексте настоящего изобретения термин "сокристалл" используется для обозначения кристаллического материала, состоящего из двух или большего количества разных молекул в определенном стехиометрическом отношении в одной и той же кристаллической решетке, которые взаимодействуют с помощью неионных и нековалентных связей. Обычно сокристаллы состоят из фрагмента API, такого как (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновая кислота, и образующего сокристалл соединения (коформер, образующее сокристалл вещество, молекула-гость).

В контексте настоящего изобретения термин "образующее сокристалл соединение" или "коформер" используется для обозначения компонента, который обычно является твердым при комнатной температуре и который взаимодействует неионным образом с API кристаллической решетке.

В контексте настоящего изобретения жидкостью является любое вещество, которое является жидким при комнатной температуре, например при 25°C, предпочтительно растворитель класса 1, класса 2 или класса 3 в соответствии с руководством ICH Q3C (R6), предпочтительно выбранный из группы, состоящей из следующих: вода, метанол, этанол, изопропанол, пропанол, бутанол, ацетонитрил, этилацетат, изобутилацетат, пропан-2-он (ацетон), метилизобутилкетон (MIBK), тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан, дихлорметан (DCM), п-ксилол, этиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (ТМБЕ) и гептан.

В предпочтительном варианте осуществления сокристаллом является сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентизиновой кислоты.

В более предпочтительном варианте осуществления отношение количества молей (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты к количеству молей гентизиновой кислоты в указанном сокристалле составляет от 0,9 до 1,1, предпочтительно 1:1.

В более предпочтительном варианте осуществления сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентизиновой кислоты обладает термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик примерно при 181,69°C.

В более предпочтительном варианте осуществления сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентизиновой кислоты характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей пики $2\theta^\circ$ при 6,99, 13,29, 13,42, 14,02, 17,82 (все $\pm 0,20$) $2\theta^\circ$ где дифракцию рентгеновского излучения исследуют с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В более предпочтительном варианте осуществления рентгенограмма содержит пики $2\theta^\circ$ при 6,99, 13,29, 13,42, 14,02, 17,82, 18,71, 21,09, 26,34, 26,58, 27,28, 28,24, 31,56 (все $\pm 0,20$) $2\theta^\circ$.

В другом предпочтительном варианте осуществления сокристаллом является сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и мочевины.

В более предпочтительном варианте осуществления отношение количества молей (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты к количеству молей мочевины в указанном сокристалле составляет от 0,9 до 1,1, предпочтительно 1:1.

В более предпочтительном варианте осуществления сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты и мочевины обладает термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик примерно при 197,7°C.

В более предпочтительном варианте осуществления сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты и мочевины характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей пики $2\theta^\circ$ при 8,32, 8,82, 13,86, 15,60, 16,47, 24,86 (все $\pm 0,20$) $2\theta^\circ$, где дифракцию рентгеновского излучения исследуют с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В более предпочтительном варианте осуществления рентгенограмма содержит пики $2\theta^\circ$ при 7,77, 8,32, 8,82, 13,86, 15,60, 16,47, 18,23, 18,94, 19,38, 19,86, 20,05, 20,71, 21,38, 21,84, 22,76, 23,02, 24,86, 26,10, 27,28, 28,40 (все $\pm 0,20$) $2\theta^\circ$.

В предпочтительном варианте осуществления сокристаллом является сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты и никотинамида.

В более предпочтительном варианте осуществления отношение количества молей (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты к количеству молей никотинамида в сокристалле составляет от 0,9 до 1,1, предпочтительно 1:1.

В более предпочтительном варианте осуществления сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты и никотинамида обладает термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик примерно при 189,55°C.

В более предпочтительном варианте осуществления сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты и никотинамида характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей пики $2\theta^\circ$ при 6,40, 8,54, 11,75, 17,29, 20,88, 23,66 (все $\pm 0,20$) $2\theta^\circ$, где дифракцию рентгеновского излучения исследуют с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$. В более предпочтительном варианте осуществления рентгенограмма содержит пики $2\theta^\circ$ при 6,40, 8,54, 11,28, 11,75, 13,02, 17,29, 18,33, 19,56, 20,11, 20,55, 20,88, 21,36, 21,62, 22,73, 22,96, 23,66, 24,26, 24,46, 25,12, 26,17, 26,46, 27,53, 28,81, 29,36, 30,28, 32,96 (все $\pm 0,20$) $2\theta^\circ$.

В настоящем изобретении (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоническая кислота обладает pK_a , равным 4,3. Значение ΔpK_a свободной кислоты и образующих сокристалл соединений равно < 1 , как показано в следующей табл. 1.

Таблица 1

Соединение	pK_a сопряженного основания	ΔpK_a
Гентизиновая кислота	Не основная	-
Мочевина	Не основная	-
Никотинамид	3,4	0,9

Общий способ получения сокристаллов (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты

Другим объектом настоящего изобретения является способ получения сокристаллов (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты, являющихся объектом настоящего изобретения, включающий:

- введение во взаимодействие (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты и кристаллообразующего соединения в присутствии жидкости и
- выделение сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислота-коформер.

Стадия а) включает введение во взаимодействие (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты и кристаллообразующего соединения, выбранного из группы, состоящей из следующих: гентизиновая кислота, мочевина и никотинамид в присутствии жидкости. В одном варианте осуществления введение во взаимодействие двух исходных соединений можно провести путем их смешивания. В одном варианте осуществления в смесь, полученную на стадии а), можно внести затравку из мелких кристаллов желательного сокристалла соединения для облегчения осаждения, хотя это и не необходимо, и получить сокристаллы.

(1R,3S)-3-(5-Циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоническую кислоту получают по методикам, раскрытым в заявке на патент WO 2009/044250A1, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

В предпочтительном варианте осуществления, когда образующим сокристалл соединением является гентизиновая кислота, на стадии а) (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоническая кислота и гентизиновая кислота находятся в молярном отношении от 0:9 до 1:1,5, предпочтительно от 1:1 до 1:1,5, предпочтительно от 1:1 до 1:1,2. Введение во взаимодействие этих двух исходных соединений можно провести путем их смешивания. Смешивание обоих соединений

можно провести, например, путем магнитного перемешивания. Смесь может представлять собой раствор или суспензию. Предпочтительно, если стадия а) включает смешивание кислоты и гентизиновой кислоты при температуре кипения жидкости, образующей часть раствора или суспензии, предпочтительно до получения раствора. В предпочтительном варианте осуществления смесь выдерживают, предпочтительно при кипячении с обратным холодильником и при перемешивании в течение от 30 мин до 24 ч, более предпочтительно от 5 до 18 ч, еще более предпочтительно от 10 до 15 ч.

