

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391787** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.08.03

(51) Int. Cl. *C07D 403/06* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.12.13

(54) **ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ (5S)-ЦИКЛОПРОПИЛ-5-[3-[(3S)-4-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-МЕТИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]-3-ОКСОПРОПИЛ]ИМИДАЗОЛИДИН-2,4-ДИОНА**

(31) **20306578.4; 21170505.8**

(32) **2020.12.15; 2021.04.26**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/085376**

(87) **WO 2022/128849 2022.06.23**

(71) Заявитель:
ГАЛАПАГОС НВ (BE)

(72) Изобретатель:

Лепин Рено Анри Марсель (FR),

Схилс Дидье Филипп Робер,

Корвелейн Сэм Боб (BE), Линч Майкл

Энтони, Леблан Николя Валентен

(FR), Дюлос Градус Йоханнес (NL)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к твердым формам (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона и фармацевтическим препаратам, содержащим их, и способам их получения, а также к применению указанных твердых форм или препаратов для профилактики и/или лечения воспалительных состояний, мышечного заболевания, фиброзирующих заболеваний, вирусной инфекции, и/или заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, в частности остеоартрита.

202391787
A1

202391787

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578196EA/072

ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ (5S)-ЦИКЛОПРОПИЛ-5-[3-[(3S)-4-(3,5-ДИФТОРФЕНИЛ)-3-МЕТИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ]-3-ОКСОПРОПИЛ]ИМИДАЗОЛИДИН-2,4-ДИОНА

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем документе представлены, среди прочего, твердые формы по изобретению и фармацевтические композиции, включающие их, и способы их получения, а также применение указанных твердых форм или композиций для профилактики и/или лечения воспалительных состояний, мышечных заболеваний, фиброзирующих заболеваний, вирусной инфекции и/или заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща.

Уровень техники изобретения

ADAMTS-5 был идентифицирован в 1999 г. (Abbaszade et al., 1999). В 2005 году две независимые группы идентифицировали ADAMTS-5 как основную агреканазу в хрящевой ткани мышей (Glasson et al., 2005; Stanton et al., 2005). Протеолиз агрекана посредством ADAMTS-5 происходит на разных участках: однако расщепление по Glu373-Ala374 связи (агрекан IGD) вероятно играет более важную роль в патогенезе остеоартрита и воспалительного артрита, поскольку потеря целостности на участке этой связи приводит к потере всей молекулы агрекана, что является чрезвычайно вредным для целостности и функции хряща (Little et al., 2007).

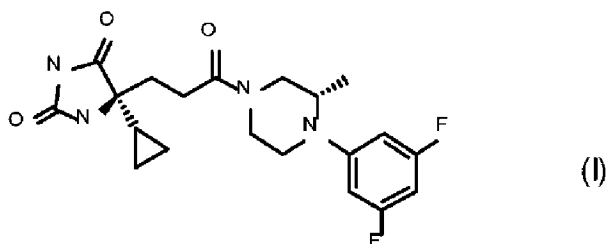
Исследования на созданных методами генетической инженерии мышечных моделях (GeMM) продемонстрировали, что абляция ADAMTS-5 защищает от поражения хряща и потери агрекана после индукции остеоартрита хирургическим путем, вызывая нестабильность внутреннего мениска (DMM) (Glasson et al., 2005). Более того, в DMM модели мыши с “нокаутом” ADAMTS-5 показали меньше изменений субхондральной кости (Botter et al., 2009) и у них не развивалась остеоартрит-ассоциированная механическая аллодиния (Malfait et al., 2010). Помимо доклинических данных, клинические данные также указывают на важность и особое значение ADAMTS-5 в качестве мишени для остеоартрита. Недавно появились сообщения об исследованиях с использованием антитела, таргетирующего ADAMTS-5 (Chiusaroli et al., 2013). Были разработаны анализы ELISA, позволяющие измерять уровни образовавшихся под воздействием агреканазы неопитопов хряща в синовиальной жидкости, а также в крови у млекопитающих от грызунов до человека. Этот способ выявил повышенные уровни уровней ADAMTS-5-образованных неопитопов в суставах крыс, в которых деградация хряща была индуцирована разрывом мениска, а также в суставах пациентов с остеоартритом, тем самым предоставив дополнительные доказательства важности этой протеазы в развитии остеоартрита (Chockalingam et al., 2011; Larsson et al., 2014).

Эти результаты убедительно доказывают центральную роль ADAMTS-5 в патологии остеоартрита в качестве ключевой мишени, и ожидается, что ингибитор ADAMTS-5, способный достигать суставного хряща в достаточных количествах, будет

оказывать защитное действие на хрящ у пациентов с остеоартритом.

Совсем недавно была установлена роль ADAMTS5 в других заболеваниях, включая мышечные заболевания (Addinsall et al., 2020), фиброз печени (Bauters et al., 2018, 2016), фиброз почек (Collins and Wann, 2020; Taylor et al., 2020), фиброз легких, включая IPF (Pardo et al., 2008) и/или вирусные инфекции, включая грипп (McMahon et al., 2016).

В связи с этим разрабатываются новые лекарственные средства, в частности, соединение формулы (I) (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксипропил]имидазолидин-2,4-дион, или GLPG1972, или S201086, или алдумастат:



(5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксипропил]имидазолидин-2,4-дион формулы (I) раскрыт в WO 2016/102347 и представляет собой ингибитор ADAMTS-5, который, в свою очередь, может быть полезен для профилактики и/или лечения воспалительных состояний, мышечного заболевания, фиброзирующих заболеваний, вирусной инфекции и/или заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, в частности, остеоартрита.

Важной характеристикой различных биоактивных веществ (например, но не ограничиваясь ими, фармацевтических препаратов, лекарств и биоцидов, обычно называемых лекарственными средствами) является их «биодоступность» или активная концентрация в форме, которая может быть абсорбирована и использована органом-мишенью или организмом. Во многих случаях биодоступность связана с растворимостью лекарственного средства в воде, которая может зависеть от многих параметров, таких как кислотно-основные свойства и/или полиморфизм.

Лекарственные средства в форме свободного основания могут быть плохо растворимы в воде, но наличие кислотных центров (например, карбоновых кислот, фенолов, сульфоновых кислот) или основных центров (например, аминогрупп, основных азотистых центров) может быть выгодно использовано для получения солей лекарственного средства. Полученные ионные соединения становятся гораздо более растворимыми в воде благодаря их ионному характеру и более низкой энергии растворения и, таким образом, могут улучшить биодоступность. Рекомендуемое значение растворимости в воде 50 мкг/мл приведен Lipinski et al. (Lipinski et al., 2001)

Солеобразующие агенты доступны в большом количестве, и выбор соли должен быть тщательно продуман. Целью выбора соли является определение наилучшей формы соли, пригодной для разработки, и он основан, прежде всего, на четырех основных критериях: растворимость в воде при различных значениях pH, высокая степень

кристалличности, низкая гигроскопичность и оптимальная химическая стабильность.(Stahl et al., 2011)

Полиморфизм представляет собой свойство некоторых молекул (и молекулярных комплексов) в твердом состоянии, при котором одна молекула может давать множество различных кристаллических структур с различными физическими свойствами, которые можно охарактеризовать путем определения температуры плавления, теплового поведения с помощью термогравиметрического анализа (ТГА), или дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD), “отпечатка пальца” при инфракрасном поглощении и/или твердотельный спектр (^{13}C) ЯМР.

Если подходящая твердая форма, такая как кристаллическая или полиморфная форма лекарственного средства или его соли, может быть идентифицирована, могут быть проведены дальнейшие исследования для идентификации альтернативных твердых форм как качественно, так и количественно. Наличие таких твердых форм крайне непредсказуемо и может потребовать сочетания интуиции, тщательного эмпирического проектирования, настойчивости и серендипности. Помимо трудностей, связанных даже с поиском одной или нескольких определенных твердых форм, свойства любых обнаруженных таким образом форм необходимо тщательно оценить, чтобы понять, действительно ли одна или несколько из них подходят для фармацевтической разработки. Действительно, в первом аспекте кристалличность лекарственного средства может влиять, помимо других физических и механических свойств, на растворимость, скорость растворения, текучесть, твердость, прессуемость и/или температуру плавления. Во втором аспекте кристаллическая форма может иметь преимущества перед аморфной формой, например, очистка до высокой степени чистоты, требуемой большинством регулирующих органов, может быть более эффективной и, следовательно, стоить меньше для кристаллической формы, чем для аморфного твердого вещества. Кроме того, обработка кристаллической формы может быть улучшена по сравнению с аморфной формой, которая может быть, например, маслянистой или липкой, и на практике сушка кристаллического материала, имеющего четко определенную температуру сушки или десольватации, в некоторых случаях можно было бы легче контролировать, чем для аморфного твердого вещества, которое может иметь большее сродство к органическим растворителям и переменную температуру сушки. Наконец, последующая обработка кристаллического лекарственного средства в некоторых случаях может позволить улучшить контроль процесса. В третьем аспекте физическая и химическая стабильность и/или срок хранения могут быть улучшены для кристаллических форм по сравнению с аморфными формами.

Дополнительные фармакокинетические и фармакодинамические свойства лекарственного средства могут быть связаны с конкретной твердой или кристаллической структурной формой, и первостепенное значение может иметь получение и сохранение одной и той же формы от производства до введения пациенту. Поэтому очень желательно

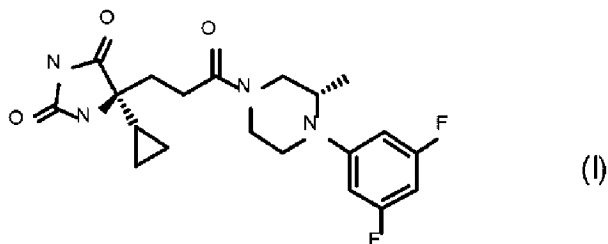
получение солей и/или кристаллических форм по сравнению с аморфными материалами. (Hilfiker et al., 2006)

Поскольку постоянно ведется поиск лекарственных соединений, обладающих, например, улучшенной стабильностью, растворимостью, сроком хранения и фармакологическими свойствами *in vivo*, существует постоянная потребность в новых или более чистых твердых формах существующих молекул лекарственных средств.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе представлены, среди прочего, твердые формы по изобретению и фармацевтические композиции, включающие их, и способы их получения, а также применение указанных твердых форм или композиций для профилактики и/или лечения воспалительных состояний, мышечных заболеваний, фиброзирующих заболеваний, вирусной инфекции и/или заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, в частности остеоартрита.

Соответственно, в первом аспекте представлены, среди прочего, твердые формы по изобретению, имеющие Формулу (I) - далее Соед.1: (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-дион формулы (I):



В первом аспекте твердая форма по изобретению представляет собой кристаллическую форму. В более конкретном аспекте твердая форма по изобретению является безводной. В другом аспекте твердая форма является гидратированной. В другом аспекте твердая форма является сольватированной.

В другом аспекте твердая форма по изобретению является аморфной. В другом аспекте твердая форма является сольватированной. В другом аспекте твердая форма является несольватированной.

В конкретном аспекте твердые формы по изобретению представлены, среди прочего, для применения в профилактике и/или лечении воспалительных состояний, мышечного заболевания, фиброзирующих заболеваний, вирусной инфекции и/или заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща.

Кроме того, также неожиданно было продемонстрировано, что твердая форма по изобретению проявляет улучшенное воздействие по сравнению с другими твердыми формами Соед. 1.

В еще одном аспекте представлены, среди прочего, фармацевтические композиции, включающие твердую форму по изобретению и фармацевтический носитель, эксципиент или разбавитель. В конкретном аспекте фармацевтическая композиция может

дополнительно включать дополнительные терапевтически активные ингредиенты, подходящие для применения в сочетании с твердой формой по изобретению. В более конкретном аспекте дополнительный терапевтически активный ингредиент представляет собой средство для профилактики и/или лечения воспалительных состояний, мышечного заболевания, фиброзирующих заболеваний, вирусной инфекции и/или заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща.

Более того, твердые формы по изобретению, используемые в фармацевтических композициях и способах лечения, представленных в настоящем документе, являются фармацевтически приемлемыми в том виде, в каком они получены и используются.

В еще одном аспекте представлен, среди прочего, способ лечения млекопитающего, в частности, человека, страдающего заболеванием, выбранным из числа перечисленных в настоящем документе, и, в частности, воспалительными состояниями, мышечным заболеванием, фиброзирующими заболеваниями, вирусной инфекцией, и/или заболеваниями, связанными с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, причем способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции или твердой формы по изобретению, как описано в настоящем документе.

В настоящем документе также представлены, среди прочего, фармацевтические композиции, включающие твердую форму по изобретению и подходящий фармацевтический носитель, эксципиент или разбавитель для применения в медицине. В конкретном аспекте фармацевтическая композиция предназначена для применения в профилактике и/или лечении воспалительных состояний, мышечного заболевания, фиброзирующих заболеваний, вирусной инфекции, и/или заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща.

В дополнительных аспектах в настоящем документе представлены, среди прочего, способы синтеза твердых форм по изобретению с репрезентативными протоколами синтеза и путями, раскрытыми далее в настоящем документе.

Другие объекты и преимущества станут очевидными для специалистов в данной области техники из рассмотрения последующего подробного описания.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фиг. 1: Профиль рентгеновской порошковой дифрактометрии кристаллической формы I

Фиг.2: Профиль рентгеновской порошковой дифрактометрии кристаллической формы II

Фиг. 3: Профиль ДСК кристаллической формы I

Фиг. 4: Профиль ДСК кристаллической формы II

Фиг. 5: Профиль ТГА кристаллической формы I

Фиг. 6: Профиль ТГА кристаллической формы II

Фиг. 7: ИК-спектр кристаллической формы I

Фиг. 8: ИК-спектр кристаллической формы II

Фиг. 9: Твердотельный ^{13}C ЯМР-спектр кристаллической формы I

Фиг. 10: Твердотельный ^{13}C ЯМР-спектр кристаллической формы II

Фиг. 11: Твердотельный ^{15}N ЯМР-спектр кристаллической формы I

Фиг. 12: Твердотельный ^{15}N ЯМР-спектр кристаллической формы II

Фиг. 13: Профиль DVS кристаллической формы I

Фиг. 14: Профиль DVS кристаллической формы II

Фиг. 15: Профиль рентгеновской порошковой дифрактометрии кристаллической формы III

Фиг. 16: Профиль ДСК кристаллической формы III

Фиг. 17: Профиль ТГА кристаллической формы III

Фиг. 18: Профиль рентгеновской порошковой дифрактометрии аморфного соед. 1

Фиг. 19: Профиль ТГА аморфного соед. 1

Фиг. 20: Профиль ДСК аморфного соед. 1

Фиг. 21: показано соотношение белок/креатинин в моче для соед.1 (группа А, закрашенные кружки), носителя (группа В, закрашенные квадраты), лизиноприла (группа С, закрашенные направленные вверх треугольники) и имитации (группа D, закрашенные направленные вниз треугольники)

Фиг. 22: показывает силу мышечного захвата с поправкой на массу тела (г/г) на модели мышечной дистрофии Дюшенна (анализ на мышцах mdx) в 3 временных точках до лечения, в середине лечения и в конце лечения для каждой группы носитель (закрашенные кружки), соед. 1 (закрашенные квадраты), преднизолон (закрашенные направленные вверх треугольники) и соед. 1+преднизолон (закрашенные направленные вниз треугольники)

Фиг. 23: показывает долю объема кости (объем кости/объем ткани, %) на моделях мышечной дистрофии Дюшенна (анализ на мышцах mdx) после лечения для группы носителя (А), для группы соед. 1 (В), для группа преднизолона (С), и для группы комбинации преднизолон+соед. 1 (D)

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Предполагается, что следующие термины имеют значения, представленные ниже, и являются полезными для понимания описания и предполагаемого объема настоящего изобретения.

При описании изобретения, которое может включать соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений и композиций, следующие термины, если они присутствуют, имеют следующие значения, если не указано иное. Следует также понимать, что при описании в настоящем документе любой из фрагментов, определенных ниже, может быть замещен множеством заместителей, и что соответствующие определения предназначены для включения таких замещенных фрагментов в их объем, как указано ниже. Если не указано иное, термин "замещенный" должен иметь значение, определенное ниже. Кроме того, следует понимать, что термины «группы» и «радикалы» могут считаться

взаимозаменяемыми при использовании в настоящем документе.

Как используется в настоящем документе, единственное число относится к одному или более чем одному (т.е. к по меньшей мере одному) грамматическому объекту предмета. В качестве примера, «аналог» означает один аналог или более чем один аналог.

«Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или заслуживающий одобрение регуляторным органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом в других странах кроме США, или который указан в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных, и особенно у человека.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие нетоксичные соли могут представлять собой соли присоединения неорганических или органических кислот и соли присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этан-дисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли, образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочно-земельного металла или ионом алюминия; либо координируется с таким с органическим основанием, как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и тому подобное. Соли, кроме того, включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и тому подобное; и когда соединение содержит щелочную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и тому подобное. Термин «фармацевтически приемлемый катион» относится к приемлемым катионному противоиону кислотной функциональной группы. Примерами таких катионов являются

катионы натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и тому подобное.

«Фармацевтически приемлемый носитель» относится к разбавителю, адьюванту, эксципиенту или носителю, с которым вводят соединение по настоящему изобретению.

Термины «инертный твердый разбавитель» или «твердый разбавитель» или «разбавители» относятся к веществам, используемым для получения лекарственных форм соответствующего размера, характеристик и технологических свойств для таблеток и/или капсул. Инертный твердый разбавитель также может называться наполнителем или материалом наполнителя. Конкретные примеры разбавителей включают порошкообразную целлюлозу, силикатизированный микрокристаллический ацетат целлюлозы, прессованный сахар, сахарную пудру, кукурузный крахмал и прежелатинизированный крахмал, декстраты, декстрин, декстозу, эритрит, этилцеллюлозу, фруктозу, фумаровую кислоту, глицерил пальмитостеарат, лактозу для ингаляции, изомальт, каолин, лактит, безводную лактозу, моногидрат лактозы и кукурузный крахмал, высушенные распылением моногидрат и микрокристаллическую целлюлозу, мальтодекстрин, мальтозу, маннит, среднепочечные триглицериды, микрокристаллическую целлюлозу, полидекстозу, полиметакрилаты, симетикон, сорбит, прежелатинизированный крахмал, стерилизованную кукурузу, сахарозу, сахарные сферы, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, тальк, трагакант, трегалозу или ксилит. Более конкретные примеры разбавителей включают порошкообразную целлюлозу, силикатизированный микрокристаллический ацетат целлюлозы, прессованный сахар, кукурузный крахмал и прежелатинизированный крахмал, декстозу, фруктозу, глицерил пальмитостеарат, безводный, моногидрат и кукурузный крахмал, высушенные распылением моногидрат и микрокристаллическую целлюлозу, мальтодекстрин, мальтозу, маннит, среднепочечные триглицериды, микрокристаллическую целлюлозу, полидекстозу, сорбит, крахмал, прежелатинизированный, сахарозу, сахарные сферы, трегалозу или ксилит.

«Смазывающее вещество» относится к материалам, которые предотвращают слипание ингредиентов и их прилипание к прессу для таблеток или машине для наполнения капсул. Смазывающие вещества также гарантируют, что образование и выброс таблеток могут происходить с низким трением между твердой формой и стенкой матрицы. Конкретные примеры смазывающих веществ включают масло канолы, гидрогенизированное касторовое масло, хлопковое масло, глицерилбегенат, глицерилмоностеарат, глицерил пальмитостеарат, стеарат магния, среднепочечные триглицериды, минеральное масло, легкое минеральное масло, октилдодеканол, полоксамер, полиэтиленгликоль, полиоксиэтиленстеараты, поливиниловый спирт, крахмал или гидрогенизированное растительное масло. Более конкретные примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, глицерилбегенат, глицерилмоностеарат или гидрогенизированное растительное масло.