Жидкостью может быть любая подходящая жидкость, которая не взаимодействует с (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислотой или с гентизиновой кислотой. Предпочтительно, если жидкость выбрана из группы, состоящей из следующих: алканола, алифатические углеводороды, ароматические углеводороды, простые эфиры, кетоны, сложные эфиры, дихлорметан, хлороформ, диметилсульфоксид, ацетонитрил, вода и их смеси, предпочтительно вода, ацетонитрил, метанол, изопропанол, этилацетат, ацетон, метилизобутилкетон, метил-трет-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан, ксилол, гептан и их смеси.

В другом предпочтительном варианте осуществления, когда образующим сокристалл соединением является мочевины, на стадии а) (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновая кислота и мочевины находятся в молярном отношении от 0,9:1 до 1:1,5, предпочтительно от 1:1 до 1:1,5, предпочтительно от 1:1 до 1:1,2. Введение во взаимодействие этих двух исходных соединений можно провести путем их смешивания. Смешивание обоих соединений можно провести, например, путем магнитного перемешивания. Смесь может представлять собой раствор или суспензию. Предпочтительно, если стадия а) включает смешивание кислоты и мочевины при температуре кипения жидкости, образующей часть раствора или суспензии, предпочтительно до получения раствора. В предпочтительном варианте осуществления смесь выдерживают, предпочтительно при кипячении с обратным холодильником и при перемешивании в течение от 30 мин до 24 ч, более предпочтительно от 5 до 18 ч, еще более предпочтительно от 10 до 15 ч.

Жидкостью может быть любая подходящая жидкость, которая не взаимодействует с (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислотой или с мочевиной. Предпочтительно, если жидкость выбрана из группы, состоящей из следующих: алканола, алифатические углеводороды, ароматические углеводороды, простые эфиры, кетоны, сложные эфиры, дихлорметан, хлороформ, диметилсульфоксид, ацетонитрил, вода и их смеси, предпочтительно ацетонитрил, метанол, изопропанол, изобутилацетат, ацетон, метилизобутилкетон, дихлорметан, ксилол, гептан и их смеси.

В предпочтительном варианте осуществления, когда образующим сокристалл соединением является никотинамид, на стадии а) (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновая кислота и никотинамид находятся в молярном отношении от 0:9 до 1:1,5, предпочтительно от 1:1 до 1:1,5, предпочтительно от 1:1 до 1:1,2. Введение во взаимодействие этих двух исходных соединений можно провести путем их смешивания. Смешивание обоих соединений можно провести, например, путем магнитного перемешивания. Смесь может представлять собой раствор или суспензию. Предпочтительно, если стадия а) включает смешивание кислоты и никотинамида при температуре кипения жидкости, образующей часть раствора или суспензии, предпочтительно до получения раствора. В предпочтительном варианте осуществления смесь выдерживают, предпочтительно при кипячении с обратным холодильником и при перемешивании в течение от 30 мин до 24 ч, более предпочтительно от 5 до 18 ч, еще более предпочтительно от 10 до 15 ч.

Жидкостью может быть любая подходящая жидкость, которая не взаимодействует с (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислотой или с никотинамидом. Предпочтительно, если жидкость выбрана из группы, состоящей из следующих: алканола, алифатические углеводороды, ароматические углеводороды, простые эфиры, кетоны, сложные эфиры, дихлорметан, хлороформ, диметилсульфоксид, ацетонитрил, вода и их смеси, предпочтительно ацетонитрил, ацетон, метилизобутилкетон и их смеси.

При использовании в настоящем изобретении термин алкил включает линейные или разветвленные углеводородные цепи, содержащие от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода, и не содержащие кратных связей. Если в термине алкил имеется выражение, которое указывает количество атомов углерода, такое как C₁-C₃, оно означает, что указанный алкил содержит указанное количество атомов углерода, такое как от 1 до 3 атомов углерода.

При использовании в настоящем изобретении термин алканол включает линейные или разветвленные алкильные цепи, определенные выше, связанные с гидроксигруппой (ОН). Предпочтительными алканами являются изопропанол, пропанол, этанол, метанол, бутанол, трет-бутанол, изобутанол и их смеси, более предпочтительно изопропанол, пропанол, этанол, метанол и их смеси.

При использовании в настоящем изобретении термин алифатические углеводороды означает соединения, состоящие из атомов углерода и водорода, насыщенные или содержащие одну или большее количество кратных связей (двойных или тройных связей), например, одну, две или три кратные связи, линейные, разветвленные или циклические; предпочтительно содержащие от 5 до 12 атомов углерода, более предпочтительно от 5 до 8 атомов углерода и еще более предпочтительно 6 или 7 атомов углерода. Примерами алифатических углеводородов являются, в частности, пентан, гексан, гептан, циклопентан,

циклогексан и их смеси, предпочтительно гептан и циклогексан и их смеси.

При использовании в настоящем изобретении термин ароматические углеводороды означает циклические соединения, состоящие из атомов углерода и водорода, ненасыщенные и соответствующие правилу Хюккеля, предпочтительно содержащие в цикле 6 атомов углерода, необязательно замещенные одной, двумя или тремя C_1 - C_3 алкильными группами, которые могут быть одинаковыми или разными. Примерами ароматических углеводородов являются толуол и ксилол и их смеси.

При использовании в настоящем изобретении термин простой эфир означает соединения формулы $R-O-R'$, в которой R и R' выбраны из числа следующих: (а) алкильные цепи, определенные выше, (б) в которой R и R' вместе образуют алкиленовую цепь $-(CH_2)_m$, где m представляет собой целое число, выбранное из числа значений от 4 до 6, необязательно замещенную C_1 - C_3 алкильной группой, или (с) в которой R и R' вместе образуют группу $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p$, n и p представляют собой целые числа, независимо выбранные из числа значений от 1 до 3. Примерами простого эфира являются, в частности, диэтиловый эфир, трет-бутилметиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран и их смеси.

При использовании в настоящем изобретении термин кетон означает соединения формулы $R-C(=O)-R'$, в которой R и R' независимо выбраны из числа алкильных радикалов, определенных выше. Примерами кетонов являются, в частности, ацетон и метилизобутилкетон и их смеси.

При использовании в настоящем изобретении термин сложный эфир означает группу $R-COOR'$, в которой R и R' независимо представляет собой алкильный радикал, определенный выше. Примерами сложных эфиров являются этилацетат и изобутилацетат и их смеси.

Термин гентизиновая кислота используется в настоящем документе для обозначения соединения, названием IUPAC которого является 2,5-дигидроксibenзойная кислота.

Термин мочевины используется в настоящем документе для обозначения соединения, формула которой имеет вид $(NH_2)_2-C=O$.

Термин никотинамид используется в настоящем документе для обозначения соединения, названием IUPAC которого является 3-пиридинкарбоксамид.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения жидкость на стадии а) выбрана из группы, состоящей из следующих: вода, метанол, этанол, изопропанол, пропанол, бутанол, ацетонитрил, этилацетат, изобутилацетат, пропан-2-он (ацетон), метилизобутилкетон (МИБК), тетрагидрофуран (ТНФ), 1,4-диоксан, дихлорметан (DCM), п-ксилол диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (ТМБЕ) и гептан, и их смеси.

Объем жидкости, используемой в способе, может определить специалист в данной области техники. Предпочтительно используют объем (в миллилитрах), в 1-50 раз превышающий объем 1 моль (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты, более предпочтительно в 1-10 раз.

Специалист в данной области техники может определить, когда образуется сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты, например, с помощью стандартных процедур таких как тонкослойная хроматография, ядерный магнитный резонанс или высокоэффективная жидкостная хроматография.

После образования указанного сокристалла проводят стадию b), т.е. выделение полученного сокристалла по обычным методикам, используемым в области техники, к которой относится настоящее изобретение, например, фильтрованием.

Предпочтительно, если стадия b) может дополнительно включать стадии промывки полученного сокристалла для удаления примесей и сушки указанного сокристалла. Промывку предпочтительно проводят той же жидкостью, которую используют на стадии а). Сушку предпочтительно проводят в вакууме и при комнатной температуре.

Комбинации и фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также относится к комбинированному продукту, содержащему сокристалл, предлагаемый в настоящем изобретении, и одно или большее количество терапевтических средств, выбранных из числа следующих: а) ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента (ингибиторы АСЕ), б) антагонисты ангиотензинового рецептора, с) статины, d) бета-блокаторы, e) антагонисты кальция и f) диуретики.

Примерами ингибиторов АСЕ являются, в частности, например, каптоприл, эналаприл и беназеприл.

Примерами антагонистов ангиотензинового рецептора являются, в частности, например, лозартан, азилсартан, ирбесартан и эпросартан.

Примерами статинов являются, в частности, например, аторвастатин, флувастатин, симвастатин и ловастатин.

Примерами бета-блокаторов являются, в частности, например, ацебутол, атенолол, бетаксоллол, карведилол и пропранолол.

Примерами антагонистов кальция являются, в частности, например, амлодипин, верапамил, видипин и исрадипин.

Примерами диуретиков являются, в частности, например, хлортиазид, хлорталидон, фуросемид и

спиронолактон.

Указанным комбинированным продуктом может быть фармацевтическая композиция, содержащая сокристалл и одно или большее количество терапевтических средств. Альтернативно, в комбинированном продукте сокристалл и одно или большее количество терапевтических средств находятся в разных композициях.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим сокристалл, определенный выше, или комбинацию, определенную выше, и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель. В частности, сокристалл находится в терапевтически эффективном количестве. Терапевтическое средство, если оно содержится, также предпочтительно содержится в терапевтически эффективном количестве.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" лекарственного средства или фармакологически активного средства означает нетоксичное, но достаточное для обеспечения желательного эффекта количество лекарственного средства или средства. Количество, которое "эффективно", меняется при переходе от субъекта к субъекту в зависимости от возраста и общего состояния здоровья индивидуума, конкретного активного средства или средств и т.п. Поэтому не всегда возможно определить точное "эффективное количество". Однако подходящее "эффективное" количество для любого отдельного случая может определить специалист в данной области техники с помощью стандартных экспериментов.

Сокристалл, предлагаемый в настоящем изобретении, и одно или большее количество терапевтических средств, определенных выше, можно вводить одновременно, последовательно или по отдельности.

Одновременное введение можно, например, проводить в форме композиции, содержащей сокристалл, предлагаемый в настоящем изобретении, и одно или большее количество терапевтических средств, определенных выше, или путем одновременного введения, т.е. введения в одно и то же время сокристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества терапевтических средств, определенных выше, которые составлены независимо, т.е., когда они не являются частью одной и той же композиции.

Последовательное введение предпочтительно означает введение сокристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, в некоторый момент времени, и одного или большего количества терапевтических средств, определенных выше, в другой момент времени, поочередно.

Раздельное введение предпочтительно означает введение сокристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества терапевтических средств, определенных выше, независимо друг от друга в разные моменты времени.

Термин "фармацевтически приемлемый инертный наполнитель" означает носитель, разбавитель или вспомогательное вещество, которое вводят с активным ингредиентом. Такие фармацевтические инертные наполнители могут быть стерильными жидкостями, такими как вода и масла, включая масла нефтяного, животного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. Вода или водные растворы сокристалла и водные растворы декстрозы и глицерина предпочтительно используются в качестве носителей, в особенности для растворов для инъекции.

Примерами фармацевтически приемлемых инертных наполнителей для перорального введения фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, являются обычные инертные наполнители, известные в данной области техники, такие как связующие агенты, например, сироп, гуммиарабик, желатин, сорбит, трагакантовая камедь или поливинилпирролидон; наполнители, например, лактоза, маннит, ксилит, сорбит, сахароза, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит, глицин, декстроза, мальтодекстрин, декстран, декстрин, модифицированные крахмалы; агенты, придающие скользкость и смазывающие вещества для таблеток, например, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновая кислота, стеарат цинка, глицерилмоностеарат, глицерил пальмитостеарат, гидрированное касторовое масло, коллоидный диоксид кремния, диоксид кремния, безводный коллоидный диоксид кремния, глицерин, гидрированное растительное масло, минеральное масло, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия или тальк; разрыхлители, например, крахмал, поливинилпирролидон, крахмал гликолят натрия, кросповидон, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или сорбитановые эфиры жирных кислот; фармацевтически приемлемые смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия; солибутилизирующие в воде средства, такие как мочевины, бетаин моногидрат, сульфат калия, ацетат калия, маннит; подщелачивающие агенты, такие как карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, тринатрийфосфат, трикалийфосфат, тринатрий цитрат, трикалийцитрат; подсластители, такие как сахаринат натрия, цикламат натрия и аспартам; вкусовые агенты, такие как ментол и масло мяты перечной.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить парентерально, перорально или местно, предпочтительно пероральным путем.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтические композиции находятся в дозированной форме, подходящей для парентерального введения, такой как стерильные растворы, суспензии или лиофилизированные продукты в виде подходящих дозированных форм. Можно использовать подхо-

дящие инертные наполнители, такие как наполнители, буферные реагенты или поверхностно-активные вещества.