«Разрыхлитель» относится к материалу, который растворяется во влажном состоянии, в результате чего таблетка распадается в пищеварительном тракте,

высвобождая активные ингредиенты для всасывания. Они гарантируют, что при контакте с водой таблетка быстро распадается на более мелкие фрагменты, облегчая растворение. Конкретные примеры разрыхлителей включают альгиновую кислоту, порошковую целлюлозу, хитозан, коллоидный диоксид кремния, кукурузный крахмал и прежелатинизированный крахмал, кросповидон, глицин, гуаровую камедь, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия или повидон.

Термин «краситель» описывает агент, придающий цвет составу. Конкретные примеры красителей включают оксид железа или синтетические органические красители (US Food and Drug Administration, Code of Federal Regulations, Title 21 CFR Part 73, Subpart B).

Термин «пластифицирующее средство» или «пластификатор» относится к агенту, который добавляют для повышения гибкости пленок или покрытий. Конкретные примеры пластификатора включают полиэтиленгликоли или пропиленгликоль.

Термин «пигмент» относится к нерастворимому красящему веществу.

Термин «пленкообразующий агент», «покрывающий агент» или «покрывающий материал» относится к агенту, который используется для получения косметического или функционального слоя на внешней поверхности лекарственной формы. Конкретные примеры пленкообразующих агентов включают глюкозный сироп, мальтодекстрин, альгинаты или каррагинан.

«Скользящее вещество» относится к материалам, которые используются для ускорения потока порошка за счет уменьшения межчастичного трения и сцепления. Они используются в сочетании со смазывающими веществами, поскольку они не способны уменьшить трение стенок матрицы. Конкретные примеры скользких веществ включают порошковую целлюлозу, коллоидный диоксид кремния, гидрофобный коллоидный диоксид кремния, диоксид кремния, или тальк. Более конкретные примеры скользких веществ включают коллоидный диоксид кремния, гидрофобный коллоидный диоксид кремния, диоксид кремния или тальк.

«Ароматизаторы» относятся к материалам, которые можно использовать для маскировки неприятных на вкус активных ингредиентов и улучшения восприятия пациентом курса лечения. Ароматизаторы могут быть натуральными (например, экстракт фруктов) или искусственными. Неограничивающие примеры ароматизаторов включают мяту, вишню, анис, персик, абрикос, лакрицу, малину или ваниль.

«Пролекарства» относятся к соединениям, включая производные соединений по изобретению, которые имеют расщепляемые группы и превращаются путем сольволиза или в физиологических условиях в соединения по изобретению, которые являются фармацевтически активными *in vivo*. Такие примеры включают, но не ограничиваются этим, сложноэфирные производные холина и тому подобное, N-алкилморфолиновые сложные эфиры и тому подобное.

«Сольват» относится к формам соединения, которые связаны с растворителем,

обычно в результате реакции сольволиза. Эта физическая ассоциация включает образование водородных связей. Традиционно используемые растворители включают воду, EtOH, уксусную кислоту и тому подобное. Соединения по настоящему изобретению могут быть получены например, в кристаллической форме и могут быть сольватированы или гидратированы. Подходящие сольваты включают фармацевтически приемлемые сольваты, такие как гидраты и, кроме того, включают как стехиометрические сольваты, так и не-стехиометрические сольваты. В некоторых случаях сольват может представлять собой выделяемый сольват, например, когда одно или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. «Сольват» охватывает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Соответствующие сольваты включают гидраты, этаноляты и метаноляты.

Используемый в настоящем документе термин «твердая форма (формы) по изобретению» и эквивалентные выражения охватывают соединения формулы(формул), как описано в настоящем документе, аморфные или кристаллические, причем выражение включает фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например, гидраты, и сольваты фармацевтически приемлемых солей, если это позволяет контекст. Точно так же ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены они сами или нет, предназначена для охвата их солей и сольватов, если это позволяет контекст.

Используемый в настоящем документе термин «полиморфы» или «полиморфные формы» относится к кристаллическим формам одной и той же молекулы. Различные полиморфные формы молекулы имеют разные физические свойства, как результат расположения или конформации молекул в кристаллической решетке. Некоторые из различных свойств кристаллов включают температуру плавления, теплоту плавления, растворимость, скорость растворения и/или колебательные спектры. Физическая форма конкретного соединения особенно важна при использовании соединения в фармацевтическом препарате, поскольку разные твердые формы соединения обуславливают различные свойства лекарственного препарата.

Полиморфы молекулы могут быть получены многочисленными способами, известными в данной области, такими как, например, перекристаллизация из расплава, охлаждение расплава, перекристаллизация из растворителя, десольватация, быстрое испарение, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузия из паровой фазы и сублимация. Методы, характеризующие полиморф, включают рентгеновскую порошковую дифрактометрию (XRPD), рентгеновскую дифракцию монокристаллов (XRD), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), колебательную спектроскопию (например, ИК-спектроскопия и рамановская спектроскопия), твердотельный ядерный магнитный резонанс (тТЯМР), оптическую микроскопию в горячем состоянии, сканирующую электронную микроскопию (SEM), электронную кристаллографию и количественный анализ, анализ размера частиц (PSA), анализ площади поверхности, исследования растворимости и исследования растворения.

Термин «гидрат» относится к химическому соединению, образованному

взаимодействием воды и соединения.

Используемый в настоящем документе термин «дигидрат» относится к гидрату, который содержит две молекулы воды на одну молекулу субстрата.

Используемый в настоящем документе термин «кристаллический» относится к твердому веществу, в котором составляющие его атомы, молекулы или ионы расположены в правильно упорядоченном, повторяющемся порядке в трех измерениях.

Настоящее описание и формула изобретения содержат перечень элементов с использованием формулировок «выбрано из... и...» и «представляет собой ... или...». При использовании такого выражения в настоящей заявке, если не указано иное, оно включает эту группу в целом или любой из ее отдельных членов, или любую ее подгруппу. Данное выражение используют лишь для краткости, и оно никоим образом не означает ограничение удаления отдельных элементов или подгрупп при необходимости.

Когда в настоящем документе упоминаются диапазоны, ссылка на диапазон должна рассматриваться как представление каждого члена указанного диапазона.

«Субъект» включает человека. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

«Эффективное количество» означает количество соединения по изобретению, которое при введении субъекту для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. «Эффективное количество» может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы тела и т.д. субъекта, подлежащего лечению.

«Предупреждение» или «предотвращение» относится к снижению риска приобретения или развития заболевания или расстройства (т.е. предотвращение развития по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания у субъекта, который может быть подвержен воздействию агента, вызывающего заболевание, или предрасположен к заболеванию до начала проявления заболевания).

Термин «профилактика» связан с «предотвращением» и относится к мере или процедуре, целью которых является предотвращение, а не лечение или излечение заболевания. Неограничивающие примеры профилактических мер включают введение вакцин; введение низкомолекулярного гепарина госпитализированным пациентам с риском тромбоза из-за, например, иммобилизации; и введение антималярийного средства, такого как хлорохин, предварительно до посещения географического региона, где зарегистрирована эпидемия малярии или где велик риск заражения малярией.

«Лечение» или «терапия» любого заболевания или расстройства относится, в одном варианте осуществления, к облегчению заболевания или расстройства (т.е. купированию заболевания или уменьшению проявления, степени или тяжести по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления «лечение» или «терапия» относится к улучшению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть не различимым для самого субъекта. Еще в одном варианте осуществления изобретения «лечение» или «терапия» относится к модуляции заболевания

или расстройства, либо физически (например, стабилизация различного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо и тем и иным образом. В следующем варианте осуществления «лечение» или «терапия» относится к замедлению прогрессирования заболевания.

Используемый в настоящем документе термин «воспалительные заболевания» относится к группе состояний, включающих ревматоидный артрит, остеоартрит, ювенильный идиопатический артрит, псориаз, псориазический артрит, аллергические заболевания дыхательных путей (например, астма, ринит), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит), связанные с эндотоксином болезненные состояния (например, осложнения после операции шунтирования или хронические эндотоксиновые состояния, способствующие, например, хронической сердечной недостаточности) и сопутствующие заболевания, затрагивающие хрящи, например, суставы. В частности, термин относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, аллергическому заболеванию дыхательных путей (например, астма), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и воспалительным заболеваниям кишечника. Более конкретно термин относится к ревматоидному артриту и остеоартриту (ОА). Наиболее конкретно термин относится к остеоартриту (ОА).

Используемый в настоящем документе термин «мышечные заболевания» относится к группе заболеваний, вызывающих прогрессирующую слабость и потерю мышечной массы, при которых аномальные гены (мутации) препятствуют выработке белков, необходимых для формирования здоровых мышц. В частности, термин относится к мышечной дистрофии. Более конкретно, термин относится к мышечной дистрофии Дюшенна, мышечной дистрофии Беккера, миотонической дистрофии, фациоскапулохумеральной мышечной дистрофии, врожденной дистрофии и/или конечностно-поясной дистрофии. Наиболее конкретно, термин относится к мышечной дистрофии Дюшенна.

Используемый в настоящем документе термин «фиброзирующие заболевания» относится к заболеваниям, характеризующимся избыточным рубцеванием вследствие избыточной продукции, отложения и снижения внеклеточного матрикса, и которые связаны с аномальным накоплением клеток и/или фибронектина, и/или коллагена и/или повышенным рекрутированием фибробластов. В частности, термин относится к фиброзу отдельных органов или тканей, таких как сердце, почка, печень, суставы, легкое, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, рогавица, сетчатка, костно-мышечная система и желудочнокишечный тракт. В частности, термин фиброзирующие заболевания относится к легочному фиброзу (такому как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), прогрессирующая фиброзирующая форма интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), прогрессирующий массивный фиброз (PMF) и/или кистозный фиброз (CF)), другим диффузным паренхиматозным заболеваниям легких различной этиологии, включая ятрогенный лекарственно-индуцированный фиброз, фиброз, индуцированный профессиональными факторами и/или окружающей средой, гранулематозные заболевания

(саркоидоз, гиперсенситивный пневмонит), коллагенозы сосудов, альвеолярный протеиноз, гранулематоз из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные заболевания (синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, нарушение обмена веществ, семейное интерстициальное заболевание легких); радиационно-индуцированному фиброзу; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); склеродермии; блеомицин-индуцированному фиброзу легких; хронической астме; силикозу; асбест-индуцированному фиброзу легких; острому респираторному дистресс-синдрому (ARDS); фиброзу почек; поликистозному заболеванию (PKD), аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD), тубулоинтерстициальному фиброзу; гломерулярному нефриту; фокально-сегментарному гломерулосклерозу; IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии; гипертензии; синдрома Альпорта; фиброзу кишечника; фиброзу печени; циррозу; алкогольному фиброзу печени; токсическому/лекарственно-индуцированному фиброзу печени; гемохроматозу; неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ); повреждению желчных протоков; первичному билиарному циррозу; инфекция-индуцированному фиброзу печени; фиброзу печени, индуцированному вирусом; и аутоиммунному гепатиту; рубцеванию роговицы; гипертрофическим рубцам; болезни Дюпюитрена, келоидам, фиброзу кожи; кожной склеродермии; системному склерозу, повреждению/фиброзу спинного мозга; миелофиброзу; рестенозу сосудов; атеросклерозу; артериосклерозу; гранулематозу Вегенера; болезни Пейрони или хроническому лимфоцитарному. Более конкретно, термин относится к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ), прогрессирующей фиброзирующей форме интерстициального заболевания легких (ПФ-ИЗЛ), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, фокально-сегментарному гломерулосклерозу, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) и/или неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ).

Используемый в настоящем документе термин «вирусная инфекция» относится к инфекциям в организме, вызванным вирусом. В частности, термин относится к гриппу (инфлюэнца).

Используемый в настоящем документе термин «заболевания, связанные с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща» включает состояния, такие как остеоартрит, псориазический артрит, ювенильный ревматоидный артрит, подагрический артрит, септический или инфекционный артрит, реактивный артрит, рефлекторная симпатическая дистрофия, альгодистрофия, ахондроплазия, болезнь Педжета, синдром Титце или реберный хондрит, фибромиалгия, остеохондрит, нейрогенный или нейропатический артрит, артропатия, саркоидоз, амилоз, гидрартроз, периодическая болезнь, ревматоидный спондилит, эндемичные формы артрита, такие как эндемический деформирующий остеоартрит, болезнь Мселени и болезнь Хандигоду; дегенерация в результате фибромиалгии, системная красная волчанка, склеродермия и анкилозирующий спондилит. Более конкретно, термин относится к остеоартриту (ОА).

«Соединение(соединения) по изобретению» и эквивалентные выражения

охватывают соединения формулы (формулы), как описано в настоящем документе, причем выражение включает фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например, гидраты и сольваты фармацевтически приемлемых солей, там, где это допускается контекстом. Подобным образом, предполагается, что ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены они сами или нет, охватывает их соли и сольваты, там, где это допускается контекстом.

Когда в настоящем документе указываются диапазоны, например, но не ограничиваясь ими, C₁₋₈ алкил, указанный диапазона следует рассматривать как представление каждого члена указанного диапазона.

Другие производные соединений по настоящему изобретению обладают активностью как в их кислотных формах, так и в формах кислотных производных, но кислотно-чувствительная форма часто имеет такие преимущества, как растворимость, совместимость с тканями или замедленное высвобождение в организме млекопитающего (Bundgard, H, 1985). Пролекарства включают кислотные производные, хорошо известные специалистам в данной области, такие как, например, сложные эфиры, полученные путем взаимодействия исходной кислоты с подходящим спиртом, или амиды, полученные путем взаимодействия исходного кислотного соединения с замещенным или незамещенным амином, или ангидриды кислот или смешанные ангидриды. Простые алифатические или ароматические сложные эфиры, амиды и ангидриды, образованные из кислотных групп, присутствующих в соединениях по настоящему изобретению, являются особенно полезными пролекарствами. В некоторых случаях желательно получить тип пролекарства с двумя эфирными группами, например, (ацилокси)алкиловые сложные эфиры или ((алкоксикарбонил)окси)алкиловые сложные эфиры. Конкретные пролекарства такого типа представляют собой C₁₋₈ алкил, C₂₋₈ алкенил, C₆₋₁₀ необязательно замещенный арил и (C₆₋₁₀ арил)-(C₁₋₄ алкил) сложные эфиры соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение включает все изотопные формы соединений по изобретению, представленных в настоящем документе, будь то в форме (i), где все атомы с данным атомным номером имеют массовое число (или смесь массовых чисел), которое преобладает в природе (упомянутое в настоящем документе как «природная изотопная форма») или (ii) где один или несколько атомов заменены атомами, имеющими то же атомное число, но массовое число, отличное от массового числа атомов, которое преобладает в природе (называемое в настоящем документе «неприродный вариант изотопной формы»). Понятно, что атом может встречаться в природе как смесь массовых чисел. Термин «неприродный вариант изотопной формы» также включает варианты осуществления, в которых пропорция атома данного атомного номера, имеющего массовое число, встречающееся в природе реже (называемое в настоящем документе «необычным изотопом»), была увеличена относительно той, которая встречается в природе, например, до уровня >20%, >50%, >75%, >90%, >95% или >99% по количеству атомов этого атомного номера (последний вариант осуществления называется «изотопно-обогащенной вариантной формой»). Термин «неприродный вариант изотопной формы»

также включает варианты осуществления, в которых пропорция необычного изотопа была уменьшена относительно той, которая встречается в природе. Изотопные формы могут включать радиоактивные формы (то есть они включают радиоизотопы) и нерадиоактивные формы. Радиоактивные формы, как правило, представляют собой изотопно-обогащенные варианты формы.

Таким образом, неприродный вариант изотопной формы соединения может содержать один или несколько искусственных или необычных изотопов, таких как дейтерий (^2H или D), углерод-11 (^{11}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-15 (^{15}N), кислород-15 (^{15}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фосфор-32 (^{32}P), сера-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), фтор-18 (^{18}F) йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), в одном или нескольких атомах или может включать увеличенную пропорцию указанных изотопов по сравнению с пропорцией, которая преобладает в природе в одном или нескольких атомах.

Неприродные варианты изотопных форм, содержащие радиоизотопы, могут, например, использоваться для исследований распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно полезны для этой цели с точки зрения простоты их включения и легкости детектирования. Неприродные варианты изотопных форм, которые включают дейтерий, т.е. ^2H или D , могут давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке, и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Кроме того, могут быть получены неприродные варианты изотопных форм, которые включают позитрон-испускающие изотопы, такие как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , и будут полезны при исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (PET) с целью исследования степени занятости рецепторов субстратом.

Понятно также, что соединения, которые имеют одинаковые молекулярные формулы, но различаются по природе или последовательностью связывания своих атомов или расположением своих атомов в пространстве, называются «изомерами». Изомеры, которые различаются расположением своих атомов в пространстве, называются «стереоизомерами».

Стереоизомеры, которые не являются зеркальными изображениями друг друга, называются «диастереомерами», и те стереомеры, которые являются зеркальными изображениями, не совмещаемыми при наложении друг на друга, называются «энантиомерами». Если соединение имеет асимметрический центр, например, связанный с четырьмя различными группами, то возможна пара энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его асимметрического центра, и его описывают по правилам R- и S-последовательности Кана и Прелога или способом, при котором молекула вращает плоскость поляризованного света, и означают как правовращающий или левовращающий (т.е. как (+) или (-)-изомеры, соответственно).

Хиральное соединение может существовать в виде индивидуального энантиомера или в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называется «рацемической смесью».

«Таутомеры» относится к соединениям, которые являются взаимозаменяемыми формами специфической структуры соединения и которые отличаются смещением атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии при движении π электронов и атома (обычно Н). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, так как они быстро взаимопревращаются при обработке кислотой или основанием. Другим примером таутомерии являются аци- и нитро-формы фенолнитрометана, которые также образуются при обработке кислотой или основанием.

Таутомерные формы могут быть существенными для достижения оптимальной химической реактивности и биологической активности представляющего интерес соединения.

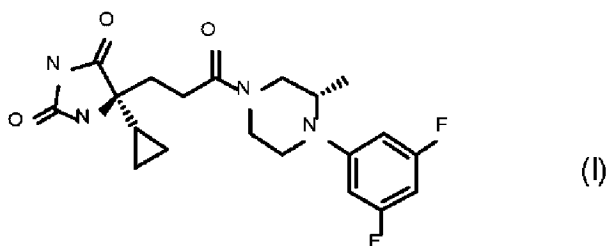
Соединения по изобретению могут иметь один или несколько асимметричных центров; поэтому такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей.

Если не указано иное, подразумевается, что описание или наименование конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает как отдельные энантиомеры, так и их смеси, рацемические или иных. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

Понятно, что соединения по изобретению могут метаболизироваться с образованием биологически активных метаболитов.

Изобретение

В настоящем документе представлены, среди прочего, твердые формы (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксипропил]имидазолидин-2,4-диона формулы (I), и фармацевтические композиции, включающие их, и способы их получения, а также применение указанных твердых форм или композиций для профилактики и/или лечения воспалительных состояний, мышечных заболеваний, фиброзирующих заболеваний, вирусной инфекции и/или заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, в частности, остеоартрита.



В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению является аморфной.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет

собой кристаллическую форму.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой сольват. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой гидрат или дигидрат. В более конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой дигидрат.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению является несольватированной. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению является безводной.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой форму дигидрата (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона (Форма I). В наиболее конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой кристаллическую форму дигидрата (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона (Форма I).