Фармацевтические композиции также могут находиться в пероральной форме, твердой или жидкой. Подходящие дозированные формы для перорального введения могут представлять собой таблетки, капсулы, сиропы или порошки для приготовления растворов или пероральные суспензии, гранулы, саше. Предпочтительно, если дозированная форма выбрана из группы, состоящей из следующих: таблетки и капсулы.

Указанные выше препараты получают по стандартным методикам, таким как описанные или предложенные в Фармакопеех Испании и США и аналогичных справочниках.

Применение в медицине

Сокристаллы, являющиеся объектом настоящего изобретения, обладают/сохраняют высокую антагонистическую активность по отношению к A_1 аденозиновому рецептору.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к применению сокристалла, описанного выше, комбинированного продукта из сокристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, вместе с одним или большим количеством терапевтических средств, определенных выше, или фармацевтической композиции, такой как определенная выше, в качестве лекарственного средства.

Этот объект также можно сформулировать, как сокристалл, предлагаемый в настоящем изобретении, описанный выше, комбинированный продукт из сокристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, вместе с одним или большим количеством терапевтических средств, определенных выше, или фармацевтическую композицию, определенную выше, для приготовления лекарственного средства.

Другим объектом настоящего изобретения является сокристалл, предлагаемый в настоящем изобретении, описанный выше, комбинированный продукт из сокристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, вместе с одним или большим количеством терапевтических средств, определенных выше, или фармацевтическая композиция, такая как определенная выше, для применения для лечения и/или предупреждения заболевания, для которого известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A_1 .

Этот объект также можно сформулировать, как применение сокристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, описанного выше, комбинированного продукта из сокристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, вместе с одним или большим количеством терапевтических средств, определенных выше, или фармацевтической композиции, определенной выше, для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания, для которого известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A_1 .

Этот объект также можно сформулировать, как способ лечения и/или предупреждения заболевания, для которого известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A_1 , включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, сокристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, описанного выше, комбинированного продукта из сокристалла, предлагаемого в настоящем изобретении, вместе с одним или большим количеством терапевтических средств, определенных выше, или фармацевтической композиции, определенной выше.

Заболевание или патологическое состояние, протекание которого поддается улучшению при антагонизме к аденозиновому рецептору A_1 , выбрано из группы, состоящей из следующих: гипертензия, сердечная недостаточность, ишемия, суправентрикулярная аритмия, острая почечная недостаточность или любое другое заболевание, вызванное удерживанием жидкости, реперфузионное поражение миокарда, астма, аллергические реакции, включая, ринит и крапивницу, склеродермия и аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз. В предпочтительном варианте осуществления заболевание или патологическое состояние, протекание которого поддается улучшению при антагонизме к аденозиновому рецептору A_1 , выбрано из группы, состоящей из следующих: сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, астма, артериальная гипертензия и интрадиализная гипотензия.

Термины "лечить" и "лечение" при использовании в настоящем изобретении означает обращение, облегчение, подавление прогрессирования заболевания или патологического состояния, к которому относится указанный термин, или одного или большего количества симптомов указанного заболевания или патологического состояния.

Термины "предупреждать" и "предупреждение" при использовании в настоящем изобретении означает подавление возникновения заболевания или патологического состояния, к которому относится указанный термин, или одного или большего количества симптомов такого заболевания или патологического состояния.

Для применения, предлагаемого в настоящем изобретении, сокристалл, предлагаемый в настоящем изобретении, комбинированный продукт или фармацевтическую композицию можно вводить 1, 2, 3, 4 или 5 раз в сутки. Для применения сокристалл, предлагаемый в настоящем изобретении, комбинированный продукт или фармацевтическую композицию можно вводить, пока не обратятся, облегчатся или будут подавлены симптомы заболевания или патологических состояний, подвергающихся лечению.

Приведенные ниже неограничивающие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и их не следует считать ограничивающими его объем.

Примеры Общие положения

Анализ с помощью $^1\text{H-NMR}$.

Анализ с помощью ядерного магнитного резонанса проводили в DMSO-d_6 на спектрометре Varian Mercury 400 МГц, снабженном широкополосным зондом ATB $^1\text{H}/^{19}\text{F}/\text{X}$ размером 5 мм. Спектры снимали с растворением 5-10 мг образца в 0,7 мл дейтерированного растворителя.

Анализ с помощью XRPD.

Исследование дифракции исходного вещества и образцов для скрининга проводили в условиях окружающей среды на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO θ - θ радиусом 240 мм в режиме отражения, снабженном источником излучения $\text{Cu K}\alpha$ и детектором PIXcel, работающем при 45 кВ и 40 мА. Каждый образец закрепляли в кремниевом держателе с нулевым фоном и во время накопления данных ему давали вращаться со скоростью 0,25 оборотов/с. Измерения проводили в диапазоне углов $3,0$ - $40,0^\circ$ (2θ) с шагом в $0,013^\circ$. Скорость сканирования во время исследования равнялась $0,082^\circ/\text{с}$ ($40,80$ с/шаг) для исходных веществ и $0,328^\circ/\text{с}$ ($10,20$ с/шаг) для дейтерированных образцов.

Анализ с помощью DSC проводили на приборе Mettler Toledo DSC2. Образец отвешивали в алюминиевый тигель объемом 40 мл с крышкой с микроотверстиями и нагревали от 25 до 300°C со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ в атмосфере азота (50 мл/мин).

Исследование стабильности кристалла проводили при ускоренных условиях (40°C , 75 ± 5 RH%) в течение одной недели. Образец каждой формы, помещенный в кремниевый держатель для XRPD, подвергали воздействию при условиях в климатической камере. Следует отметить, что эти условия являются очень жесткими, поскольку большая поверхность, подвергающаяся воздействию при условиях хранения можно способствовать возможному превращению кристаллов. Образцы периодически анализировали с помощью XRPD для обнаружения возможных превращений.

Дополнительное исследование стабильности кристалла проводили при ускоренных условиях (40°C , 75 ± 5 RH%). Образцы сокристалла держали в открытой чашке подвергали воздействию в климатической камере, поддерживая условия со следующей точностью (40°C - 75% RH ± 5 RH). Эти образцы анализировали еженедельно в течение 1 месяца.

Исследование гигроскопичности.

Гигроскопичность сокристаллов определяли с помощью DVS (динамическая сорбция паров) на приборе Q5000 TA. Это гравиметрическая методика, в которой измеряется количество воды, адсорбированной образцом и десорбированной из образца при разных значениях относительной влажности (RH). При каждом значении RH массу образца давали достигнуть гравиметрического равновесия (или выдерживали в течение ограниченного времени) и затем переходили к следующему значению влажности. Изомеры сорбции и десорбции получали при 25°C в диапазоне 0 - 95% RH. Образец предварительно не сушат, но перед проведением цикла DVS его выдерживают при 0% RH до постоянной массы. Эта стадия приведения в равновесие обеспечивает удаление возможной воды, адсорбированной из атмосферы. Относительную влажность (RH) регулируют смесью сухого и влажного потока азота. RH выдерживают постоянной до установления равновесия (постоянной массы) или истечения времени до установления следующего значения RH.