В другом варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой безводную форму (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона (Форма II). В наиболее конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой кристаллическую безводную форму (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона (Форма II).

Аморфная форма

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению является аморфной. В одном варианте осуществления твердая форма изобретения характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, в соответствии с фиг. 18.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению является аморфной и дополнительно характеризуется кривой ДСК, по существу, в соответствии с фиг.20.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению является аморфной и характеризуется порошковой рентгенограммой, по существу, в соответствии с фиг. 18, и кривой ДСК, по существу, в соответствии с фиг. 20.

Полиморфная форма I

В настоящем документе, среди прочего, представлена твердая форма дигидрата (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона. В другом варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой кристаллическую форму (Форма I). В еще одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой кристаллическую форму (Форма I) и может характеризоваться одним или несколькими параметрами, более подробно описанными ниже.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I и может характеризоваться порошковой рентгенограммой,

имеющей один или несколько пиков в следующих положениях: 6,2, 12,5, 14,1, 14,6, 15,6, 15,7, 17,8, 18,0, 18,8, 19,1, 19,7, 20,8, 21,4, 22,4, 25,2, 26,4, 28,9 или $29,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В наиболее конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей один или несколько пиков в следующих положениях: 6,2, 12,5, 14,1, 14,6, 15,6, 15,7, 17,8, 18,0, 18,8, 19,1, 19,7, 20,8, 21,4, 22,4, 25,2, 26,4, 28,9 или $29,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$; и порошковой рентгенограммой, по существу, как показано на фиг. 1.

В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей по меньшей мере 1, 5, 10, 15 или более пиков в следующих положениях: 6,2, 12,5, 14,1, 14,6, 15,6, 15,7, 17,8, 18,0, 18,8, 19,1, 19,7, 20,8, 21,4, 22,4, 25,2, 26,4, 28,9 или $29,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей пики в следующих положениях: 6,2, 12,5, 15,7, 19,1, 25,2 и $26,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей пики в следующих положениях: 6,2, 12,5, 14,1, 15,7, 19,1, 21,4, 22,4, 25,2 и $26,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей пики в следующих положениях: 6,2, 12,5, 14,1, 14,6, 15,6, 15,7, 17,8, 18,0, 18,8, 19,1, 19,7, 20,8, 21,4, 22,4, 25,2, 26,4, 28,9 и $29,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, по существу, как показано на фиг. 1. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I и дополнительно характеризуется профилем ДСК на фиг.3. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I и дополнительно характеризуется профилем ТГА на фиг. 5.

Полиморфная форма II

В настоящем документе, среди прочего, представлена безводная твердая форма (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксипропил]имидазолидин-2,4-диона. В другом варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой кристаллическую форму (Форма II). В еще одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой кристаллическую форму (Форма II) и может характеризоваться одним или несколькими параметрами, более подробно описанными ниже.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет

собой полиморфную форму II и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей один или несколько пиков в следующих положениях: 8,5, 10,3, 12,6, 13,2, 13,6, 14,7, 15,3, 15,7, 16,7, 18,3, 18,6, 20,3, 20,8, 22,9, 24,5, 27,2 или $30,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму II и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей по меньшей мере 1, 5, 10, 15 или более пиков в следующих положениях: 8,5, 10,3, 12,6, 13,2, 13,6, 14,7, 15,3, 15,7, 16,7, 18,3, 18,6, 20,3, 20,8, 22,9, 24,5, 27,2 или $30,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму II и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей пики в следующих положениях: 10,3, 15,3, 15,7, 16,7, $18,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму II и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей пики в следующих положениях: 10,3, 15,3, 15,7, 16,7, 18,6, 24,5, $30,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму II и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей пики в следующих положениях: 8,5, 10,3, 12,6, 13,2, 13,6, 14,7, 15,3, 15,7, 16,7, 18,3, 18,6, 20,3, 20,8, 22,9, 24,5, 27,2 и $30,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму II и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, по существу, как показано на фиг. 2. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму II и дополнительно характеризуется профилем ДСК на фиг. 4. В более конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму II и дополнительно характеризуется профилем ТГА на фиг. 6.

Полиморфная форма III

В настоящем документе, среди прочего, представлена твердая форма (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона. В другом варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой кристаллическую форму (Форма III). В еще одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой кристаллическую форму (Форма III) и может характеризоваться одним или несколькими параметрами, более подробно описанными ниже.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму III и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей один или несколько пиков в следующих положениях: 9,0, 11,0, 11,4, 14,2, 15,0, 16,4, 16,6, 17,5, 18,1, 18,6, 18,8, 19,3, 20,0, 20,5, 21,7, 22,4, 23,4, 23,8, 26,2, 26,6 или $27,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму III и может характеризоваться порошковой

рентгенограммой, имеющей по меньшей мере 1, 5, 10, 15 или более пиков в следующих положениях: 9,0, 11,0, 11,4, 14,2, 15,0, 16,4, 16,6, 17,5, 18,1, 18,6, 18,8, 19,3, 20,0, 20,5, 21,7, 22,4, 23,4, 23,8, 26,2, 26,6 или $27,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму III и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей пики в следующих положениях: 11,0, 16,6, 17,5, 18,8, 20,5 и $22,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму III и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей пики в следующих положениях: 9,0, 11,0, 14,2, 16,4, 16,6, 17,5, 18,6, 18,8, 20,5, 22,4, 23,4 и $26,2, \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму III и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, имеющей пики в следующих положениях: 9,0, 11,0, 11,4, 14,2, 15,0, 16,4, 16,6, 17,5, 18,1, 18,6, 18,8, 19,3, 20,0, 20,5, 21,7, 22,4, 23,4, 23,8, 26,2, 26,6 и $27,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

В одном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму III и может характеризоваться порошковой рентгенограммой, по существу, как показано на фиг. 15. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму III и дополнительно характеризуется профилем ДСК на фиг. 16. В более конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму III и дополнительно характеризуется профилем ТГА на фиг. 17.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

В некоторых вариантах осуществления твердые формы, раскрытые в настоящем документе, могут быть включены в твердую лекарственную форму, такую как таблетка. Например, в некоторых вариантах осуществления твердая форма, раскрытая в настоящем документе, может быть представлена в виде таблетки в количестве от 50 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления представлена таблетка, включающая от 50 мг до 1000 мг полиморфной формы I. В некоторых вариантах осуществления представлена таблетка, включающая от 50 мг до 1000 мг полиморфной формы II. В некоторых вариантах осуществления представлена таблетка, включающая от 50 мг до 1000 мг полиморфной формы III. В некоторых вариантах осуществления представлена таблетка, включающая от 50 мг до 1000 мг аморфной формы.

В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая твердую форму по изобретению и инертный твердый разбавитель. В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая 29-31% масс. полиморфной формы I и 42-43% масс. инертного твердого разбавителя. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой

полиморфную форму I или полиморфную форму II. В другом конкретном варианте осуществления инертный твердый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы.

В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая твердую форму по изобретению, первый инертный твердый разбавитель и второй инертный твердый разбавитель. В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая 29-31% масс. полиморфной формы I, 42-43% масс. первого инертного твердого разбавителя и 19,5-20,5% масс. второго инертного разбавителя. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I или полиморфную форму II. В более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы. В другом более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой кукурузный крахмал.

В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая твердую форму по изобретению, первый инертный твердый разбавитель и второй инертный твердый разбавитель. В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая 29-31% масс. полиморфной формы I, 42-43% масс. первого инертного твердого разбавителя, 19,5-20,5% масс. второго инертного разбавителя и 6,5-7,5% масс. разрыхлителя. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I или полиморфную форму II. В более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы. В другом более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой кукурузный крахмал. В еще одном более конкретном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой повидон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая твердую форму по изобретению, первый инертный твердый разбавитель и второй инертный твердый разбавитель. В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая 29-31% масс. полиморфной формы I, 42-43% масс. первого инертного твердого разбавителя, 19,5-20,5% масс. второго инертного разбавителя, 6,5-7,5% масс. разрыхлителя и 0,15-0,25% масс. скользящего вещества. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I или полиморфную форму II. В более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы. В другом более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой кукурузный крахмал. В еще одном более конкретном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой повидон. В

еще одном более конкретном варианте осуществления скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая по массе:

- 1) 29-31% масс. твердой формы по изобретению,
- 2) 42-43% масс. моногидрата лактозы,
- 3) 19,5-20,5% масс. кукурузного крахмала
- 4) 6,5-7,5% масс. повидона
- 5) 0,15-0,25% масс. коллоидного диоксида кремния
- 6) 0,4-0,6% масс. стеарата магния

В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая по массе:

- 1) примерно 30% масс. твердой формы по изобретению,
- 2) примерно 42,3% масс. моногидрата лактозы,
- 3) примерно 20% масс. кукурузного крахмала
- 4) примерно 7% масс. повидона
- 5) примерно 0,2% масс. коллоидного диоксида кремния
- 6) примерно 0,5% масс. стеарата магния

В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая по массе:

- 1) 29-31% масс. полиморфной формы II,
- 2) 42-43% масс. моногидрата лактозы,
- 3) 19,5-20,5% масс. кукурузного крахмала
- 4) 6,5-7,5% масс. повидона
- 5) 0,15-0,25% масс. коллоидного диоксида кремния
- 6) 0,4-0,6% масс. стеарата магния

В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая по массе:

- 1) примерно 30% масс. полиморфной формы II,
- 2) примерно 42,3% масс. моногидрата лактозы,
- 3) примерно 20% масс. кукурузного крахмала
- 4) примерно 7% масс. повидона
- 5) примерно 0,2% масс. коллоидного диоксида кремния
- 6) примерно 0,5% масс. стеарата магния

В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая твердую форму по изобретению и инертный твердый разбавитель. В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая 49-51% масс. полиморфной формы I и 22-23% масс. инертного твердого разбавителя. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой

полиморфную форму I или полиморфную форму II. В другом конкретном варианте осуществления инертный твердый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы.

В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая твердую форму по изобретению, первый инертный твердый разбавитель и второй инертный твердый разбавитель. В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая 49-51% масс. полиморфной формы I, 22-23% масс. первого инертного твердого разбавителя и 19,5-20,5% масс. второго инертного разбавителя. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I или полиморфную форму II. В более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы. В другом более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой кукурузный крахмал.

В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая твердую форму по изобретению, первый инертный твердый разбавитель и второй инертный твердый разбавитель. В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая 49-51% масс. полиморфной формы I, 22-23% масс. первого инертного твердого разбавителя, 19,5-20,5% масс. второго инертного разбавителя и 6,5-7,5% масс. разрыхлителя. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I или полиморфную форму II. В более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы. В другом более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой кукурузный крахмал. В еще одном более конкретном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой повидон.

В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая твердую форму по изобретению, первый инертный твердый разбавитель и второй инертный твердый разбавитель. В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая 49-51% масс. полиморфной формы I, 22-23% масс. первого инертного твердого разбавителя, 19,5-20,5% масс. второго инертного разбавителя, 6,5-7,5% масс. разрыхлителя и 0,15-0,25% масс. скользящего вещества. В конкретном варианте осуществления твердая форма по изобретению представляет собой полиморфную форму I или полиморфную форму II. В более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой моногидрат лактозы. В другом более конкретном варианте осуществления первый инертный твердый разбавитель представляет собой кукурузный крахмал. В еще одном более конкретном варианте осуществления разрыхлитель представляет собой повидон. В

еще одном более конкретном варианте осуществления скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая по массе:

- 1) 49-51% масс. твердой формы по изобретению,
- 2) 22-23% масс. моногидрата лактозы, (разбавитель)
- 3) 19,5-20,5% масс. кукурузного крахмала (разбавитель)
- 4) 6,5-7,5% масс. повидона (разрыхлитель)
- 5) 0,15-0,25% масс. коллоидного диоксида кремния (скользящее вещество)
- 6) 0,4-0,6% масс. стеарата магния (смазывающее вещество)

В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая по массе:

- 1) примерно 50% масс. твердой формы по изобретению,
- 2) примерно 22,3% масс. моногидрата лактозы,
- 3) примерно 20% масс. кукурузного крахмала
- 4) примерно 7% масс. повидона
- 5) примерно 0,2% масс. коллоидного диоксида кремния
- 6) примерно 0,5% масс. стеарата магния

В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая по массе:

- 1) 49-51% масс. полиморфной формы II,
- 2) 22-23% масс. моногидрата лактозы, (разбавитель)
- 3) 19,5-20,5% масс. кукурузного крахмала (разбавитель)
- 4) 6,5-7,5% масс. повидона (разрыхлитель)
- 5) 0,15-0,25% масс. коллоидного диоксида кремния (скользящее вещество)
- 6) 0,4-0,6% масс. стеарата магния (смазывающее вещество)

В конкретном варианте осуществления в настоящем документе представлена, среди прочего, фармацевтическая композиция, включающая по массе:

- 1) примерно 50% масс. полиморфной формы II,
- 2) примерно 22,3% масс. моногидрата лактозы,
- 3) примерно 20% масс. кукурузного крахмала
- 4) примерно 7% масс. повидона
- 5) примерно 0,2% масс. коллоидного диоксида кремния
- 6) примерно 0,5% масс. стеарата магния

При использовании в качестве фармацевтического препарата соединение по изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены способами, хорошо известными в области фармацевтики, и включают по меньшей мере одно активное соединение по настоящему изобретению в соответствии с формулой I. Как правило, соединение по изобретению вводят в фармацевтически эффективном количестве. Конкретное количество соединения по

изобретению для введения, как правило, будет определяться лечащим врачом в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, конкретное вводимое соединение по изобретению, возраст, массу тела и реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов пациента, и тому подобное.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить различными путями, включая пероральный, ректальный, трансдермальный, подкожный, внутрисуставный, внутривенный, внутримышечный и интраназальный. В зависимости от предполагаемого пути поставки, соединение по изобретению предпочтительно формулируют в виде композиций для инъекций или для перорального введения, либо в виде мази, в виде лосьонов или пластырей для трансдермального введения.

Композиции для перорального введения могут принимать форму нерасфасованных жидких растворов или суспензий, или нерасфасованных порошков. Однако чаще эти композиции представляют в виде стандартных лекарственных форм для облегчения точного дозирования. Термин «стандартные лекарственные формы» означает физически дискретные единицы, подходящие в качестве единичных дозировок для человека и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим эксципиентом, наполнителем или носителем. Типичные стандартные лекарственные формы включают предварительно заполненные ампулы или шприцы, содержащие предварительно отмеренные количества жидких композиций, или пилюли, таблетки, капсулы или тому подобное в случае твердых композиций. В таких композициях соединение по изобретению в соответствии с формулой I обычно является минорным компонентом (от примерно 0,1 до примерно 50% масс., или предпочтительно от примерно 1 до примерно 40% масс.), при этом остальное количество составляют различные наполнители или носители и технологические добавки, полезные для формирования желаемой лекарственной формы.

Жидкие формы, подходящие для перорального введения, могут включать подходящий водный или неводный носитель с буферами, суспендирующие и диспергирующие агенты, красители, ароматизаторы и т.п. Твердые формы могут включать, например, любой из следующих ингредиентов или соединение по настоящему изобретению подобного рода: связующие, такие как микрокристаллическая целлюлоза, камедь трагаканта или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза; разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или отдушка, такая как мятная или апельсиновая отдушка.

Композиции для инъекций обычно основаны на стерильном физиологическом растворе или фосфатно-солевом буферном растворе для инъекций или других подходящих для инъекций носителях, известных в данной области. Также как в композициях, описанных выше, активное соединение по изобретению в соответствии с

формулой I в таких композициях обычно является второстепенным компонентом, часто составляющим от примерно 0,05 до 10% масс., а остальное количество составляет используемый для инъекций носитель и т.п.

Трансдермальные композиции, как правило, формулируют в виде мази или крема для местного применения, содержащих активный ингредиент(ингредиенты), как правило, в количестве от примерно 0,01 до примерно 20% масс., предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 20% масс., предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 10% мас., и более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 15% масс. Когда композиции формулируют в виде мази, активные ингредиенты обычно объединяют либо с парафиновой, либо со смешиваемой с водой основой для мази. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть сформулированы в виде крема, например, с основой для крема типа масло-в-воде. Такие трансдермальные препараты хорошо известны в данной области и, как правило, включают дополнительные ингредиенты для усиления проникновения в кожу, стабильности активных ингредиентов или лекарственной формы. Все эти известные трансдермальные лекарственные формы и ингредиенты включены в объем настоящего изобретения.

Соединение по настоящему изобретению также можно вводить с использованием устройства для трансдермальной доставки. Соответственно, трансдермальное введение может быть выполнено с использованием пластыря, либо мембраны накопительного типа, либо пористой мембраны, либо разновидности с твердой матрицей.

Описанные выше компоненты для вводимых перорально, путем инъекции или вводимых местным путем композиций являются просто репрезентативными. Другие вещества, а также процедуры обработки и тому подобное описаны в Part 8 of Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Соединение по настоящему изобретению также можно вводить в формах замедленного высвобождения или из систем доставки с замедленным высвобождением лекарственного средства. Описание соответствующих веществ, обеспечивающих замедленное высвобождение, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences.

Следующие примеры композиций иллюстрируют соответствующие фармацевтические композиции, которые можно получить в соответствии с настоящим изобретением. Настоящее изобретение, однако, не ограничивается следующими фармацевтическими композициями.

Лекарственная форма 1 - Таблетки

Соединение по изобретению в соответствии с формулой I можно смешать в виде сухого порошка с сухим желатиновым связующим в массовом соотношении приблизительно 1:2. Можно добавить небольшое количество стеарата магния в качестве смазывающего вещества. Смесь можно формовать в виде таблеток 240-270 мг (75 мг активного соединения по изобретению в соответствии с формулой I на таблетку) в таблеточном прессе.

Лекарственная форма 2 - Капсулы

Соединение по изобретению формулы I в виде сухого порошка можно смешать с разбавителем крахмалом при массовом соотношении примерно 1:1. Смесью можно заполнить 250 мг капсулы (125 мг активного соединения по изобретению в соответствии с формулой I на капсулу).

Лекарственная форма 3 - Жидкость

Соединение по изобретению формулы I (125 мг) можно смешать с сахарозой (1,75 г) и ксантановой смолой (4 мг), и полученную смесь можно перемешать, пропустить через сито No.10 меш США и затем смешать с приготовленным заранее раствором микрокристаллической целлюлозы и натрийкарбоксиметилцеллюлозы (11:89, 50 мг) в воде. Бензоат натрия (10 мг), ароматизатор и краситель можно разбавить водой и добавить при перемешивании. Затем можно добавить при перемешивании достаточное количество воды. Затем можно добавить воду в количестве, достаточном для получения общего объема 5 мл.

Лекарственная форма 4 - Таблетки

Соединение по настоящему изобретению в соответствии с формулой I можно смешать в виде сухого порошка с сухим желатиновым связующим в массовом соотношении приблизительно 1:2. Можно добавить небольшое количество стеарата магния в качестве смазывающего вещества. Смесь можно формовать в виде таблеток 450-900 мг (150-300 мг активного соединения по изобретению в соответствии с формулой I) в таблеточном прессе.

Иллюстративный пример - таблетки

Соед.1 (50 г), моногидрат лактозы (22,5 г), микрокристаллическая целлюлоза (23 г), безводный коллоидный диоксид кремния (0,5 г) и кроскармеллозу натрия (3 г) взвешивают по отдельности, переносят в подходящий приемник и смешивают.