Пример 1. Синтез (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты

Синтез соединения (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты подробно описан в заявке на патент WO 2009/044250 A1, которая включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta=1,88$ (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,99 (m, 2H), 12,37 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

На фиг. 1 приведен спектр $^1\text{H NMR}$ (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты.

На фиг. 2 приведена рентгенограмма XRPD (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты.

На фиг. 3 приведена диаграмма DSC (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты, на которой имеется эндотермическое событие с началом при $179,59^\circ\text{C}$, что соответствует температуре плавления этого соединения.

Пример 2. Получение сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентизиновой кислоты

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и содержащую смесь (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты (300 мг, 0,88 ммоль) и гентизиновой кислоты (169 мг, 1,10 ммоль, 1,25 экв.), добавляли TBME (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем суспензию фильтровали через фильтр из пористого стекла (пористость № 3) и промывали с помощью TBME ($2 \times 0,2$ мл). После сушки в вакууме при КТ сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и ген-

тизиновой кислоты получали в виде белого твердого вещества.

На фиг. 4 приведен спектр ^1H NMR сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентизиновой кислоты примера 2, подтверждающий молярное отношение 1:1.

Сокристалл примера 2 также охарактеризован с помощью XRPD. На фиг. 5 приведена соответствующая диаграмма и в табл. 2 приведены основные пики.

Таблица 2

Положения [$^{\circ}$ 2-тета \pm 0,2]	Относительная интенсивность [%]
6,99	100
13,29	6,2
13,42	6,3
14,02	5,6
17,82	4,2
18,71	2,7
21,09	3
26,34	1,8
26,58	1,1
27,28	1,5
28,24	2,5
31,56	1,1

На фиг. 6 приведена диаграмма DSC сокристалла примера 2, на которой имеется эндотермическое событие с началом при 181,69 $^{\circ}$ C, что соответствует температуре плавления указанного сокристалла.

Пример 3. Получение сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и мочевины

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и содержащую смесь (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты (260 мг, 0,77 ммоль, 1,3 экв.) и мочевины (35,2 мг, 0,59 ммоль), добавляли ACN (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем суспензию фильтровали через фильтр из пористого стекла (пористость № 3) и промывали с помощью ACN (2 \times 0,2 мл). После сушки в вакууме при КТ сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и мочевины получали в виде белого твердого вещества.

На фиг. 7 приведен спектр ^1H NMR сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и мочевины, подтверждающий молярное отношение 1:1.

Сокристалл примера 3 также охарактеризован с помощью XRPD. На фиг. 8 приведена соответствующая диаграмма и в табл. 3 приведены основные пики.

Таблица 3

Положения [$^{\circ}$ 2-тета \pm 0,2]	Относительная интенсивность [%]
7,77	7
8,32	27
8,82	100
	31
15,60	19
16,47	18
18,23	17
18,94	6
19,38	14
19,86	16
20,05	15
20,71	10
21,38	7
21,84	5
22,76	7
23,02	11
24,86	19
26,10	6
27,28	16
28,40	6

На фиг. 9 приведена диаграмма DSC сокристалла примера 3, на которой имеется эндотермическое событие с началом при 197,72 $^{\circ}$ C, что соответствует температуре плавления этого сокристалла.

Пример 4. Получение сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и никотинамида

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и содержащую смесь (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты (400 мг, 1,17 ммоль, 2 экв.) и никотинамид (71,5 мг, 0,59 ммоль), добавляли МИБК (4 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем суспензию фильтровали через фильтр из пористого стекла (пористость № 3) и промывали с помощью МИБК (3 \times 0,2 мл). После сушки в вакууме при КТ сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и никотинамида получали в виде белого твердого вещества.

На фиг. 10 приведен спектр 1 H NMR сокристалла (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и никотинамида, подтверждающий молярное отношение 1:1.

Сокристалл примера 4 также охарактеризован с помощью XRPD. На фиг. 11 приведена соответствующая диаграмма и в табл. 4 приведены основные пики.

Таблица 4

Положения [$^{\circ}$ 2-тета \pm 0,2]	Относительная интенсивность [%]
6,40	100
8,54	55
11,28	11
11,75	64
13,02	20
17,29	70
18,33	24
19,56	32
20,11	15
20,55	11
20,88	41
21,36	12
21,62	13
22,73	19
22,96	29
23,66	44
24,26	12
24,46	23
25,12	19
26,17	13
26,46	11
27,53	7
28,81	12
29,36	8
30,28	15
32,96	5

На фиг. 12 приведена диаграмма DSC сокристалла примера 4, на которой имеется эндотермическое событие с началом при 189,55 $^{\circ}$ C, что соответствует температуре плавления этого сокристалла.

Пример 5. Исследование стабильности

Стабильность сокристаллических форм (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты исследовали при условиях ускоренного хранения (40 $^{\circ}$ C, 75 \pm 5 RH%) в течение от 1 до 4 недели. См. результаты в табл. 5.

Таблица 5

Соединение	1 неделя	2 недели	3 недели	4 недели
Пример 2: Сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты и гентизиновой кислоты	стабилен	стабилен	стабилен	стабилен
Пример 3: Сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты и мочевины	стабилен	стабилен	стабилен	стабилен
Пример 4: Сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбонической кислоты и никотинамида	стабилен	стабилен	стабилен	стабилен

После воздействия по данным анализа с помощью XRPD сокристаллы оставались стабильными. С точностью до пределов обнаружения при условиях анализа аморфизация или появление кристаллических форм не обнаружены.

Пример 6. Исследование гигроскопичности

В таблице ниже (табл. 6) приведено содержание влаги в исходной карбонической кислоте и сокристаллах по данным исследования гигроскопичности.

Таблица 6

Соединение	15% RH	35% RH	55% RH	75% RH
Пример 1: (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновая кислота	0,0168	0,1842	0,3008	0,4369
Пример 2: Сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентизиновой кислоты	0,0079	0,0175	0,0398	0,1035
Пример 3: Сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и мочевины	0,015	0,0339	0,0545	0,0895
Пример 4: Сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и никотинамида	0,029	0,066	0,165	0,4584

Как можно видеть из приведенной выше таблицы, сокристалл с гентизиновой кислотой и сокристалл с мочевиной являются менее гигроскопичными, чем свободная кислота, в частности, до 75% RH. См. фиг. 13-16.