Полученный порошок подвергают сухому гранулированию с помощью валкового уплотнения. Гранулы просеивают через сито 500 мкм, добавляют стеарат магния (0,5 г) и перемешивают.

Конечная смесь затем прессуется в таблетки с помощью таблеточного пресса с усилием ± 20 Н.

Лекарственная форма 5 - Для инъекций

Соединение по изобретению формулы I можно растворить или суспендировать в забуференном стерильном солевом растворе для инъекций в водной среде до концентрации примерно 5 мг/мл.

Лекарственная форма 6 - Для местного введения

Стеариловый спирт (250 г) и медицинский вазелин (250 г) можно расплавить примерно при 75°C, и затем можно добавить смесь A соединения по изобретению формулы I (50 г), метилпарабена (0,25 г), пропилпарабена (0,15 г), лаурилсульфата натрия (10 г) и пропиленгликоля (120 г), растворенных в воде (примерно 370 г), и полученную смесь можно перемешать до затвердевания.

Способ лечения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по настоящему изобретению, для применения в профилактике и/или лечении воспалительных заболеваний. В частности, термин относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, ювенильному идиопатическому артриту, псориазу, псориатическому артриту, анкилозирующему спондилиту, аллергическому заболеванию дыхательных путей (например, астма, ринит), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит), связанным с эндотоксином болезненным состояниям (например, осложнения после операции шунтирования или хронические эндотоксиновые состояния, способствующие, например, хронической сердечной недостаточности), и сопутствующим заболеваниям, затрагивающим хрящи, например, суставы. Более конкретно, термин относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений по изобретению или фармацевтических композиций, включающих соединение по изобретению, в получении лекарственного средства для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний. В частности, термин относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, ювенильному идиопатическому артриту, псориазу, псориатическому артриту, анкилозирующему спондилиту, аллергическому заболеванию дыхательных путей (например, астма, ринит), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит), связанным с эндотоксином болезненным состоянием (например, осложнения после операции шунтирования или хронические эндотоксиновые состояния, способствующие, например, хронической сердечной недостаточности), и сопутствующим заболеваниям, затрагивающим хрящи, например, суставы. Более конкретно, термин относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит).

В дополнительных аспектах способа лечения настоящее изобретение предоставляет способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего воспалительными заболеваниями, включающие введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, ювенильному идиопатическому артриту, псориазу, псориатическому артриту, анкилозирующему спондилиту, аллергическому заболеванию дыхательных путей (например, астма, ринит), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), воспалительным заболеваниям

кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит), связанным с эндотоксином болезненным состоянием (например, осложнения после операции шунтирования или хронические эндотоксиновые состояния, способствующие, например, хронической сердечной недостаточности), и сопутствующим заболеваниям, затрагивающим хрящи, например, суставы. Более конкретно, термин относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и другое терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой средство для лечения воспалительных заболеваний. В частности, термин относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, ювенильному идиопатическому артриту, псориазу, псориазическому артриту, анкилозирующему спондилиту, аллергическому заболеванию дыхательных путей (например, астма, ринит), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит), связанным с эндотоксином болезненным состоянием (например, осложнения после операции шунтирования или хронические эндотоксиновые состояния, способствующие, например, хронической сердечной недостаточности), и сопутствующим заболеваниям, затрагивающим хрящи, например, суставы. Более конкретно, термин относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, астме, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по настоящему изобретению, для применения в профилактике и/или лечении мышечного заболевания. В частности, термин относится к мышечной дистрофии. Более конкретно, термин относится к мышечной дистрофии Дюшенна, мышечной дистрофии Беккера, миотонической дистрофии, фациоскапулохумеральной мышечной дистрофии, врожденной дистрофии и/или конечностно-поясной дистрофии. Наиболее конкретно, термин относится к мышечной дистрофии Дюшенна.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений по изобретению или фармацевтических композиций, включающих соединение по изобретению, в получении лекарственного средства для профилактики и/или лечения мышечного заболевания. В частности, термин относится к мышечной дистрофии. Более конкретно, термин относится к мышечной дистрофии Дюшенна, мышечной дистрофии Беккера, миотонической дистрофии, фациоскапулохумеральной мышечной дистрофии, врожденной дистрофии и/или конечностно-поясной дистрофии. Наиболее конкретно, термин относится к мышечной дистрофии Дюшенна.

В дополнительных аспектах способа лечения настоящее изобретение

предоставляет способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего мышечным заболеванием, включающие введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин относится к мышечной дистрофии. Более конкретно, термин относится к мышечной дистрофии Дюшенна, мышечной дистрофии Беккера, миотонической дистрофии, фациоскапулохумеральной мышечной дистрофии, врожденной дистрофии и/или конечностно-поясной дистрофии. Наиболее конкретно, термин относится к мышечной дистрофии Дюшенна.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и другое терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой средство для лечения мышечного заболевания. В частности, термин относится к мышечной дистрофии. Более конкретно, термин относится к мышечной дистрофии Дюшенна, мышечной дистрофии Беккера, миотонической дистрофии, фациоскапулохумеральной мышечной дистрофии, врожденной дистрофии и/или конечностно-поясной дистрофии. Наиболее конкретно, термин относится к мышечной дистрофии Дюшенна.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по настоящему изобретению, для применения в профилактике и/или лечении фиброзирующих заболеваний. В частности, термин относится к фиброзу отдельных органов или тканей, таких как сердце, почка, печень, суставы, легкое, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, роговица, сетчатка, костно-мышечная система и желудочнокишечный тракт. В частности, термин фиброзирующие заболевания относится к легочному фиброзу (такому как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), прогрессирующий массивный фиброз (PMF) и/или кистозный фиброз (CF)), другим диффузным паренхиматозным заболеваниям легких различной этиологии, включая ятрогенный лекарственно-индуцированный фиброз, фиброз, индуцированный профессиональными факторами и/или окружающей средой, гранулематозным заболеваниям (саркоидоз, гиперсенситивный пневмонит), коллагенозу сосудов, альвеолярному протеинозу, гранулематозу из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматозу, наследственным заболеваниям (синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, нарушение обмена веществ, семейное интерстициальное заболевание легких); радиационно-индуцированному фиброзу; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); склеродермии; блеомицин-индуцированному фиброзу легких; хронической астме; силикозу; асбест-индуцированному фиброзу легких; острому респираторному дистресс-синдрому (ARDS); фиброзу почек; поликистозному заболеванию (PKD), аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD), тубулоинтерстициальному фиброзу;

гломерулярному нефриту; фокально-сегментарному гломерулосклерозу; IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии; гипертензии; синдрому Альпорта; фиброзу кишечника; фиброзу печени; циррозу; алкогольному фиброзу печени; токсическому/лекарственно-индуцированному фиброзу печени; гемохроматозу; неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ); повреждению желчных протоков; первичному билиарному циррозу; инфекция-индуцированному фиброзу печени; фиброзу печени, индуцированному вирусом; и аутоиммунному гепатиту; рубцеванию роговицы; гипертрофическим рубцам; болезни Дюпюитрена, келоидам, фиброзу кожи; кожной склеродермии; системному склерозу, повреждению/фиброзу спинного мозга; миелофиброзу; рестенозу сосудов; атеросклерозу; артериосклерозу; гранулематозу Вегенера; болезни Пейрони или хроническому лимфоцитарному. Более конкретно, термин относится к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, фокально-сегментарному гломерулосклерозу, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) и/или неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ). Наиболее конкретно, термин относится к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ), IgA-нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) и/или неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений по изобретению или фармацевтических композиций, включающих соединение по изобретению, в получении лекарственного средства для профилактики и/или лечения фиброзирующих заболеваний. В частности, термин относится к фиброзу отдельных органов или тканей, таких как сердце, почка, печень, суставы, легкое, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, роговица, сетчатка, костно-мышечная система и желудочнокишечный тракт. В частности, термин фиброзирующие заболевания относится к легочному фиброзу (такому как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), прогрессирующий массивный фиброз (PMF) и/или кистозный фиброз (CF)), другим диффузным паренхиматозным заболеваниям легких различной этиологии, включая ятрогенный лекарственно-индуцированный фиброз, фиброз, индуцированный профессиональными факторами и/или окружающей средой, гранулематозные заболевания (саркоидоз, гиперсенситивный пневмонит), коллагеноз сосудов, альвеолярный протеиноз, гранулематоз из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные заболевания (синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, нарушение обмена веществ, семейное интерстициальное заболевание легких); радиационно-индуцированному фиброзу; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); склеродермии; блеомицин-индуцированному фиброзу легких; хронической астме; силикозу; асбест-индуцированному фиброзу легких; острому респираторному дистресс-синдрому (ARDS); фиброзу почек; поликистозному заболеванию (PKD), аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD), тубулоинтерстициальному фиброзу; гломерулярному нефриту; фокально-сегментарному гломерулосклерозу; IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии; гипертензии; синдрома Альпорта; фиброзу кишечника;

фиброзу печени; циррозу; алкогольному фиброзу печени; токсическому/лекарственно-индуцированному фиброзу печени; гемохроматозу; неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ); повреждению желчных протоков; первичному билиарному циррозу; инфекция-индуцированному фиброзу печени; фиброзу печени, индуцированному вирусом; и аутоиммунному гепатиту; рубцеванию роговицы; гипертрофическим рубцам; болезни Дюпюитрена, келоидам, фиброзу кожи; кожной склеродермии; системному склерозу, повреждению/фиброзу спинного мозга; миелофиброзу; рестенозу сосудов; атеросклерозу; артериосклерозу; гранулематозу Вегенера; болезни Пейрони или хроническому лимфоцитарному. Более конкретно, термин относится к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, фокально-сегментарному гломерулосклерозу, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) и/или неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ). Наиболее конкретно, термин относится к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ), IgA-нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) и/или неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ).

В дополнительных аспектах способа лечения настоящее изобретение предоставляет способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего фиброзирующими заболеваниями, включающие введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин относится к фиброзу отдельных органов или тканей, таких как сердце, почка, печень, суставы, легкое, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, роговица, сетчатка, костно-мышечная система и желудочнокишечный тракт. В частности, термин фиброзирующие заболевания относится к легочному фиброзу (такому как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), прогрессирующий массивный фиброз (PMF) и/или кистозный фиброз (CF)), другим диффузным паренхиматозным заболеваниям легких различной этиологии, включая ятрогенный лекарственно-индуцированный фиброз, фиброз, индуцированный профессиональными факторами и/или окружающей средой, гранулематозные заболевания (саркоидоз, гиперсенситивный пневмонит), коллагеноз сосудов, альвеолярный протеиноз, гранулематоз из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные заболевания (синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, нарушение обмена веществ, семейное интерстициальное заболевание легких); радиационно-индуцированному фиброзу; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); склеродермии; блеомицин-индуцированному фиброзу легких; хронической астме; силикозу; асбест-индуцированному фиброзу легких; острому респираторному дистресс-синдрому (ARDS); фиброзу почек; поликистозному заболеванию (PKD), аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD), тубулоинтерстициальному фиброзу; гломерулярному нефриту; фокально-сегментарному гломерулосклерозу; IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии; гипертензии; синдрому Альпорта; фиброзу кишечника; фиброзу печени; циррозу; алкогольному фиброзу печени; токсическому/лекарственно-

индуцированному фиброзу печени; гемохроматозу; неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ); повреждению желчных протоков; первичному билиарному циррозу; инфекция-индуцированному фиброзу печени; фиброзу печени, индуцированному вирусом; и аутоиммунному гепатиту; рубцеванию роговицы; гипертрофическим рубцам; болезни Дюпюитрена, келоидам, фиброзу кожи; кожной склеродермии; системному склерозу, повреждению/фиброзу спинного мозга; миелофиброзу; рестенозу сосудов; атеросклерозу; артериосклерозу; гранулематозу Вегенера; болезни Пейрони или хроническому лимфоцитарному. Более конкретно, термин относится к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, фокально-сегментарному гломерулосклерозу, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) и/или неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ). Наиболее конкретно, термин относится к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ), IgA-нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) и/или неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и другое терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой средство для лечения фиброзирующих заболеваний. В частности, термин относится к фиброзу отдельных органов или тканей, таких как сердце, почка, печень, суставы, легкое, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, роговица, сетчатка, костно-мышечная система и желудочнокишечный тракт. В частности, термин фиброзирующие заболевания относится к легочному фиброзу (такому как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), прогрессирующий массивный фиброз (PMF) и/или кистозный фиброз (CF)), другим диффузным паренхиматозным заболеваниям легких различной этиологии, включая ятрогенный лекарственно-индуцированный фиброз, фиброз, индуцированный профессиональными факторами и/или окружающей средой, гранулематозные заболевания (саркоидоз, гиперсенситивный пневмонит), коллагеноз сосудов, альвеолярный протеиноз, гранулематоз из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные заболевания (синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, нарушение обмена веществ, семейное интерстициальное заболевание легких); радиационно-индуцированному фиброзу; хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); склеродермии; блеомицин-индуцированному фиброзу легких; хронической астме; силикозу; асбест-индуцированному фиброзу легких; острому респираторному дистресс-синдрому (ARDS); фиброзу почек; поликистозному заболеванию (PKD), аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD), тубулоинтерстициальному фиброзу; гломерулярному нефриту; фокально-сегментарному гломерулосклерозу; IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии; гипертензии; синдрому Альпорта; фиброзу кишечника; фиброзу печени; циррозу; алкогольному фиброзу печени; токсическому/лекарственно-индуцированному фиброзу печени; гемохроматозу; неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ); повреждению желчных протоков; первичному билиарному циррозу; инфекция-

индуцированному фиброзу печени; фиброзу печени, индуцированному вирусом; и аутоиммунному гепатиту; рубцеванию роговицы; гипертрофическим рубцам; болезни Дюпюитрена, келоидам, фиброзу кожи; кожной склеродермии; системному склерозу, повреждению/фиброзу спинного мозга; миелофиброзу; рестенозу сосудов; атеросклерозу; артериосклерозу; гранулематозу Вегенера; болезни Пейрони или хроническому лимфоцитарному. Более конкретно, термин относится к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ), IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии, фокально-сегментарному гломерулосклерозу, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) и/или неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ). Наиболее конкретно, термин относится к идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ), IgA-нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) и/или неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по настоящему изобретению, для применения в профилактике и/или лечении вирусной инфекции. В частности, термин относится к инфлюэнца или гриппу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений по изобретению или фармацевтических композиций, включающих соединение по изобретению, в получении лекарственного средства для профилактики и/или лечения вирусной инфекции. В частности, термин относится к инфлюэнца или гриппу.

В дополнительных аспектах способа лечения настоящее изобретение предоставляет способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего вирусной инфекцией, включающие введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для лечения или профилактики указанного состояния.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и другое терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой средство для лечения вирусной инфекции.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по настоящему изобретению, для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща. В конкретном варианте осуществления заболевания, связанные с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, выбраны из остеоартрита, псориатического артрита, ювенильного ревматоидного артрита, подагрического артрита, септического или инфекционного артрита, реактивного артрита, рефлекторной симпатической дистрофии, альгодистрофии, ахондроплазии, болезни Педжета, синдрома Титце или реберного хондрита, фибромиалгии, остеохондрита, нейрогенного или нейропатического артрита,

артропатии, саркоидоза, амилоза, гидрартроза, периодической болезни, ревматоидного спондилита, эндемичных форм артрита, таких как эндемический деформирующий остеоартрит, болезнь Мселени и болезнь Хандигоду; дегенерации в результате фибромиалгии, системной красной волчанки, склеродермии и анкилозирующего спондилита. Более конкретно, заболевания, связанные с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, представляют собой остеоартрит (ОА).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений по изобретению или фармацевтических композиций, включающих соединение по изобретению, в получении лекарственного средства для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща. В конкретном варианте осуществления заболевания, связанные с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, выбраны из остеоартрита, псориатического артрита, ювенильного ревматоидного артрита, подагрического артрита, септического или инфекционного артрита, реактивного артрита, рефлекторной симпатической дистрофии, альгодистрофии, ахондроплазии, болезни Педжета, синдрома Титце или реберного хондрита, фибромиалгии, остеохондрита, нейрогенного или нейропатического артрита, артропатии, саркоидоза, амилозы, гидрартроза, периодической болезни, ревматоидного спондилита, эндемичных форм артрита, таких как эндемический деформирующий остеоартрит, болезнь Мселени и болезнь Хандигоду; дегенерации в результате фибромиалгии, системной красной волчанки, склеродермии и анкилозирующего спондилита. Более конкретно, заболевания, связанные с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, представляют собой остеоартрит (ОА).

В дополнительных аспектах способа лечения настоящее изобретение предоставляет способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего заболеваниями, связанными с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, включающие введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для лечения или профилактики указанного состояния. заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща. В конкретном варианте осуществления заболевания, связанные с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, выбраны из остеоартрита, псориатического артрита, ювенильного ревматоидного артрита, подагрического артрита, септического или инфекционного артрита, реактивного артрита, рефлекторной симпатической дистрофии, альгодистрофии, ахондроплазии, болезни Педжета, синдрома Титце или реберного хондрита, фибромиалгии, остеохондрита, нейрогенного или нейропатического артрита, артропатии, саркоидоза, амилоза, гидрартроза, периодической болезни, ревматоидного спондилита, эндемичных форм артрита, таких как эндемический деформирующий остеоартрит, болезнь Мселени и болезнь Хандигоду; дегенерации в результате фибромиалгии, системной красной волчанки, склеродермии и анкилозирующего спондилита. Более конкретно, заболевания,

связанные с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, представляют собой остеоартрит (ОА).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предоставляет фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и другое терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой средство для лечения заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, причем способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, для лечения или профилактики указанного состояния. заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща. В конкретном варианте осуществления заболевания, связанные с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, выбраны из остеоартрита, псориатического артрита, ювенильного ревматоидного артрита, подагрического артрита, септического или инфекционного артрита, реактивного артрита, рефлекторной симпатической дистрофии, альгодистрофии, ахондроплазии, болезни Педжета, синдрома Титце или реберного хондрита, фибромиалгии, остеохондрита, нейрогенного или нейропатического артрита, артропатии, саркоидоза, амилоза, гидрартроза, периодической болезни, ревматоидного спондилита, эндемичных форм артрита, таких как эндемический деформирующий остеоартрит, болезнь Мселени и болезнь Хандигоду; дегенерации в результате фибромиалгии, системной красной волчанки, склеродермии и анкилозирующего спондилита. Более конкретно, заболевания, связанные с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща, представляют собой остеоартрит (ОА).

Для профилактики и/или лечения длительных состояний, таких как дегенеративные заболевания, режим лечения обычно растягивается на многие месяцы или годы, поэтому пероральное дозирование является предпочтительным для удобства и переносимости пациента. При пероральном приеме от одной до четырех (1-4) регулярных доз в день, особенно от одной до трех (1-3) регулярных доз в день, обычно от одной до двух (1-2) регулярных доз в день и наиболее типично одна (1) регулярная доза ежедневно являются репрезентативными схемами лечения. Альтернативно для лекарств длительного действия, с пероральным введением, один раз в две недели, один раз в неделю и один раз в день, являются репрезентативными схемами лечения. В частности, режим дозирования может составлять каждые 1-14 дней, более конкретно 1-10 дней, еще более конкретно 1-7 дней и наиболее конкретно 1-3 дня.

При использовании этих схем дозирования, каждая доза обеспечивает от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг соединения по изобретению, причем конкретные дозы каждая обеспечивают от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг и особенно от приблизительно 30 до приблизительно 250 мг.

Трансдермальные дозы обычно выбирают так, чтобы обеспечить аналогичные или более низкие уровни в крови, чем достигаемые с использованием доз для инъекций.

Уровни доз для инъекций находятся в диапазоне от примерно 0,1 мг/кг/час до по меньшей мере 10 мг/кг/час, все в течение от примерно 1 до примерно 120 часов, и особенно от 24 до 96 часов. Предварительную болюсную нагрузку от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг и более можно вводить для достижения адекватных стационарных уровней. Максимальная общая доза не должна превышать примерно 1 г/день для пациента, такого как человек с массой тела 40-80 кг.

При использовании для предотвращения возникновения состояния соединение по изобретению будет вводиться пациенту с риском развития заболевания, обычно по рекомендации и под наблюдением врача, при уровнях дозировки, описанных выше. Пациенты с риском развития определенного состояния, как правило, включают тех, кто имеет семейную историю заболевания, или тех, кто был идентифицирован генетическим тестированием или скринингом, как особенно восприимчивый к развитию состояния.

Соединение по изобретению можно вводить в качестве единственного активного средства или его можно вводить в комбинации с другими терапевтическими средствами, включая другие соединения изобретений, которые демонстрирует такую же или аналогичную терапевтическую активность и для которых определено, что они являются безопасными и эффективными при таком комбинированном введении. В конкретном варианте осуществления совместное введение двух (или более) средств позволяет использовать значительно более низкие дозы каждого, тем самым уменьшая наблюдаемые побочные эффекты.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению или фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению, вводят в качестве лекарственного средства. В конкретном варианте осуществления указанная фармацевтическая композиция дополнительно включает дополнительный активный ингредиент.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики заболевания, включающего воспаление, конкретные средства включают, но не ограничиваются ими, иммунорегуляторные средства, такие как азатиоприн, кортикостероиды (например, преднизолон или дексаметазон), циклофосфамид, циклоспорин А, такролимус, микофенолат, мофетил, муромонаб-CD3 (ОКТ3, например, Orthocolone®), АТG, аспирин, ацетаминофен, ибупрофен, напроксен и пироксикам.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики артрита (например, ревматоидный артрит), конкретные средства включают, но не ограничиваются ими, анальгетики, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), стероиды, синтетические DMARD (например, но без ограничения, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, ауранофин, ауротиомалат натрия, пеницилламин, хлорохин, гидроксихлорохин, азатиоприн, тофацитиниб, барицитиниб, фостаматиниб и циклоспорин) и биологические DMARD (например, но без ограничения, инфликсимаб,

этанерцепт, адалимумаб, ритуксимаб и абатацепт).

В одном варианте осуществления соединение по изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики пролиферативных нарушений, конкретные средства включают, но не ограничиваются ими: метотрексат, лейковорин, адриамицин, преднизон, блеомицин, циклофосфамид, 5-фторурацил, паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, винорелбин, доксорубицин, тамоксифен, торемифен, мегестрол ацетат, анастрозол, гозерелин, моноклональное антитело против HER2 (например, герцептинTM), капецитабин, ралоксифена гидрохлорид, ингибиторы EGFR (например, Iressa®, тарцеваTM, эрбитуксTM), ингибиторы VEGF (например, авастинTM), ингибиторы протеасом (например, VelcadeTM), гливек® и ингибиторы hsp90 (например, 17-AAG). Кроме того, соединение по изобретению в соответствии с формулой I можно вводить в сочетании с другими видами терапии, включая, но не ограничиваясь ими, лучевую терапию или хирургическое вмешательство. В конкретном варианте осуществления пролиферативное расстройство выбрано из рака, миелолифолиферативного заболевания или лейкоза.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики аутоиммунных заболеваний, конкретные средства включают, но не ограничиваются ими: глюкокортикоиды, цитостатические средства (например, аналоги пурина), алкилирующие средства (например, азотистые иприты) (циклофосфамид), нитрозомочевины, соединения платины по настоящему изобретению и другие), антиметаболиты (например, метотрексат, азатиоприн и меркаптопурин), цитотоксические антибиотики (например, дактиномицин антрациклины, митомицин С, блеомицин и митрамицин), антитела (например, анти-CD20, анти-CD25 или анти-CD3 (ОТКЗ) моноклональные антитела, Atgam® и Thymoglobuline®), циклоспорин, такролимус, рапамицин (сиролимус), интерфероны (например, IFN-β), TNF-связывающие белки (например, инфликсимаб, этанерцепт или адалимумаб), микофенолат, финголимод и мириоцин.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики отторжения трансплантата, конкретные средства включают, но не ограничиваются ими: ингибиторы кальциневрина (например, циклоспорин или такролимус (FK506)), ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус), антипролиферативные средства (например, азатиоприн, микофеноловая кислота), кортикостероиды (например, преднизолон, гидрокортизон), антитела (например, моноклональные антитела против рецептора IL-2Rα, базиликсимаб, даклизумаб), поликлональные антитела против Т-клеток (например, антитимоцитарный глобулин (ATG), антилимфоцитарный глобулин (ALG)).

В одном варианте осуществления соединение по изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики астмы и/или ринита и/или ХОБЛ, конкретные средства включают, но не ограничиваются ими: агонисты бета2-адренорецептора (например, сальбутамол, левальбутерол, тербуталин и битолтерол),

эпинефрин (ингалируемый или таблетки), антихолинергические средства (например, ипратропия бромид), глюкокортикоиды (пероральные или ингалируемые). В2-агонисты длительного действия (например, сальметерол, формотерол, бамбутерол и пероральный альбутерол с пролонгированным высвобождением), комбинации ингаляционных стероидов и бронходилататоров длительного действия (например, флутиказон/сальметерол, будесонид/формотерол), антагонисты и ингибиторы синтеза лейкотриена (например, монтелукаст, зафирлукаст и zileuton), ингибиторы высвобождения медиаторов (например, кромогликат и кетотифен), биологические регуляторы реакции IgE (например, омализумаб), антигистаминные препараты (например, цетеризин, циннаризин, фексофенадин) и сосудосуживающие (например, оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин и трамазолин)

Кроме того, соединение по изобретению можно вводить в сочетании с неотложной терапией по поводу астмы и/или ХОБЛ, такие способы лечения включают введение кислорода или гелиокса, небулизированного сальбутамола или тербуталина (необязательно в сочетании с антихолинергическими средствами (например, ипратропиум), системными стероидами (оральные или внутривенно, например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон или гидрокортизон), внутривенного сальбутамола, неспецифических бета-агонистов, инъекционный или ингаляционный (например, эпинефрин, изоэтарин, изопротеренол, метапротеренол), антихолинергическими средствами (в/в или небулайзеры, например, гликопирролат, атропин, ипратропий), метилксантинами (теофиллин, аминофиллин, бамифиллин), ингаляционными анестетиками, которые оказывают бронхолитическое действие (например, изофлуран, галотан, энфлуран), кетамин и внутривенно сульфат магния.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики воспалительного заболевания кишечника (IBD), конкретные средства включают, но не ограничиваются ими: глюкокортикоиды (например, преднизон, будесонид), синтетические болезнь-модифицирующие, иммуномодулирующие средства (например, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, месалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин) и биологические болезнь-модифицирующие, иммуномодулирующие средства (инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб и абатацепт).

В одном варианте осуществления соединение по изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики SLE, конкретные средства включают, но не ограничиваются ими: человеческие моноклональные антитела (белимумаб (Benlysta)), болезнь-модифицирующие противоревматические лекарственные средства (DMARD), такие как противомаларийные средства (например, плаквенил, гидроксихлорохин), иммунодепрессанты (например, метотрексат и азатиоприн), циклофосфамид и микофеноловую кислоту, иммунодепрессивные препараты и анальгетики, такие как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, опиаты (например, декстропропоксифен и ко-кодамол), опиоиды (например, гидрокодон,

оксикодон, MS Contin или метадон) и дурогезик-трансдермальный пластырь с фентанилом.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики псориаза, конкретные средства включают, но не ограничиваются ими: препараты для местного действия, такие как растворы для ванн, увлажнители, лечебные кремы и мази, содержащие деготь, дитранол (антралин), кортикостероиды, такие как дезоксиметазон (Topicort™), флуоцинонид, аналоги витамина D3 (например, кальципотриол), аргановое масло и ретиноиды (этретинат, ацитретин, тазаротен), системные препараты, такие как метотрексат, циклоспорин, ретиноиды, тиогуанин, гидроксимочевина, сульфасалазин, мофетила микофенолат, азатиоприн, такролимус, сложные эфиры фумаровой кислоты или биопрепараты, такие как Amevive™, Enbrel™, Humira™, Remicade™, Raptiva™ и устекинумаб (блокатор IL-12 и IL-12). Кроме того, соединение по изобретению можно вводить в сочетании с другими видами терапии, включая, помимо прочего, фототерапию или фотохимиотерапию (например, фототерапию псораленом и ультрафиолетом А (PUVA)).

В одном варианте осуществления соединение по изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики аллергической реакции, конкретные средства включают, но не ограничиваются ими: антигистамины (например, цетиризин, дифенгидрамин, фексофенадин, левоцетиризин), глюкокортикоиды (например, преднизон, бетаметазон, беклометазон, дексаметазон), эпинефрин, теофиллин или антилейкотриены (например, монтелукаст или зафирлукаст), антихолинергические средства и противоотечные средства.

Под совместным введением подразумеваются любые средства доставки двух или более терапевтических средств пациенту в рамках одного и того же режима лечения, как будет очевидно специалисту в данной области. Пока два или несколько средств могут вводиться одновременно в одной лекарственной форме, т.е. в виде одной фармацевтической композиции, это не существенно. Средства можно вводить в виде разных лекарственных форм и в разное время.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Общие способы

Данные порошковой рентгеновской дифракции собирали с использованием дифрактометра PANalytical Empyrean (PANalytical, Amelo, The Netherlands), оснащенного детектором X'cellerator. Использовали излучение CuK α (1,54Å), напряжение и ток были установлены на 45 кВ и 40 мА соответственно. Данные собирали при комнатной температуре от 3 до 40 градусов 2-тета с размером шага 0,013 градуса 2-тета. Образцы готовили на диске-держателе между пленками Mylar® и регистрировали дифракционные профили в режиме пропускания с вращением образца.

Данные дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) собирали с использованием дифференциального сканирующего калориметра DSC Q1000 (или DSC

Q2000) (TA Instruments, Newcastle, DE, USA). Данные собирали при скорости нагревания 10°C/мин в диапазоне температур от 25°C до 250°C. Анализы проводили в атмосфере азота, и образцы загружали в стандартные алюминиевые тигели с отверстиями. В качестве калибровочного стандарта использовали индий.

Данные термогравиметрического анализа (ТГА) собирали с использованием термогравиметрического анализатора TGA Q5000 (TA Instruments, Newcastle, DE, USA). Данные собирали при скорости нагревания 10°C/мин в диапазоне температур от 25°C до 250°C. Анализы проводили в атмосфере азота, и образцы загружались в стандартные открытые алюминиевые тигели. Никель использовали в качестве эталона для калибровки температуры по методу точки Кюри.

Инфракрасные спектры записывали на инфракрасном спектрофотометре Bruker ALPHA II (Bruker, Wissembourg, France). Данные собирали при комнатной температуре в режиме НПВО с разрешением 2 см⁻¹ после усреднения 24 сканирований.

Спектры ЯМР ¹³C в твердом состоянии регистрировали при температуре окружающей среды на спектрометре Bruker SB Avance III HD 500 на 4 мм зонде типа CP/MAS SB VTN в следующих условиях:

- Частота: 125,76 МГц,
- Ширина спектра: 37 кГц,
- Скорость вращения под магическим углом: 10 кГц,
- Импульсная программа: перекрестная поляризация с развязкой SPINAL64
- Задержка повторного использования: 10 с,
- Время экспозиции: 46 мс,
- Время контакта: 4 мс,

Количество сканирований: 4096.

Перед ФТ применяли расширение спектральных линий 5 Гц. Полученные таким образом спектры относили к образцу адамантана (высокочастотный пик адамантана был установлен на 38,5 ppm).

Спектры ЯМР ¹⁵N в твердом состоянии записывали при температуре окружающей среды на спектрометре Bruker SB Avance III HD 500 с 4 мм зондом типа CP/MAS SB VTN при следующих условиях:

- Частота: 50,68 МГц,
- Ширина спектра: 25 кГц,
- Скорость вращения под магическим углом: 5 кГц,
- Импульсная программа: перекрестная поляризация с развязкой SPINAL64
- Задержка повторного использования: 30 с,
- Время экспозиции: 40 мс,
- Время контакта: 4 мс,
- Количество сканирований: 8192.

Перед преобразованием Фурье (ФТ) применяли расширение спектральных линий 5 Гц. Полученные спектры относились к образцу глицина, легированного ¹⁵N (частоту

брали между двумя пиками глицина и были установлены на 33,4 ppm в системе отсчета, где аммиак соответствует $0 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$.

Профили сорбции/десорбции воды регистрировали на системе динамической сорбции паров, DVS (Surface Measurement Systems Ltd., London, UK). Приблизительно 5-10 мг вещества образца помещали в чашу прибора DVS, работающего при температуре 25°C и регулируемой влажности. Изменение массы регистрировали как функцию относительной влажности по программе, подробно описанной ниже:

- образец уравнивали при относительной влажности 50% до тех пор, пока изменение массы не стало менее 0,002% в минуту в течение предельного времени 6 часов.

- относительную влажность увеличивали с 50% относительной влажности до 90% относительной влажности со скоростью 10% в час.

- образец уравнивали при относительной влажности 90% до тех пор, пока изменение массы не стало менее 0,002% в минуту в течение предельного времени 6 часов.

- относительную влажность снижали с 90% относительной влажности до 0% относительной влажности со скоростью 10% в час.

- образец уравнивали при 0% относительной влажности до тех пор, пока изменение массы не станет менее 0,002% в минуту в течение предельного времени 6 часов.

- относительную влажность увеличивали с 0% до 50% относительной влажности со скоростью 10% в час.

% масс.	Процент по массе
микро-КТ	микрокомпьютерная томография
мкг	микрограмм
ALP	щелочная фосфатаза
ALT	аланинаминотрансфераза
AST	аспартатаминотрансфераза
AUC	площадь под кривой
$A_v \text{ g/g BW}$	средняя сила на выходе/г массы тела
b.i.d.	bis in diem - дозировка два раза в день
BSA	альбумин бычьей сыворотки
CDHFD	диета с избытком жиров и дефицитом холина и L-аминокислот
Cl/F	клиренс
C_{max}	Максимальная концентрация препарата в плазме крови
CV%	коэффициент вариаций
DCM	Дихлорметан
DIPE	диизопропиловый эфир
DMD	Мышечная дистрофия Дюшенна

DMSO	диметилсульфоксид
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
ELF	повышенный фиброз печени
FFPE	фиксированные формалином погруженные в парафин
FITC-WGA	изотиоцианат флуоресцеина - Triticum vulgaris Lectin
H&E	Гематоксилин и эозин
ч	час
IPA	Изопропиловый спирт
ИК	инфракрасная спектроскопия
MCH	Метилциклогексан
мг	миллиграмм
МК	Метилизобутилкетон
мин	минута
мл	миллилитры
MSM	Основной исходный материал
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
MTHF	2-метилтетрагидрофуран
N, N-DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
NEFA	Неэтерифицированные жирные кислоты
NITEGE	Моноклональное антитело агрекана к С-концевому неозпиту
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
p.o	через рот - перорально дозированный
PBS	фосфатно-солевой буферный раствор
PK	фармакокинетика
q.d.	quo die - дозировка один раз в день
QC	Контроль качества
QC	контролируемое качество
RH	Относительная влажность
SD	среднеквадратическое отклонение
SEM	стандартная ошибка среднего
T1/2	период полувыведения
TGA	термогравиметрический анализ
THF	тетрагидрофуран

Tmax	Время до пика экспозиции
Vol/w	Эквивалентная объему масса
XRD	рентгеновская дифракция
XRPD	рентгеновская порошковая дифрактометрия

Пример 1. Получение путем синтеза твердых форм по изобретению

1.1. Получение аморфного (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона

Аморфное вещество можно получить, следуя процедуре получения соединения 1, описанной в WO 2016/102347, или, альтернативно, путем нагревания полиморфной формы I до 100°C под вакуумом.

Аморфная форма характеризуется XRPD, как показано на фиг.18.

Аморфная форма характеризуется ДСК по существу, как показано на фиг.20.

Аморфная форма характеризуется термогравиметрическим анализом (ТГА) по существу, как показано на фиг. 19.

1.2. Получение полиморфной формы I (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона

1.2.1. Форма I - Протокол 1

(5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-дион и IPA (3,93 кг/кг MSM) загружали в реактор при 20°C. Суспензию нагревают при 40°C в результате чего образуется раствор, который выдерживают при этой температуре в течение 15 мин. Затем указанный раствор осветляют фильтрованием на фильтре PALL.

Первую партию воды (5 кг/кг MSM) добавляют при 40°C через 30 мин. Раствор охлаждают до 35°C в течение 15 мин (наклон=-0,3°C/мин), затем затравливают кристаллическим (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-дионом. Через 15 мин суспензию охлаждают до 5°C за 100 мин (наклон=-0,3°C/мин).

Вторую партию воды (2,5 кг/кг MSM) добавляют через 15 мин при 5°C и среду выдерживают при перемешивании при 5°C в течение по меньшей мере 10 ч перед фильтрацией через 20-мкм фильтр.

Фильтровальную лепешку дважды промывают предварительно охлажденной (5°C) водой (2×2,50 кг/кг MSM). Полученное твердое вещество сушат в вентилируемой печи при 40°C.

Полиморфную форму I (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона получают с выходом 81%.

Полиморфная форма I характеризуется XRPD (фиг. 1).

Полиморфная форма I характеризуется ДСК по существу, как показано на фиг. 3, и демонстрирует эндотермический переход около 75-85°C (начало), и более конкретно при примерно 80°C при нагревании формы I в алюминиевом тигле с отверстиями при

нагревании от примерно 25°C со скоростью 10°C/мин.

Полиморфная форма I характеризуется термогравиметрическим анализом (ТГА) по существу, как показано на фиг. 5, показывающим потерю массы в диапазоне примерно 8%. Было установлено, что эта потеря массы связана с водой с помощью анализа Карла Фишера (KF). Анализ KF показывает, что содержание воды может составлять примерно 8%, что соответствует дигидрату.

Полиморфная форма I характеризуется инфракрасной спектроскопией (ИК) по существу, как показано на фиг. 7, которая показывает пики в следующих положениях: 3488,5, 1751,3, 1719,0, 1598,4, 1586,0, 1484,5, 1458,0, 1439,3, 1410,5, 1252,7, 1199,9, 1113,1, 1051,7, 1026,5, 992,2, 835,2, 807,5 и 675,7 см⁻¹.

Полиморфная форма I характеризуется ¹³C ЯМР твердого тела по существу, как показано на фиг. 9, который показывает пики в следующих положениях: -3,7, -2,2, 1,2, 2,5, 8,7, 13,7, 14,3, 27,7, 29,2, 31,4, 31,8, 40,7, 42,2, 45,8, 46,3, 48,0, 50,4, 53,5, 64,1, 90,9, 91,7, 94,0, 96,6, 100,9, 152,4, 153,0, 159,1, 163,2, 164,1, 165,1, 166,1, 173,0, 174,8, 178,8 ppm.