Пример 7. Исследования пероральной биодоступности

Задачей этого исследования являлось изучение фармакокинетики в плазме разных сокристаллов, полученных из (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты, после одного внутривенного (IV) и перорального (PO) введения самцам крыс SD.

Животных разделяли на две группы: группу 1 (IV: 1 мг/кг) и группу 2 (PO: 5 мг/кг). Животным групп 1 и 2 вводили растворы разных сокристаллов (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты в нормальном физиологическом растворе. Пробы крови брали из набора из трех крыс в каждый момент времени в маркированную микропробирку для центрифуги, содержащую раствор K₂EDTA в качестве антикоагулянта, в дозе Pre, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч (IV) и в дозе, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч (PO). Образцы плазмы выделяли центрифугированием цельной крови и до проведения биологического анализа хранили при температуре ниже -70 ± 10°C. Все образцы обрабатывали ацетонитрилом для анализа путем осаждения белка и анализировали по методике соответствия назначению LC-MS/MS (LLOQ=1,00 нг/мл). Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программного обеспечения для неблочного анализа Phoenix WinNonlin® (Version 6.3).

Основные фармакокинетические параметры, полученные для примеров 1-4 приведены ниже в табл. 7.

Таблица 7

Соединение	Путь	Доза (мг/кг)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (нг/мл*ч)	Клиренс (мл/мин/кг)	F%
Пример 1: (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-	iv	1	-	2204,38	6,3	-
	po	5	2012	5200,71	-	47

тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновая кислота						
Пример 2: Сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и гентиизиновой кислоты	iv	1	-	3304,55	5,03	-
	po	5	8642,28	16502,48	-	100
Пример 3: Сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и мочевины	iv	1	-	3441,71	4,82	-
	po	5	12028,35	21456,11	-	100
Пример 4: Сокристалл (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и никотинамида	iv	1	-	2714,55	6,12	-
	po	5	10227,47	19238,03	-	100

po: пероральное введение (per os)

iv: внутривенное введение

C_{max} означает максимальную концентрацию лекарственного средства в плазме, полученную после перорального введения лекарственного средства в период от времени введения до конечного наблюдения.

AUC_{last} означает площадь под кривой в период от времени введения до конечного наблюдения, которая больше предела количественного определения.

Клиренс означает определение способности организма удалять лекарственное средство из плазмы и его рассчитывают для внутривенного введения.

F% означает биодоступность. Системную доступность соединения после перорального введения рассчитывают по следующему уравнению:

$$F (\%) = (AUC_{last} PO \times \text{доза IV} / AUC_{last} IV \times \text{доза PO}) \times 100$$

Как можно видеть из приведенной выше таблицы, сокристаллы с гентиизиновой кислотой, мочевиной и никотинамидом обладают большей биодоступностью, чем свободная кислота.

Пример 8. Сравнительное исследование биодоступности для здоровых добровольцев

В этом исследовании здоровыми добровольцами были мужчины в возрасте 18 лет и старше и исследовали биодоступность соединения примера 2 по сравнению с соединением примера 1 натошак и исследовали влияние высококалорийной еды с большим содержанием жира. Соединения примера 1 (5 мг) и примера 2 (7,3 мг) вводили перорально в одной дозе. Исследование было рандомизированным, открытым, 4-кратным перекрестным.

Для определения сравнительной биодоступности AUC_{0-t} (AUC_{0-t} : площадь под кривой зависимости концентрация в плазме - время от момента времени 0 до последней измеримой концентрации) и C_{max} (C_{max} : наблюдающаяся максимальная концентрация в плазме (пиковое воздействие)) определяли после каждого введения.

Результаты

В исследование включали 16 добровольцев. Для всех добровольцев исходные образцы не содержали соединения примера 1. Поэтому все данные включали в фармакокинетические измерения без поправки. См. табл. 8.

Таблица 8

Параметр	Пример 1	Пример 2	Пример 1	Пример 2
	среднее значение \pm SD (среднее геометрическое)	среднее значение \pm SD (среднее геометрическое)	среднее значение \pm SD (среднее геометрическое)	среднее значение \pm SD (среднее геометрическое)
	Натошак	Натошак	После еды	После еды
AUC _{0-t} (нг/мл \times ч)	1155,0 \pm 567,8 (1052,8)	1138,5 \pm 451,1 (1071,4)	588,1 \pm 160,9 (567,9)	599,1 \pm 132,1 (585,9)
AUC _{0-∞} (нг/мл \times ч)	1257,2 \pm 661,9 (1132,2)	1216,5 \pm 483,3 (1141,7)	657,9 \pm 191,4 (632,7)	675,0 \pm 158,8 (659,1)
C _{max} (нг/мл)	186,7 \pm 71,6 (175,9)	173,7 \pm 60,7 (165,8)	68,0 \pm 18,6 (65,6)	73,6 \pm 25,1 (69,8)
t _{max} (ч)*	2,5 (1,5-4,0)	2,25 (1,5- 5,0)	7,0 (5,0-7,0)	7,0 (5,0-7,0)

*: медианное значение и диапазон

AUC_{0-t}: Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени до последнего количественно исследованного образца (время t), рассчитанная по трапецеидальной методике.

AUC_{0-∞}: Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, экстраполированная на бесконечность, рассчитанная следующим образом:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t / k_e,$$

где C_t количественно определенная концентрация в момент времени t и k_e константа выведения. Последнюю рассчитывали с помощью линейного регрессионного анализа во время последней моноэкспоненциальной фазы выведения (Phoenix WinNonLin). Во всех случаях для определения этой фазы использовали по меньшей мере три значения концентрации в плазме.

C_{max}: максимальная концентрация.

t_{max}: время установления C_{max}.

Биодоступность соединения примера 1 была сходной со значением для соединения примера 2 с 90% доверительными интервалами, находящимися в допустимых пределах для биоэквивалентности (80,00-125,00%) в случае AUC_{0-t} и C_{max} натошак и в случае AUC_{0-t} после еды. C_{max} для соединения примера 2 была немного больше, когда его вводили после еды с большим содержанием жира.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сокристалл, включающий:

a) (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновую кислоту и

b) образующее сокристалл соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих: гентизиновая кислота, мочевины и никотинамид.

2. Сокристалл по п.1, где образующим сокристалл соединением является гентизиновая кислота.

3. Сокристалл по п.2, где отношение количества молей (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты к количеству молей гентизиновой кислоты в указанном сокристалле составляет от 0,9:1 до 1,1:1 и предпочтительно составляет 1:1.

4. Сокристалл по любому из пп.2, 3, где сокристалл обладает термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик примерно при 181,69°C.

5. Сокристалл по любому из пп.2-4, где сокристалл характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей пики 2θ° при 6,99, 13,29, 13,42, 14,02, 17,82 \pm 0,20 2θ°, где дифракцию рентгеновского излучения исследуют с использованием излучения CuKα.