Полиморфная форма I характеризуется ¹⁵N ЯМР твердого тела по существу, как показано на фиг. 11, которая показывает пики в следующих положениях: 75,0, 76,8, 93,6, 94,9, 111,5, 115,1, 148,0, 149,1 ppm

1.2.2. Форма I - Протокол 2

Аморфное соед. 1 (~50 мг) растворяли в ацетоне и перемешивали в течение 30 мин в стеклянном флаконе с крышками, получая прозрачные растворы. Затем добавляли воду (от 0,5 мл до 1,5 мл) при перемешивании, что приводило к осаждению соед. 1 в виде формы I.

1.3. Получение полиморфной формы II (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона

1.3.1. Форма II - Протокол 1

(5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-дион и IPA (3,93 кг/кг MSM) загружали в реактор при 20°C. Суспензию нагревают при 40°C в результате чего образуется раствор, который выдерживают при этой температуре в течение 30 мин. Затем указанный раствор осветляют фильтрованием на фильтре PALL и затравливают кристаллическим (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-дионом (0,01 кг/кг MSM).

Через 15 мин среду охлаждают до 25°C в течение 150 мин (наклон=-0,1°C/мин) и выдерживают при этой температуре в течение 60 мин.

Партию метилциклогексана (8,18 кг/кг MSM) добавляют в течение 90 мин при 25°C. Смесь выдерживают при этой температуре в течение 60 мин и затем охлаждают до 5°C в течение 200 мин (наклон=-0,1°C/мин) и выдерживают при перемешивании при этой температуре в течение 12 ч перед фильтрованием через 20-мкм фильтр.

Фильтровальную лепешку промывают предварительно охлажденной (5°C) МСН (2,40 кг/кг MSM). Полученное твердое вещество сушат под вакуумом при 40-50°C.

Полиморфную форму II (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона получают с выходом 65,6%.

Остаточные растворители: МСН (0,8%), IPA (<0,1%)

1.4. Форма II - Протокол 2

(5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-дион и метилизобутилкетон (5 кг/кг MSM) загружают в реактор при 20°C. Суспензию нагревают при 60°C в результате чего образуется раствор, который выдерживают при этой температуре в течение 15 мин. Затем указанный раствор осветляют фильтрованием на фильтре PALL. Первую партию DIPE (5 кг/кг MSM) добавляют при 60°C в течение 15 мин. Раствор затем затравливают кристаллическим (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-дионом (0,025 кг/кг MSM). Через 15 минут добавляют еще одна партию DIPE (5 кг/кг MSM) в течение 30 мин. Среду охлаждают до 0°C в соответствии со следующим протоколом:

- Охлаждение при 50°C в течение 30 мин (наклон=-0,3°C/мин), время контакта 60 мин при 50°C,

- Охлаждение при 40°C в течение 30 мин (наклон=-0,3°C/мин), время контакта 120 мин при 40°C,

- Охлаждение при 30°C в течение 30 мин (наклон=-0,3°C/мин), время контакта 120 мин при 30°C,

- Охлаждение при 20°C в течение 30 мин (наклон=-0,3°C/мин), время контакта 120 мин при 20°C,

- Охлаждение при 10°C в течение 30 мин (наклон=-0,3°C/мин), время контакта 120 мин при 10°C,

- Охлаждение при 0°C в течение 30 мин (наклон=-0,3°C/мин), время контакта 120 мин при 0°C.

Среду фильтруют через фильтр 20 мкм.

Фильтровальную лепешку промывают предварительно охлажденным (0°C) DIPE (5 кг/кг MSM). Полученное твердое вещество сушат под вакуумом при 40-50°C.

Полиморфная форма II характеризуется XRPD, как показано на фиг. 2.

Полиморфная форма II характеризуется ДСК по существу, как показано на фиг. 4 и демонстрирует эндотермический переход около 155-162°C (начало), и более конкретно при примерно 159°C при нагревании формы II в алюминиевом тигле с отверстиями при нагревании от примерно 25°C со скоростью 10°C/мин.

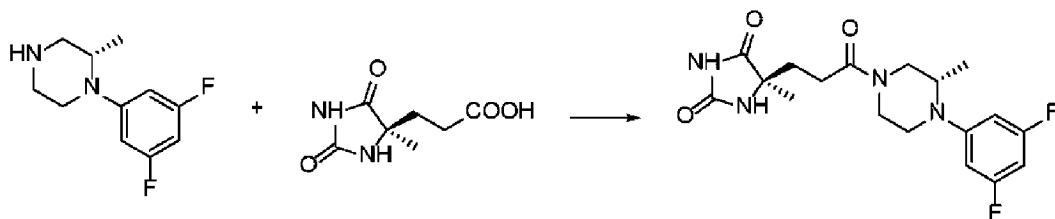
Полиморфная форма II характеризуется термогравиметрическим анализом (ТГА) по существу, как показано на фиг. 6.

Полиморфная форма II характеризуется инфракрасной спектроскопией (ИК) по существу, как показано на фиг. 7, которая показывает пики в следующих положениях: 1717,8, 1624,6, 1584,8, 1447,1, 1193,0, 1556,0, 1111,4, 1022,8, 987,4, 823,3, 765,1 и 672,7 см⁻¹.

Полиморфная форма II характеризуется ^{13}C ЯМР твердого тела по существу, как показано на фиг. 9, который показывает пики в следующих положениях: -0,9, 0,3, 2,1, 10,0, 12,3, 17,0, 29,1, 30,1, 34,4, 42,4, 45,7, 46,8, 49,1, 52,9, 65,6, 68,3, 91,7, 96,1, 97,5, 98,6, 102,3, 153,0, 153,9, 158,3, 163,6, 165,1, 170,0, 174,8, 180,9 ppm

Полиморфная форма II характеризуется ^{15}N ЯМР твердого тела по существу, как показано на фиг. 11, который показывает пики в следующих положениях: 70,3, 80,4, 89,9, 97,4, 106,0, 108,9, 145,3, 146,5 ppm.

1.4.1. Форма II - Протокол 3



К суспензии (4R)-4-Метил-2,5-диоксо-4-имидазолидинпропановой кислоты (контрольная масса 1 мас., CAS 1957994-69-2) в метилизобутилкетоне (7,8 экв. масс./масс.) в атмосфере азота при температуре окружающей среды добавляют при перемешивании первую партию N, N-DIPEA (0,6 экв. масс./масс.) в течение 60 мин, а затем вторую партию N, N-DIPEA (1,5 экв. масс./масс.) в течение 60 мин.

Затем добавляют (2S)-1-(3,5-дифторфенил)-2-метилпиперазин (2,0 экв. масс./масс., CAS 845740-76-3) в течение примерно 70 мин, поддерживая температуру от 20 до 25°C, а затем ангидрид пропанфосфоновой кислоты (50%) в метил-ТНФ (3,6 экв. масс./масс.), поддерживая температуру в диапазоне 20-25°C в течение примерно 2,5 ч.

Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при 20-25°C в течение 45 мин и затем температуру смеси повышали до 38-42°C в течение 1 ч и выдерживали 2 ч 15 мин перед охлаждением до 20-30°C.

Очищенную воду (4,9 экв. масс./масс.) дозировали в реакционную смесь в течение 70 мин, поддерживая температуру в диапазоне 20-30°C, и выдерживали при перемешивании при этой температуре в течение дополнительных 15 мин. Перемешивание прекращали и фазы разделяли. К органическому слою добавляли раствор 32% водного раствора хлористоводородной кислоты (0,3 экв. масс./масс.) в очищенной воде (4,9 экв. масс./масс.), в течение 30 мин выдерживая партию во время добавления при 20-25°C.

Партию выдерживали при перемешивании, затем мешалку останавливали, фазы разделяли, добавляли 5%-ный водный раствор хлорида аммония (4,9 экв. масс./масс.), и партию перемешивали при 20-25°C. Затем мешалку останавливали, фазы разделяли. Снова добавляли 5% масс. водный раствор хлорида аммония (4,9 экв. масс./масс.), и партию перемешивали при 20-25°C. Затем мешалку останавливали, фазы разделяли. Органическую фазу снова промывали очищенной водой (4,9 экв. масс./масс.) и органическую фазу отделяли и перегоняли сначала при атмосферном давлении, затем под вакуумом до тех пор, пока внутренняя температура не достигла значения выше 101°C.

Остаток затем разбавляли в метилизобутилкетоне (1,4 экв. масс./масс.) и нагревали примерно до 60°C в течение примерно 17 мин, а затем охлаждали до 20-25°C. Партию фильтровали через картридж 0,5 мкм, картридж промывали метилизобутилкетаном (1,4 экв. масс./масс.).

Полученный раствор нагревали до 58-62°C и добавляли диизопропиловый эфир (11,7 экв. масс./масс.), поддерживая температуру партии при 58-62°C в течение 25 мин. Раствор затравливали, добавляли 3 другие порции диизопропилового эфира (2,6 экв. масс./масс., 2,6 экв. масс./масс. и 8,9 экв. масс./масс.) перед охлаждением полученной суспензии до 0-5°C в течение 14 ч. Полученную суспензию оставляли при этой температуре примерно на 2 ч, затем твердое вещество отделяли центрифугированием, промывали предварительно охлажденным диизопропиловым эфиром (8,9 экв. масс./масс.) и сушили при 48°C в течение 20 ч с получением указанного в заголовке соединения.

1.4.2. Форма II - Протокол 4

Аморфное соед. 1 (~50 мг) растворяли в метаноле или этаноле и перемешивали в течение 30 мин в стеклянном флаконе с крышками, получая прозрачные растворы. Затем при перемешивании добавляли воду (от 0,5 мл до 1,5 мл), что приводило к осаждению соед. 1 в виде формы II.

1.4.3. Форма II - Протокол 5

Аморфное соед. 1 (498 мг) и 5 мл МТВЕ перемешивали до получения прозрачного раствора, а затем еще в течение 3 ч, что приводило к осаждению соед.1 в виде формы II, которую отделяли фильтрованием и окончательно сушили.

1.5. Получение полиморфной формы III (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона

Аморфное вещество (200 мг) суспендируют в МТВЕ (400 мкл) при комнатной температуре. Для ускорения кристаллизации формы 3 в смесь можно внести затравку формы 3 через 2 часа перемешивания. Через 3 дня твердое вещество сушат на открытом воздухе и анализируют с помощью XRPD, ТГА и ДСК.

Полиморфная форма III характеризуется XRPD, как показано на фиг. 15.

Полиморфная форма III характеризуется ДСК по существу, как показано на фиг. 16 и демонстрирует переход около 111-170°C (начало), и более конкретно при примерно 140°C при нагревании формы III в алюминиевом тигле с отверстиями при нагревании от примерно 25°C со скоростью 10°C/мин.

Полиморфная форма III характеризуется термогравиметрическим анализом (ТГА) по существу, как показано на фиг. 17.

Пример 2. Исследование стабильности твердых форм по изобретению

Стабильность твердых форм соед. 1 в виде аморфной формы, формы I и формы II оценивали в различных условиях, которые представлены ниже, что указывает на то, что все 3 формы стабильны.

Условие хранения	аморфная	форма I	форма II
------------------	----------	---------	----------

25°C/60%RH - 12 месяцев	100%	100%	99,3%
40°C/75%RH - 6 месяцев	99,3	100%	98,7%

Биологические данные

Пример 3. Фармацевтические композиции

3.1. Исследование РК у человека

После однократного перорального приема соед. 1 в дозе 300 мг натошак и/или после приема пищи здоровым субъектам мужского пола (18 субъектов в группе) в виде таблеток с 30% или 50% лекарственной нагрузкой кристаллической формы I и кристаллической формы II, концентрации соед. 1 в плазме человека определяли с помощью экстракции белковой преципитацией с жидкостной хроматографией с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС).

Нижний предел количественного определения составлял 1 нг/мл. В каждом аналитическом цикле дублирующиеся образцы QC анализировали вместе с исследуемыми образцами.

Образцы крови (2 мл) для определения соед. 1 в плазме собирали в различные моменты времени в пробирки, содержащие литий-гепарин, и немедленно охлаждали (ледяная баня). В течение 30 мин после забора крови плазму отделяли в охлаждаемой центрифуге при 4°C в течение 10 мин при примерно 1500 g.

Образцы фармакокинетики перед введением дозы собирали в течение 15 минут до введения дозы, а затем в следующие моменты времени: 0,5 ч, 1 ч, 1,5 ч, 2 ч, 2,5 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч, 16 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч. Для всех образцов РК между 0,5 и 16 часами допускалось окно ± 5 минут; для образцов от 24 до 72 часов допускалось окно ± 30 мин.

Все статистические анализы проводили с использованием программного обеспечения SAS® версия 9.4 (или выше) (SAS Institute, Cary, NC, USA) и/или программного обеспечения Phoenix WinNonLin (версия 8 или выше).

Все соответствующие данные были задокументированы с использованием сводных таблиц, фигур и списков данных о субъектах.

Сводные таблицы отображали количество не пропущенных наблюдений, среднее арифметическое, стандартное отклонение (SD) и/или стандартную ошибку (при необходимости) среднего арифметического, медиану, минимум и максимум для непрерывных переменных, а также количество и процент по категориям для категориальных данных. Для данных РК также отображалось количество точек данных выше нижнего предела количественного определения (применимо только для концентраций), коэффициент вариаций (CV%), среднее геометрическое и геометрическое CV%. В дополнение к табличной описательной статистике для обобщения данных использовали графические представления данных. Инференциальная статистика интерпретировалась на двухстороннем 5% уровне значимости, если не указано иное.

Таблица I. Измеренные параметры РК для формы I и формы II

параметры РК	Форма I	Форма II	Форма II	Форма II
--------------	---------	----------	----------	----------

	30% нагрузка таблетки натошак	30% нагрузка таблетки натошак	50% нагрузка таблетки натошак	50% нагрузка таблетки с пищей
T _{max} (ч)	4,00 (диапазон 1,50-6,00)	4,00 (диапазон 2,00-6,00)	4,00 (диапазон 1,00-6,00)	4,00 (диапазон 1,50-8,00)
C _{max} (нг/мл)	2546 (18,3)	3419 (20,8)	3568 (22,0)	4252 (24,5)
AUC _{0-24ч} (нг.ч/мл)	30909 (14,7)	37666 (17,7)	37988 (19,9)	42285 (21,3)
AUC _{0-t} (нг.ч/мл)	41686 (17,2)	46247 (19,0)	46233 (19,9)	49374 (24,6)
AUC _{0-∞} (нг.ч/мл)	42613 (18,5)	46593 (19,5)	46557 (20,3)	49540 (24,7)
t _{1/2} (ч)	11,3 (31,4)	8,90 (23,4)	8,44 (26,4)	8,03 (15,3)
CL/F (л/ч)	7,04 (18,5)	6,44 (19,5)	6,44 (20,3)	6,06 (24,7)

При исследовании в соответствии с этим протоколом, хотя не было различий в медиане t_{max}, для всех таблеток наблюдалось увеличение пиковой экспозиции в плазме (C_{max}) для полиморфной формы II по сравнению с полиморфной формой I (34% и 40% для 30% и 50% нагрузки таблеток натошак соответственно).

Пример 4. Модели In vivo

4.1. Модель белковой перегрузки Модель нефрэктомии

Эта животная модель позволяет оценить эффективность соединения по изобретению при заболевании почек, включая фиброз почек.

4.1.1. материалы

Это исследование проводили на мышах Balb/c. (Charles River).

Все мыши содержались в стандартных условиях светового цикла 12 ч день/12 ч ночь, получали стандартный корм (“<https://insights.envigo.com/hubfs/resources/data-sheets/2018-datasheet-0915.pdf>,” n.d.) и и имели свободный доступ к воде.

Животных акклиматизировали по меньшей мере за неделю до начала процедур.

Мышам проводили левостороннюю одностороннюю нефрэктомию через короткий боковой разрез под анестезией.

Контрольным мышам с имитацией делали только разрез. Мышам давали оправиться от операции в течение 7 дней.

4.1.2. Экспериментальный протокол

Лечение препаратом начинали за день до начала белковой перегрузки.

Каждая мышь получала либо соед. 1 240 мг/кг/день b.i.d. (введение ежедневно в 8:00 и 15:30), либо 10 мг/кг/день лизиноприла (одна доза лизиноприла плюс одна доза носителя), либо только носитель (0,5% метилцеллюлоза, содержащая 2% Tween 80 - две дозы) через желудочный зонд.

Мыши с имитацией получали только носитель. Белковую перегрузку инициировали ежедневными внутривентральными инъекциями стерильного фильтрованного раствора BSA 450 мг/мл в физиологическом растворе (Sigma cat A4919: низкий уровень эндотоксина), начиная с 2 мг/г массы тела в первый день и повышая до 15 мг/г с 7-го по 14-й день по графику ниже:

Таблица II. Модель белковой перегрузки Модель нефрэктомии График дозирования

день	1	2	3	4	5	6	7-14
доза/г массы тела (мг)	2	4	6	8	10	12	15
объем (мкл) (~30г мышь)	133,3	266,7	400	533,3	666,7	800	1000

Мыши с имитацией получали эквивалентные объемы физиологического раствора. После последней инъекции мышей помещали в метаболические клетки для сбора мочи на 24 часа.

Затем мышей анестезировали перед умерщвлением. Образец крови собирали. Оставшиеся правые почки перфузировали PBS (Sigma 806552) + 10 mM EDTA (Invitrogen 15575-02 - сток 0,5M), после чего их вырезали и поперечно рассекали.

Одну половину помещали в формалин для подготовки к блокированию парафином для использования в иммуногистохимии, а другую половину вытирали насухо и помещали в жидкий азот для последующего протеомного анализа. Селезенки также удаляли и разрезали пополам для FFPE и протеомики.

4.1.3. Метод статистического анализа

Все данные были выражены как среднее \pm SEM. Результаты анализировали с использованием GraphPad Prism 8. Всеобъемлющие тесты на нормальность Д'Агостино-Пирсона выполняли для оценки нормальности набора данных >8 , а критерий Шапиро-Уилка применяли к набору данных <8 . Для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ с апостериорной коррекцией Тьюки (параметрический) или критерий Крускала-Уоллиса с апостериорным критерием Данна (непараметрические данные). Стандартные кривые ELISA были построены с использованием подгонки Sigmoidal4PL, где x представлял собой \log стандартной концентрации. Относительные уровни экспрессии мРНК рассчитывали по уравнению Ливака как $2^{-\Delta Ct}$. Доверительный интервал 0,95, $p \leq 0,05$, применялся для всех статистических тестов.