6. Сокристалл по п.1, где образующим сокристалл соединением является мочевины.

7. Сокристалл по п.6, где отношение количества молей (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты к количеству молей мочевины в указанном сокристалле составляет от 0,9:1 до 1,1:1 и предпочтительно составляет 1:1.

8. Сокристалл по любому из пп.6, 7, где сокристалл обладает термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик примерно при 197,7°C.

9. Сокристалл по любому из пп.6-8, где сокристалл характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей пики 2θ° при 8,32, 8,82, 13,86, 15,60, 16,47, 24,86 \pm 0,20 2θ°, где дифракцию рентгеновского излучения исследуют с использованием излучения CuKα.

10. Сокристалл по п.1, где образующим сокристалл соединением является никотинамид.

11. Сокристалл по п.10, где отношение количества молей (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты к количеству молей никотинамида в указанном сокристалле составляет от 0,9:1 до 1,1:1 и предпочтительно составляет 1:1.

12. Сокристалл по любому из пп.10, 11, где сокристалл обладает термограммой дифференциальной

сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик примерно при 189,55°C.

13. Сокристалл по любому из пп.10-12, где сокристалл характеризуется порошковой рентгенограммой, включающей пики $2\theta^\circ$ при 6,40, 8,54, 11,75, 17,29, 20,88, $23,66 \pm 0,20 2\theta^\circ$, где дифракцию рентгеновского излучения исследуют с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$.

14. Способ получения сокристалла по любому из пп.1-13, включающий:

а) введение во взаимодействие (1R,3S)-3-(5-циано-4-фенил-1,3-тиазол-2-илкарбамоил)циклопентанкарбоновой кислоты и образующего сокристалл соединения, выбранного из группы, состоящей из следующих: гентизиновая кислота, мочевины и никотинамид, в присутствии жидкости, и

б) выделение указанного сокристалла.

15. Способ по п.14, где жидкость выбрана из группы, состоящей из следующих: вода, метанол, этанол, изопропанол, пропанол, бутанол, ацетонитрил, этилацетат, изобутилацетат, пропан-2-он (ацетон), метилизобутилкетон (МИБК), тетрагидрофуран (ТНФ), 1,4-диоксан, дихлорметан (DCM), п-ксилол, диэтиловый эфир, метил-трет-бутиловый эфир (ТМБЕ), гептан и их смеси.

16. Комбинированный продукт, содержащий сокристалл по любому из пп.1-13 и одно или большее количество терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из следующих: ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, антагонисты ангиотензинового рецептора, статины, бета-блокаторы, антагонисты кальция и диуретики.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая сокристалл по любому из пп.1-13 или комбинированный продукт по п.16 и фармацевтически приемлемый инертный наполнитель.

18. Применение сокристалла по любому из пп.1-13, комбинированного продукта по п.16 или фармацевтической композиции по п.17 для лечения или предупреждения заболевания, для которого известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A_1 .

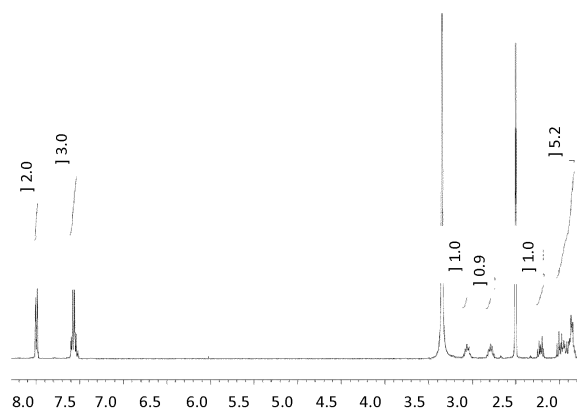
19. Применение сокристалла, комбинированного продукта или фармацевтической композиции по п.18, где заболевание, для которого известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A_1 , выбрано из группы, состоящей из следующих: гипертензия, сердечная недостаточность, ишемия, суправентрикулярная аритмия, острая почечная недостаточность, реперфузионное поражение миокарда, астма, аллергические реакции, включая ринит и крапивницу, склеродермия и аутоиммунные заболевания.

20. Применение сокристалла по любому из пп.1-13, комбинированного продукта по п.16 или фармацевтической композиции по п.17 для приготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания, для которого известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A_1 .

21. Применение по п.20, где заболевание, для которого известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A_1 , выбрано из группы, состоящей из следующих: гипертензия, сердечная недостаточность, ишемия, суправентрикулярная аритмия, острая почечная недостаточность, реперфузионное поражение миокарда, астма, аллергические реакции, включая ринит и крапивницу, склеродермия и аутоиммунные заболевания.

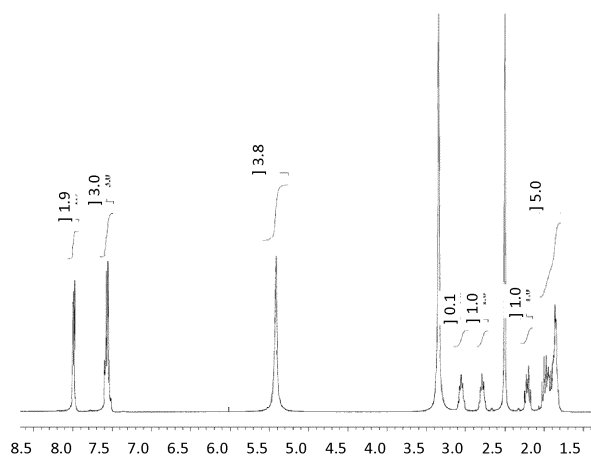
22. Способ лечения заболевания, для которого известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A_1 , путем введения нуждающемуся в нем пациенту сокристалла по любому из пп.1-13, комбинированного продукта по п.16 или фармацевтической композиции по п.17.

23. Способ по п.22, где заболевание, для которого известно улучшение протекания при антагонизме к аденозиновому рецептору A_1 , выбрано из группы, состоящей из следующих: гипертензия, сердечная недостаточность, ишемия, суправентрикулярная аритмия, острая почечная недостаточность, реперфузионное поражение миокарда, астма, аллергические реакции, включая ринит и крапивницу, склеродермия и аутоиммунные заболевания.