Были измерены следующие конечные точки:

- Концентрация белка в моче, мг/мл,
- Белок мочи/мг креатинина (мг/мг)
- концентрация белка в сыворотке (мг/мл),
- концентрация креатинина в моче (мг/дл) (мг/мл)
- Концентрация креатинина в сыворотке (мг/дл)
- Концентрация мочевины в сыворотке (мг/дл)

- Дот-блоты Versikine, NITEGE, ARGS

- Иммуногистохимия: ADAMTS5, Коллаген I, Коллаген IV, фибронектин, CD45, комплемент C3, F4/80

4.1.4. Результаты

При соблюдении вышеупомянутого протокола на 14-й день измеряли следующие значения (см. фиг. 21). Соединение 1 показало статистически значимое улучшение протеинурии по сравнению с группой, получавшей носитель ($p < 0,05$, *), как показано в таблицах ниже:

Таблица III. Протеинурия у отдельного субъекта - фиг. 21

Группа	креатинин сыворотки (мг/дл)	креатинин мочи (мг/мл)	протеинурия (мг/мл)	Белок / креатинин
Соед. 1 (группа А)	0,39	0,26	143,5	550
	0,38	0,297	229,6	774
	0,3	0,384	163	425
	0,37	0,28	44,4	159
	0,43	0,33	75,2	229
	0,4	0,34	54,7	160
	0,47	0,38	187	497
	0,44	0,25	79,4	321
	0,41	0,25	145	581
	0,46	0,29	72,4	250
Носитель (группа В)	0,36	ND	ND	ND
	ND	0,29	110,1	380
	0,39	0,409	135	330
	0,38	0,46	342,5	745
	0,46	0,39	231,3	588
	0,43	0,24	200	851
	0,41	0,32	258	806
	0,35	0,38	308	819
	0,37	0,36	213	591
	0,47	0,24	144	600
лизиноприл (группа С)	0,39	0,467	59,1	127
	0,41	0,378	128,8	341
	0,34	0,32	55,8	174

	0,35	0,36	197,6	552
	0,25	0,3	71,7	238
	0,57	0,34	264,6	774
	0,57	0,41	284	700
	0,46	0,38	82,1	216
	0,55	0,22	80	364
	0,54	0,42	79	188
Имитация (группа D)	0,25	0,427	44,4	104
	0,3	0,81	112,7	138
	0,25	0,26	41,8	160
	0,41	0,29	36,6	127
	0,39	0,73	50,8	69,5
	0,45	0,37	24,3	65,8
	0,42	0,77	ND	ND
	0,44	0,2	61	305
	0,44	0,23	64	278

Таблица IV. Статистический анализ протеинурии - фиг. 21

Группа	Соед. 1 (группа А)	Носитель (группа В)	лизиноприл (группа С)	Имитация (группа D)
Средний белок/креатинин (мг/мл)	394,2	633,8	376,4	155,3
станд. Отклонение	205,3	188,8	224,2	88,7
Станд. Ошибка среднего	64,9	62,9	70,9	31,4
дисперсионный анализ Р значение	vs группа В: 0,0433 vs группа С: 0,9966 vs группа D: 0,0538	vs группа С: 0,0267 vs группа D: <0,0001	vs группа D: 0,083	—

4.2. Мышечная дистрофия Дюшенна mdx модель

4.2.1. Обоснование

Мыши-самцы mdx являются наиболее часто используемой животной моделью для доклинических исследований мышечной дистрофии Дюшенна (DMD). (McGreevy et al.,

2015)

4.2.2. Обзор протокола

Пятинедельным мышам mdx (Animal Resource Centre; Perth, WA, Australia) давали возможность акклиматизироваться в течение 1 недели к окружающей среде, после чего их случайным образом распределяли в одну из четырех групп лечения или необработанную контрольную группу (15 животных в группе), как описано в таблице ниже. В начале исследования эти группы были сопоставимы по массе тела мышей.

Таблица V. Mdx модель группового распределения

Группа (n=15)	Утреннее дозирование	Послеобеденное дозирование
Носитель (Tween-80/метилцеллюлоза 0,5% (2/98 об./об.))	Носитель	–
Преднизолон (стандартное лечение; 5 мг/кг p.o. qd)	Преднизолон 5 мг/кг	–
Соед.1 (120 мг/кг p.o. b.i.d.)	Соед.1 120 мг/кг	Соед.1 120 мг/кг
Соед.1 (120 мг/кг p.o. b.i.d.) + Преднизолон (5 мг/кг p.o. qd)	Соед.1 120 мг/кг+Преднизолон 5 мг/кг	Соед.1 120 мг/кг
Отсутствие контроля лечения	–	–

После 1-недельного периода акклиматизации, т.е. в возрасте ~6 недель, проводили следующие базовые измерения:

- сила хвата в соответствии со стандартными операционными процедурами для доклинического исследования мышечной дистрофии Дюшенна, как описано в руководстве TREAT-NMD (“https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2016/08/MDX-DMD_M.2.2.001.pdf,” n.d.),

- анализ композиционного состава тела с помощью сканера EchoMRI,

- спонтанную физическую активность и метаболизм всего тела с использованием системы Promethion для регистрации дыхательных газов (O₂ и CO₂) определяли для всех обработанных мышей (соед. 1, преднизолон или соед. 1+преднизолон или носитель).

Эти измерения повторяли в середине лечения (в возрасте ~10 недель, т.е. через 4 недели лечения) и в конце исследования (в возрасте ~15 недель, т.е. через 9 недель лечения) для оценки эффектов соед. 1, преднизолон или соед. 1+преднизолон на дистрофическую патологию у мышей mdx для оценки продольной функциональной оценки мышечной патологии у мышей mdx, чтобы определить, изменяет ли лечение лекарственными препаратами траекторию этих физиологических маркеров патологии мышечной дистрофии.

Контрольные мыши mdx, не получавшие лечения, на протяжении всего исследования были обездвижены. После 1-недельной акклиматизации у этой группы

мышей также были проведены исходные измерения силы хвата и композиционного состава тела, которые повторяли в возрасте ~10 недель и ~15 недель. Кроме того, этих мышей регулярно взвешивали и собирали их мочу в возрасте ~6, ~10 и ~15 недель.

В возрасте ~11-13 недель (и после 5-7 недель лечения) 200 мкл крови собирали у мышей mdx, получавших соед. 1 или соед. 1+преднизолон, для фармакокинетического анализа концентрации соед. 1 в сыворотке.

В этот момент времени для каждой из 2 групп лечения соед. 1 и соед. 1+преднизолон образцы крови брали в следующие моменты времени:

- 0 ч (до введения, N=4 мыши)
- 0,25 ч после введения (N=4 мыши),
- 2 ч после введения (N=4 мыши)
- 6 ч после введения (N=3 мыши)

Для оценки эффектов соед. 1 или соед. 1+преднизолон на ремоделирование ECM (например, протеолитическое расщепление белковых субстратов ВКМ ADAMTS-5, таких как версикан (Stupka et al., 2013)), мочу собирали три раза - до, в середине и после лечения в возрасте ~6, ~10 и ~15 недель для анализа матрикинов (расщепленных фрагментов белков внеклеточного матрикса).

После 9 недель лечения мышей mdx (n=3-4 мыши в день) тестировали на сократительную функцию (мышцы задних конечностей (передняя большеберцовая мышца) и диафрагмы). Лечение мышей проводили поэтапно (n=3-4 мыши в группе лечения), начиная исследование каждую неделю.

4.2.3. Исследование сократительной функции

Процедуры, относящиеся к исследованию сократительной функции передней большеберцовой мышцы и мышц диафрагмы, описаны ниже. Это были стандартные процедуры для исследования сократительной функции.

Для оценки сократительной функции передней большеберцовой мышцы *in situ* мышей анестезировали и обнажали дистальную часть передней большеберцовой мышцы (ТА) и ее сухожилие.

Сухожилие завязывали верхним и нижним узлом с помощью плетеной хирургической нити, затем дистальное сухожилие отсекали, а дистальную часть ТА-мышцы отделяли от окружающей ткани. Обнажали седалищный нерв над коленным суставом. Затем мышь закрепляли проксимально на нагретой платформе аппарата сократительной функции. Дистальный конец ТА прочно привязывали к плечу рычага, прикрепленному к датчику изометрической силы, который был подключен к компьютеру для регистрации выходной силы. На протяжении всего протокола исследования сократительной функции на открытые мышцы и нервные ткани будет наноситься подогретый физиологический раствор. Электрические импульсы подавали на седалищный нерв, что вызывало сокращение мышцы ТА, и это сокращение измеряли датчиком силы и регистрировали.

Наконец, после исследования сократительной функции *in situ* мышей умерщвляли.

Левые и правые ТА, длинный разгибатель пальцев (EDL), камбаловидные мышцы и четырехглавые мышцы собирали для гистологического, иммуногистохимического и биохимического анализов.

Также брали кровь для оценки биомаркеров патологии мышечной дистрофии.

Также собирали диафрагму и сердце, и диафрагму помещали в ванну для органов с барботированием карбогена; 5% CO₂ и 95% O₂ для исследования сократительной функции *ex vivo*.

Наконец, длинные кости (бедренная кость и большеберцовая кость) и позвонки также собирали для дальнейшего анализа.

4.2.4. Биомаркеры

Матрикины измеряли в моче, собранной до, в середине и в конце лечения.

Образцы плазмы также анализировали.

РНК-секвенирование и экспрессию генов мышц оценивали в образцах диафрагмы и ТА мышцах, собранных в RNA-later.

4.2.5. Скелетные мышцы

Размер миофибрилл и % миофибрилл с центральным ядром (маркер повреждения и регенерации) также были проанализированы, включая иммуногистохимию ламинина (маркер базальной пластинки), и количественный анализ изображений.

Мышечные клетки-предшественники и недавно регенерированные миофибриллы также оценивали с помощью иммуногистохимии десмина и количественного анализа изображений.

Маркеры воспаления, такие как CD68 (маркер моноцитов и макрофагов), оценивали с помощью иммуногистохимии и количественного анализа изображений.

Маркеры фиброза анализировали с помощью гистологии с использованием Sirius red для коллагена и флуоресцеинизотиоцианата - *Triticum vulgare* Lectin (FITC-WGA) для гликоконъюгатов ECM и количественного анализа изображений; гидроксипролинового анализа на содержание коллагена.

Внутримышечные адипоциты подсчитывали вручную на окрашенных гематоксилином и эозином (H&E) поперечных срезах мышц в качестве начальной оценки.

4.2.6. Кости

Прочность кости оценивали по 3-точечному изгибу большеберцовой кости.

Костную структуру оценивали с помощью микро-КТ анализа кортикальной и трабекулярной костей бедренной кости.

Структуру пластинки роста оценивали с помощью окрашивания гематоксилином и эозином-(H&E) (бедренная кость) и количественного анализа изображений. Лечение GC оказывает пагубное воздействие на зону роста.

Гистоморфометрию бедренной кости проводили на жировой ткани костного мозга (фон Косса); остеобластах (ALP); остеокластах (TRAP).

Структуру вертебральной кости оценивали с помощью микро-КТ анализа

4.2.7. Результаты

При соблюдении вышеуказанного протокола соед. 1 показало статистически значимое улучшение силы мышечного хвата по сравнению с контрольными группами (фиг. 22).

Кроме того, наблюдалось статистически значимое сохранение объема кости и ткани (фиг. 23), в отличие от группы, получавшей преднизолон, стандарт лечения дистрофии Дюшенна, связанной с потерей костной массы. (Novotny et al., 2012)

Таблица VI. Результаты силы хвата - фиг. 22 (носитель (закрашенные кружки), соед. 1 (закрашенные квадраты), преднизолон (закрашенные направленные вверх треугольники) и соед. 1+преднизолон (закрашенные направленные вниз треугольники))

Группа (n=15)		Носитель		Соед.1		преднизолоне		Соед.1+ преднизолон	
момент времени		Средняя я сила на выходе	Av, g/g BW	Средняя сила на выходе	Av, g/g BW	Средняя сила на выходе	Av, g/g BW	Средняя я сила на выходе	Av, g/g BW
До лечения	средне е	61,95	3,02	61,13	2,86	60,55	2,83	52,54	2,49
	SD	16,27	0,71	10,88	0,50	15,19	0,68	11,66	0,59
	SEM	4,20	0,18	2,81	0,13	3,92	0,18	3,01	0,15
Середин а лечения	средне е	80,66	3,21	91,88	3,72	84,86	3,44	93,79	4,20
	SD	16,68	0,66	12,36	0,53	10,55	0,55	12,19	0,53
	SEM	4,31	0,17	3,19	0,14	2,72	0,14	3,15	0,14
После лечения	средне е	75,28	2,63	88,24	3,86	78,84	2,93	85,92	3,57
	SD	13,43	0,54	15,21	0,69	19,26	0,75	13,74	0,55
	SEM	3,47	0,14	3,93	0,18	4,97	0,19	3,55	0,14

Av g/g BW: Средняя сила на выходе/г массы тела

SD: стандартное отклонение

SEM: стандартная ошибка среднего

Таблица VII. Измерения потери костной массы - фиг. 23

Группа		Объем ткани	Объем кости	BV/TV (объемная доля кости)
А - носитель (n=14)	среднее	2,26	0,84	37,13
	SD	0,25	0,07	1,72
	SEM	0,07	0,02	0,46

В - Соед.1 (n=14)	среднее	2,21	0,80	36,09
	SD	0,17	0,06	2,57
	SEM	0,04	0,02	0,66
С - преднизолон (n=14)	среднее	2,34	0,70	29,84
	SD	0,19	0,06	1,01
	SEM	0,05	0,02	0,27
D - Соед.1+преднизолон (n=15)	среднее	2,17	0,63	28,85
	SD	0,14	0,06	3,05
	SEM	0,04	0,02	0,79

4.3. модель CDHFD крысы

4.3.1. Общий обзор

Модель диеты с избытком жиров и дефицитом холина и L-аминокислот (CDHFD) представляет собой модель, которая развивает стеатогепатит, фиброз печени и гепатоканцерогенез, аналогичную диете MCD (Santhekadur et al., 2017), и используется для оценки соединения по изобретению.

4.3.2. Животные

При индукции 8-недельные самцы крыс Wistar Han (Charles River, France), содержащиеся при 22°C ±2°C и влажности 55% ±10%, с 12-часовым циклом темноты/света, получали стандартный корм (A124550KR, Research Diet, USA) или корм с высоким содержанием жира (45% кКал жира), дефицитный по холину, с 0,1% метионина и 1% холестерина (CDHF) (A16092003, Research Diet, USA) в течение 12 недель. Все животные имеют доступ к фильтрованной питьевой воде из-под крана.

4.3.3. Исследование

Через шесть недель после индукции животных распределяли либо в контрольную, либо в тестируемую группу. Крыс случайным образом распределяли по группам лечения в соответствии с их массой тела, уровнями билирубина в сыворотке и трансаминаз для обеспечения гомогенного перераспределения. Животным тестируемой группы вводили исследуемое соединение в дозе 50 мг/кг метилцеллюлоза 0,5%. Контрольные группы получали аналогичный объем носителя (10 мл/кг), т.е. стандартный рацион для контрольной группы 1 (C1) и рацион CDHF для контрольной группы 2 (C2, 12 недель) и рацион CDHF+положительный контроль, приготовленный в 0,5% метилцеллюлоза+98,9% вода (соед. С, 12 недель).

После умерщвления (неделя 12) активность исследуемого соединения в отношении развития НАСГ оценивали по уровням аланинаминотрансферазы (ALT) в плазме, щелочной фосфатазы (ALP) и аспартатаминотрансферазы (AST) в сыворотке, оценивали по количественному определению биомаркеров повышенного фиброза печени (ELF) и в печени с помощью гистопатологического исследования фиброза и стеатоза (Sirius red, Oil Red O), и содержанию уровней липидов (триглицеридов, неэстерифицированных жирных

кислот (NEFA), холестерина) и экспрессии фиброзных и воспалительных генов.

4.3.4. Результаты

При соблюдении этого протокола исследуемое соединение, дозированное 50 мг/кг р.о. b.i.d. в метилцеллюлозе 0,5% продемонстрировало статистически значимое снижение уровней AST (-27%), альфа-2 макроглобулина (-63%), проколлагена (-48%) и гиалуроновой кислоты (-65%) в сыворотке по сравнению с группой, получавшей носитель. В печени исследуемое соединение показало статистически значимое снижение фиброза печени (-48%).

4.4. Модель легкого «трансплантат против хозяина» (сGvHD)

4.4.1. Общий обзор

В этой модели сGvHD фиброз индуцировали у мышей BALB/c (H2^d) путем аллогенной трансплантации клеток костного мозга и спленоцитов от мышей-доноров B10.D2 (H2^d) (незначительное несоответствие HLA). У мышей-реципиентов развивается вызванный воспалением дермальный и легочный фиброз, напоминающий пациентов с быстро прогрессирующим диффузным кожным системным склерозом (Zerr et al., 2012).

Лечение проводили только после появления первых клинических симптомов склеродерматозной сGvHD.

4.4.2. Исследуемые группы

В этом исследовании использовали следующие группы с восемью мышами в каждой

- *Контрольная группа с сингенной трансплантацией, получавшая плацебо:*

Сингенная трансплантация костного мозга и спленоцитов (BALB/c (H2^d) □ BALB/c (H2^d)). Применение метилцеллюлозы 0,5% с дня 21 по день 56 после трансплантации.

- *Группа фиброза, получавшая носитель:*

Аллогенная трансплантация костного мозга и спленоцитов (B10.D2 (H2^d) □ BALB/c (H2^d)). Применение метилцеллюлозы 0,5% с дня 21 по день 56 после трансплантации

- *Контрольная группа для оценки уровня фиброза до лечения, вызванного аллогенной трансплантацией:*

Аллогенная трансплантация костного мозга и спленоцитов (B10.D2 (H2^d) □ BALB/c (H2^d)). Умерщвление на день 21, до начала лечения в других группах.

- *Группа лечения:*

Аллогенная трансплантация костного мозга и спленоцитов (B10.D2 (H2^d) □ BALB/c (H2^d)). Применение исследуемого соединения по изобретению с дня 21 по день 56 после трансплантации.

- *Группа положительного контроля:*

Аллогенная трансплантация костного мозга и спленоцитов (B10.D2 (H2^d) □ BALB/c (H2^d)). Применение 50 мг/кг нинтеданиба один раз в сутки с дня 21 по день 56 после трансплантации.

4.4.3. Стабильное состояние РК

На Д20 в группах, получавших исследуемое соединения, брали кровь из хвостовой вены у 2 животных в каждый момент времени, в следующие временные точки: перед введением, через 1, 3 и 6 ч с антикоагулянтом Li-гепарином.

Образцы крови хранили на льду и центрифугировали при прибл. 3500×g, в течение 10 мин при +4°C, в течение 1 ч после забора крови; плазму переносили в полипропиленовые пробирки и хранили при -20°C.

4.4.4. Отбор и анализ образцов

Животных умерщвляли через 2 часа после введения последней дозы и собирали образцы кожи (пункционная биопсия 3 мм), легких, селезенки и крови для гистологического анализа и анализа экспрессии генов.

4.4.5. Основные показания

Противофиброзные эффекты на кожу анализировали путем определения толщины дермы, количественного определения поврежденного коллагена и окрашивания миофибробластов.

В случае положительного эффекта на фиброз кожи, эффекты на фиброз легких анализировали по шкале Ashcroft, содержанию гидроксипролина и количественному определению площади, покрытой коллагеном, с использованием окрашивания Sirius red.

4.4.6. Анализ

На основе исходных данных по отдельным животным определяли средние значения для каждой группы и рассчитывали процентное изменение по сравнению с контролем заболевания. Группы лечения сравнивали с контрольными группами с использованием однофакторного дисперсионного анализа (1-факторный дисперсионный анализ) с апостериорным анализом Даннета для измеренных (параметрических) данных или критерием Крускала-Уоллиса с апостериорным критерием Данна для оцененных (непараметрических) данных.

4.4.7. Результаты

При применении этого протокола, соед.1 в дозе 120 мг/кг р.о. b.i.d. в Tween 80/метилцеллюлоза 0,5% (2/98) показало статистически незначительное уменьшение толщины дермы, но статистически значимое снижение количества миофибробластов (-35%) и содержания гидроксипролина в коже (-8,3%).

В легких соед. 1 показало статистически значимое уменьшение по шкале Ashcroft (-1,3 раза) и площади легких, покрытой коллагеном (-1,2 раза), по сравнению с группой, получавшей носитель.