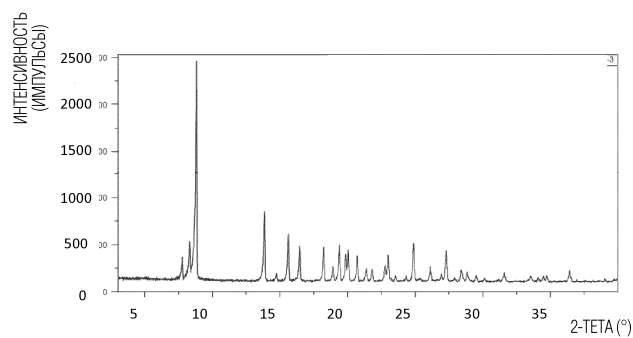


Фиг. 1

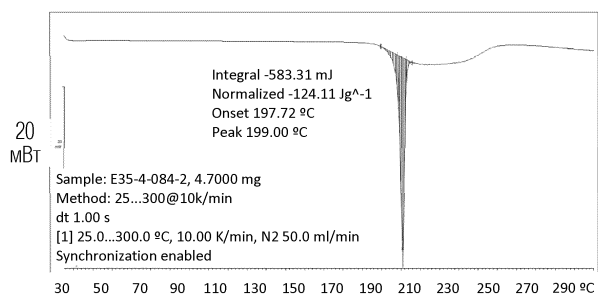
045045



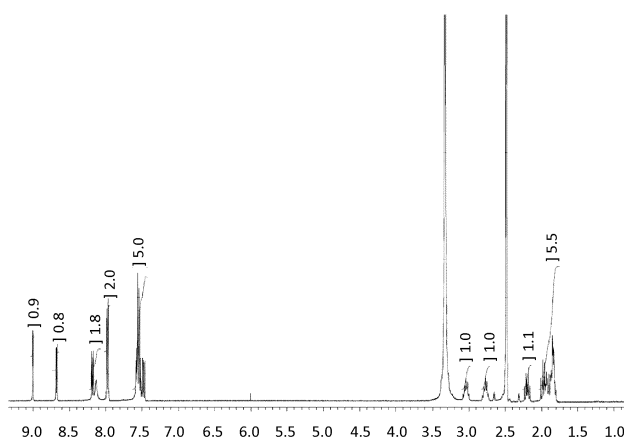
Фиг. 7



Фиг. 8

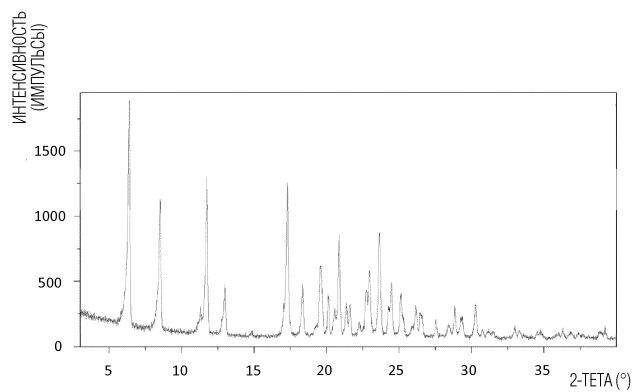


Фиг. 9

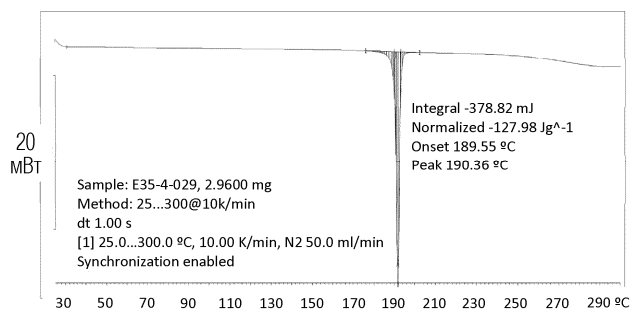


Фиг. 10

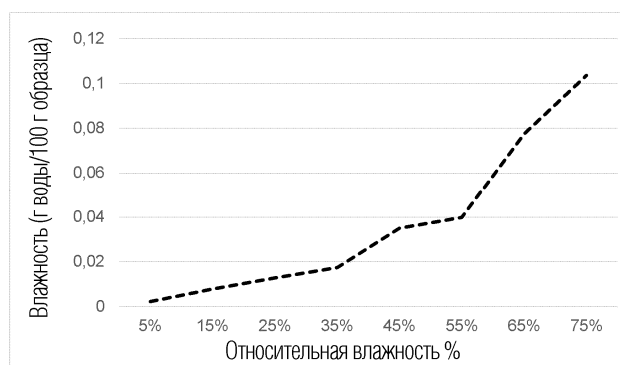
045045



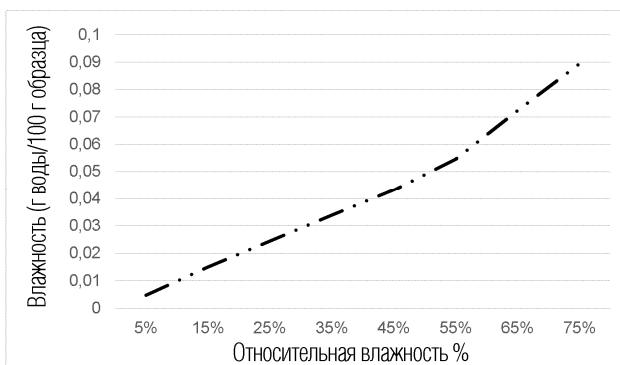
Фиг. 11



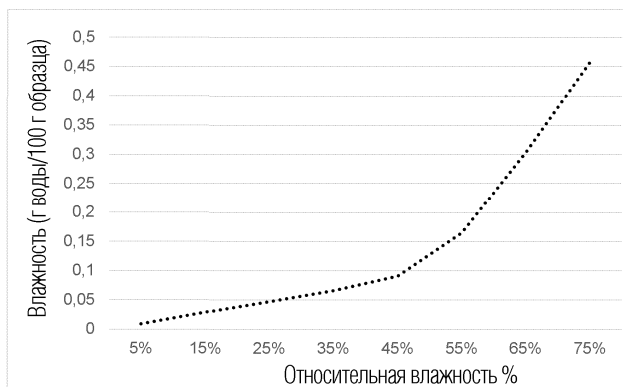
Фиг. 12



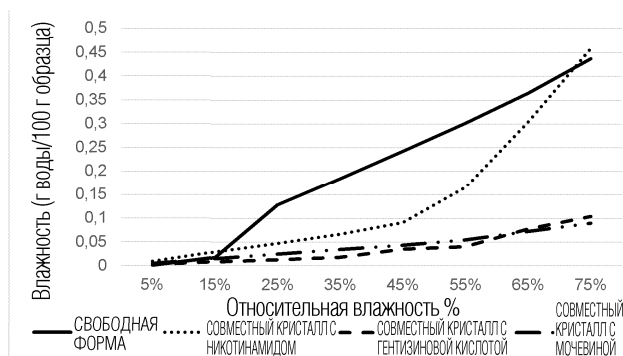
Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16