Заключительные комментарии

Специалистам в данной области будет понятно, что приведенные выше описания являются примерными и пояснительными по своей природе и предназначены для иллюстрации изобретения и его предпочтительных вариантов осуществления. Посредством рутинных экспериментов специалист распознает очевидные модификации и изменения, которые могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения. Все такие модификации, входящие в объем прилагаемой формулы изобретения,

предназначены для включения в нее. В связи с этим подразумевается, что данное изобретение определяется не только вышеприведенным описанием, но и нижеследующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

ССЫЛКИ

Abbaszade, I., Liu, R.-Q., Yang, F., Rosenfeld, S.A., Ross, O.H., Link, J.R., Ellis, D.M., Tortorella, M.D., Pratta, M.A., Hollis, J.M., Wynn, R., Duke, J.L., George, H.J., Hillman, M.C., Murphy, K., Wiswall, B.H., Copeland, R.A., Decicco, C.P., Bruckner, R., Nagase, H., Itoh, Y., Newton, R.C., Magolda, R.L., Trzaskos, J.M., Hollis, G.F., Arner, E.C., Burn, T.C., 1999. Cloning and Characterization of ADAMTS11, an Aggrecanase from the ADAMTS Family. *J. Biol. Chem.* 274, 23443-23450.

Addinsall, A., Forgan, L., McRae, N., Kelly, R., McDonald, P., McNeil, B., McCulloch, D., Stupka, N., 2020. Treatment of Dystrophic mdx Mice with an ADAMTS-5 Specific Monoclonal Antibody Increases the Ex Vivo Strength of Isolated Fast Twitch Hindlimb Muscles. *Biomolecules* 10, 416. <https://doi.org/10.3390/biom10030416>

Bauters, D., Bedossa, P., Lijnen, H.R., Hemmeryckx, B., 2018. Functional role of ADAMTS5 in adiposity and metabolic health. *PLOS ONE* 13, e0190595. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190595>

Bauters, D., Spincemaille, P., Geys, L., Cassiman, D., Vermeersch, P., Bedossa, P., Scroyen, I., Lijnen, H.R., 2016. ADAMTS5 deficiency protects against non-alcoholic steatohepatitis in obesity. *Liver Int.* 36, 1848-1859. <https://doi.org/10.1111/liv.13181>

Botter, S.M., Glasson, S.S., Hopkins, B., Clockaerts, S., Weinans, H., van Leeuwen, J.P.T.M., van Osch, G.J.V.M., 2009. ADAMTS5^{-/-} mice have less subchondral bone changes after induction of osteoarthritis through surgical instability: implications for a link between cartilage and subchondral bone changes. *Osteoarthritis Cartilage* 17, 636-645. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.09.018>

Chiusaroli, R., Visintin, M., Caselli, G., Rovati, L.C., 2013. Anti-Adamts-5 Antibody, Derivatives and Uses Thereof. WO2013153189 (A1).

Chockalingam, P.S., Sun, W., Rivera-Bermudez, M.A., Zeng, W., Dufield, D.R., Larsson, S., Lohmander, L.S., Flannery, C.R., Glasson, S.S., Georgiadis, K.E., Morris, E.A., 2011. Elevated aggrecanase activity in a rat model of joint injury is attenuated by an aggrecanase specific inhibitor. *Osteoarthritis Cartilage* 19, 315-323. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.12.004>

Collins, I., Wann, A.K.T., 2020. Regulation of the Extracellular Matrix by Ciliary Machinery. *Cells* 9, 278. <https://doi.org/10.3390/cells9020278>

Glasson, S.S., Askew, R., Sheppard, B., Carito, B., Blanchet, T., Ma, H.-L., Flannery, C.R., Peluso, D., Kanki, K., Yang, Z., Majumdar, M.K., Morris, E.A., 2005. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature* 434, 644-648. <https://doi.org/10.1038/nature03369>

Hilfiker, R., Blatter, F., Raumer, M. von, 2006. Relevance of Solid-state Properties for Pharmaceutical Products, in: Hilfiker, R. (Ed.), *Polymorphism*. Wiley-VCH Verlag GmbH &

Co. KGaA, pp. 1-19.

<https://insights.envigo.com/hubfs/resources/data-sheets/2018-datasheet-0915.pdf>, n.d.

https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2016/08/MDX-DMD_M.2.2.001.pdf, n.d.

Larsson, S., Lohmander, L.S., Struglics, A., 2014. An ARGS-aggrecan assay for analysis in blood and synovial fluid. *Osteoarthritis Cartilage* 22, 242-249. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.12.010>

Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J., 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46, 3-26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)

Little, C.B., Meeker, C.T., Golub, S.B., Lawlor, K.E., Farmer, P.J., Smith, S.M., Fosang, A.J., 2007. Blocking aggrecanase cleavage in the aggrecan interglobular domain abrogates cartilage erosion and promotes cartilage repair. *J. Clin. Invest.* 117, 1627-1636. <https://doi.org/10.1172/JCI30765>

Malfait, A.M., Ritchie, J., Gil, A.S., Austin, J.-S., Hartke, J., Qin, W., Tortorella, M.D., Mogil, J.S., 2010. ADAMTS-5 deficient mice do not develop mechanical allodynia associated with osteoarthritis following medial meniscal destabilization. *Osteoarthritis Cartilage* 18, 572-580. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.11.013>

McGreevy, J.W., Hakim, C.H., McIntosh, M.A., Duan, D., 2015. Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic mechanisms to gene therapy. *Dis. Model. Mech.* 8, 195-213. <https://doi.org/10.1242/dmm.018424>

McMahon, M., Ye, S., Izzard, L., Dlugolenski, D., Tripp, R.A., Bean, A.G.D., McCulloch, D.R., Stambas, J., 2016. ADAMTS5 Is a Critical Regulator of Virus-Specific T Cell Immunity. *PLOS Biol.* 14, e1002580. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002580>

Novotny, S.A., Warren, G.L., Lin, A.S., Guldberg, R.E., Baltgalvis, K.A., Lowe, D.A., 2012. Prednisolone treatment and restricted physical activity further compromise bone of mdx mice. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 12, 16-23.

Pardo, A., Selman, M., Kaminski, N., 2008. Approaching the degradome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol., Directed Issue: Proteases and Antiproteases in Development, Homeostasis and Disease* 40, 1141-1155. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.11.020>

Santhekadur, P.K., Kumar, D.P., Sanyal, A.J., 2017. Preclinical Models of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Hepatol.* <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.031>

Stahl, P.H., Wermuth, C.G., International Union of Pure and Applied Chemistry, 2011. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use.* VHCA ; Weinheim : Wiley-VCH, Zürich.

Stanton, H., Rogerson, F.M., East, C.J., Golub, S.B., Lawlor, K.E., Meeker, C.T., Little, C.B., Last, K., Farmer, P.J., Campbell, I.K., Fourie, A.M., Fosang, A.J., 2005. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. *Nature* 434, 648-652. <https://doi.org/10.1038/nature03417>

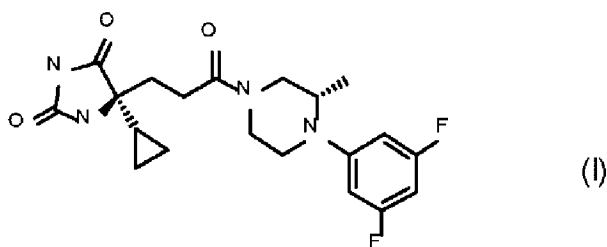
Stupka, N., Kintakas, C., White, J.D., Fraser, F.W., Hanciu, M., Aramaki-Hattori, N., Martin, S., Coles, C., Collier, F., Ward, A.C., Apte, S.S., McCulloch, D.R., 2013. Versican Processing by a Disintegrin-like and Metalloproteinase Domain with Thrombospondin-1 Repeats Proteinases-5 and -15 Facilitates Myoblast Fusion*. *J. Biol. Chem.* 288, 1907-1917. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.429647>

Taylor, S., Whitfield, M., Barratt, J., Didangelos, A., 2020. The Metalloproteinase ADAMTS5 Is Expressed by Interstitial Inflammatory Cells in IgA Nephropathy and Is Proteolytically Active on the Kidney Matrix. *J. Immunol.* 205, 2243-2254. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000448>

Zerr, P., Distler, A., Palumbo-Zerr, K., Tomcik, M., Vollath, S., Dees, C., Egberts, F., Tinazzi, I., Del Galdo, F., Distler, O., Schett, G., Spriewald, B.M., Distler, J.H.W., 2012. Combined Inhibition of c-Abl and PDGF Receptors for Prevention and Treatment of Murine Sclerodermatous Chronic Graft-versus-Host Disease. *Am. J. Pathol.* 181, 1672-1680. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.07.017>

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма соединения формулы I:



или его фармацевтически приемлемый сольват.

2. Твердая форма по п. 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики при 6,2, 12,5, 15,7, 19,1, 25,2, 26,4 $\pm 0,2^\circ$ 2θ с использованием излучения Cu K α .

3. Твердая форма по п. 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики при 6,2, 12,5, 14,1, 15,7, 19,1, 21,4, 22,4, 25,2, 26,4 $\pm 0,2^\circ$ 2θ с использованием излучения Cu K α .

4. Твердая форма по п. 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики при 6,2, 12,5, 14,1, 14,6, 15,6, 15,7, 17,8, 18,0, 18,8, 19,1, 19,7, 20,8, 21,4, 22,4, 25,2, 26,4, 28,9, 29,0 $\pm 0,2^\circ$ 2θ с использованием излучения Cu K α .

5. Твердая форма по любому из п.п. 1-3, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по существу, как показано на фиг. 1.

6. Твердая форма по любому из п.п. 1-5, имеющая эндотермический переход при примерно 80 $^\circ$ C, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

7. Твердая форма по любому из п.п. 1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики при 10,3, 15,3, 15,7, 16,7, 18,6 $\pm 0,2^\circ$ 2θ с использованием излучения Cu K α .

8. Твердая форма по п. 7, дополнительно характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики при 16,7, 24,5, 30,4 $\pm 0,2^\circ$ 2θ с использованием излучения Cu K α .

9. Твердая форма по п. 7 или 8, дополнительно характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей пики при 8,5, 12,6, 13,2, 13,6, 14,7, 18,3, 20,3, 20,8, 22,9, 27,2 $\pm 0,2^\circ$ 2θ с использованием излучения Cu K α .

10. Твердая форма по любому из п.п. 1 и 7-9, имеющая порошковую рентгеновскую дифрактограмму, по существу, такую, как показана на фиг.2.

11. Твердая форма по любому из п.п. 1 и 7-10, имеющая эндотермический переход при примерно 159 $^\circ$ C, как измерено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии.

12. Способ получения твердой формы по любому из п.п. 2-6, включающий:

а) смешивание аморфного (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-

метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона и изопропилового спирта,

- b) нагревание смеси примерно до 40°C,
- c) добавление первой порции воды,
- d) охлаждение смеси примерно до 5°C со скоростью примерно 0,3°C/мин
- e) добавление второй порции воды,
- f) фильтрацию смеси,
- g) промывание фильтровальной лепешки охлажденной водой,
- h) сушку твердого вещества.

13. Способ получения твердой формы по любому из п.п. 7-11, включающий:

a) смешивание аморфного (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона и изопропилового спирта,

- b) нагревание смеси примерно до 40°C,
- c) охлаждение смеси примерно до 25°C со скоростью примерно 0,1°C/мин,
- d) добавление метилциклогексана,
- e) охлаждение смеси примерно до 5°C со скоростью примерно 0,1°C/мин,
- f) фильтрацию смеси,
- g) промывание фильтровальной лепешки охлажденным метилциклогексаном,
- h) сушку твердого вещества.

14. Способ получения твердой формы по любому из п.п. 7-11, включающий:

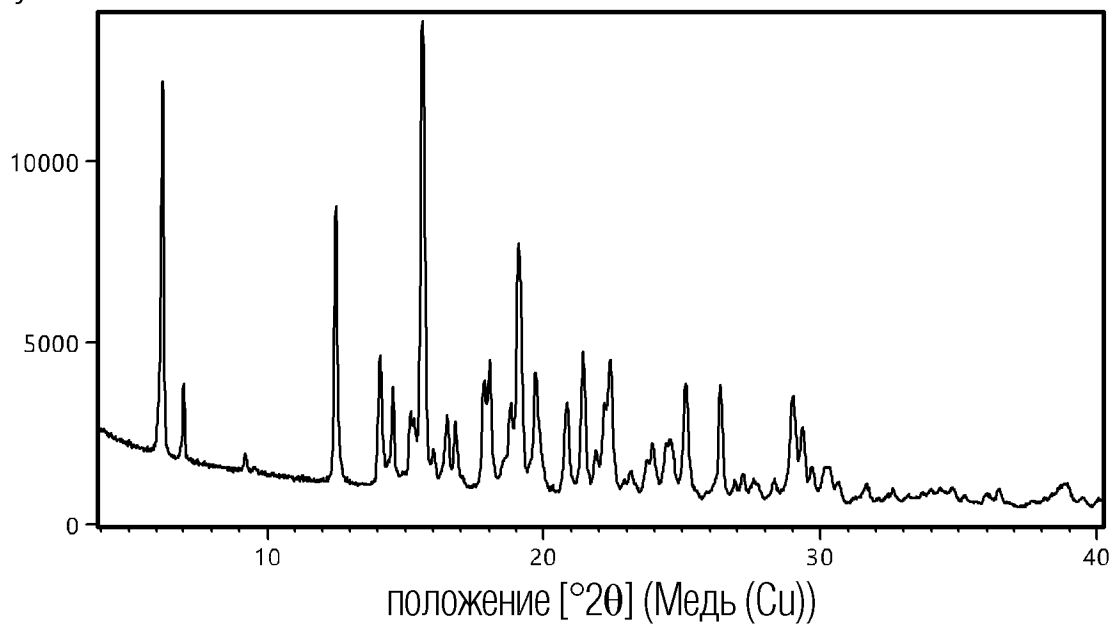
a) смешивание аморфного (5S)-циклопропил-5-[3-[(3S)-4-(3,5-дифторфенил)-3-метилпиперазин-1-ил]-3-оксопропил]имидазолидин-2,4-диона и метилизобутилкетона,

- b) нагревание реакционной смеси примерно до 60°C,
- c) добавление диизопропилового эфира,
- d) охлаждение смеси примерно до 0°C постадийно по 10°C со скоростью примерно 0,3°C/мин с временем контакта по меньшей мере 60 мин между каждой стадией,
- e) фильтрацию смеси,
- f) промывание фильтровальной лепешки охлажденным диизопропиловым эфиром,
- g) сушку твердого вещества.

15. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-11 и фармацевтически приемлемый носитель.

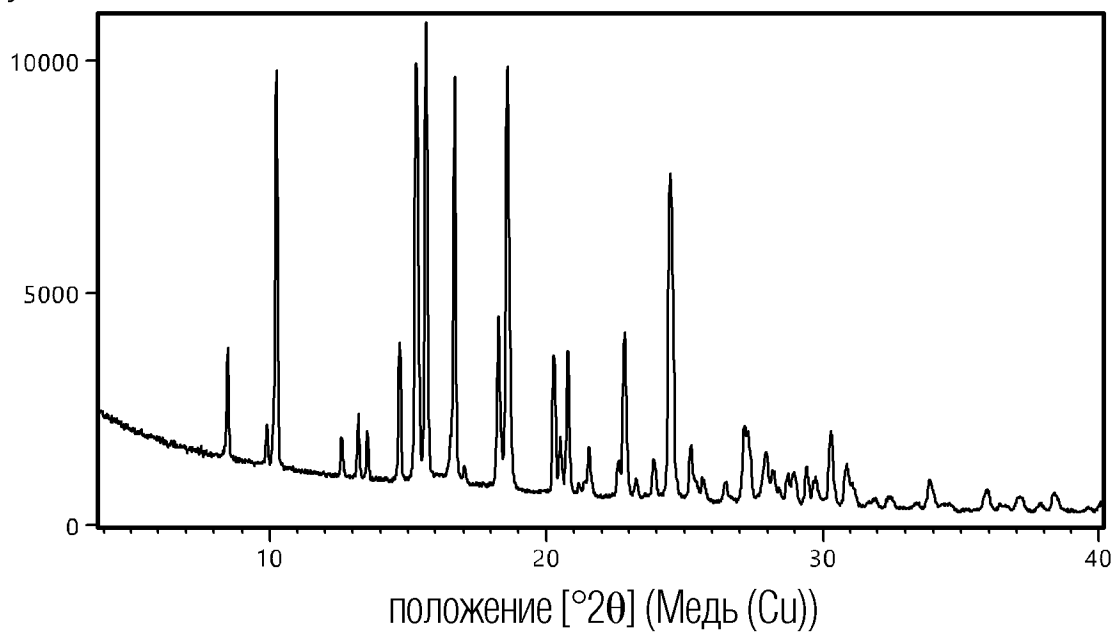
16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-11, или фармацевтическая композиция по п. 15 для применения в профилактике и/или лечении воспалительных состояний, мышечного заболевания, фиброзирующих заболеваний, вирусной инфекции, и/или заболеваний, связанных с деградацией хряща и/или нарушением гомеостаза хряща.

ИМПУЛЬСЫ

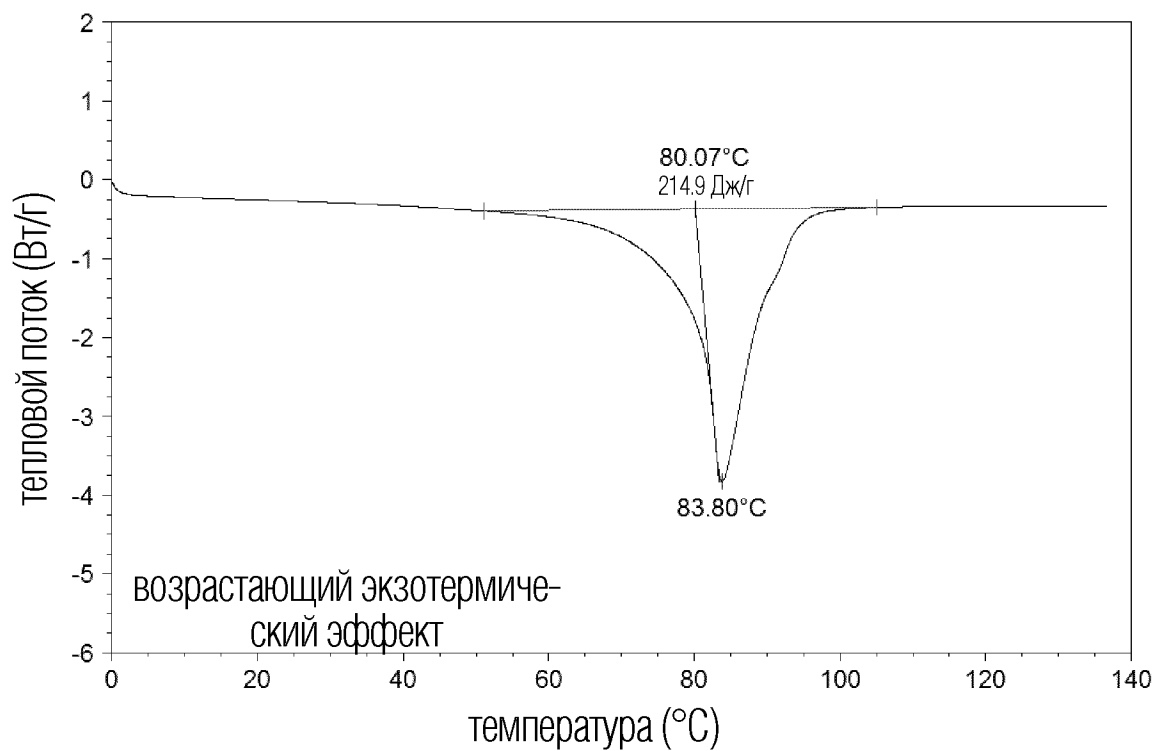


ФИГ. 1

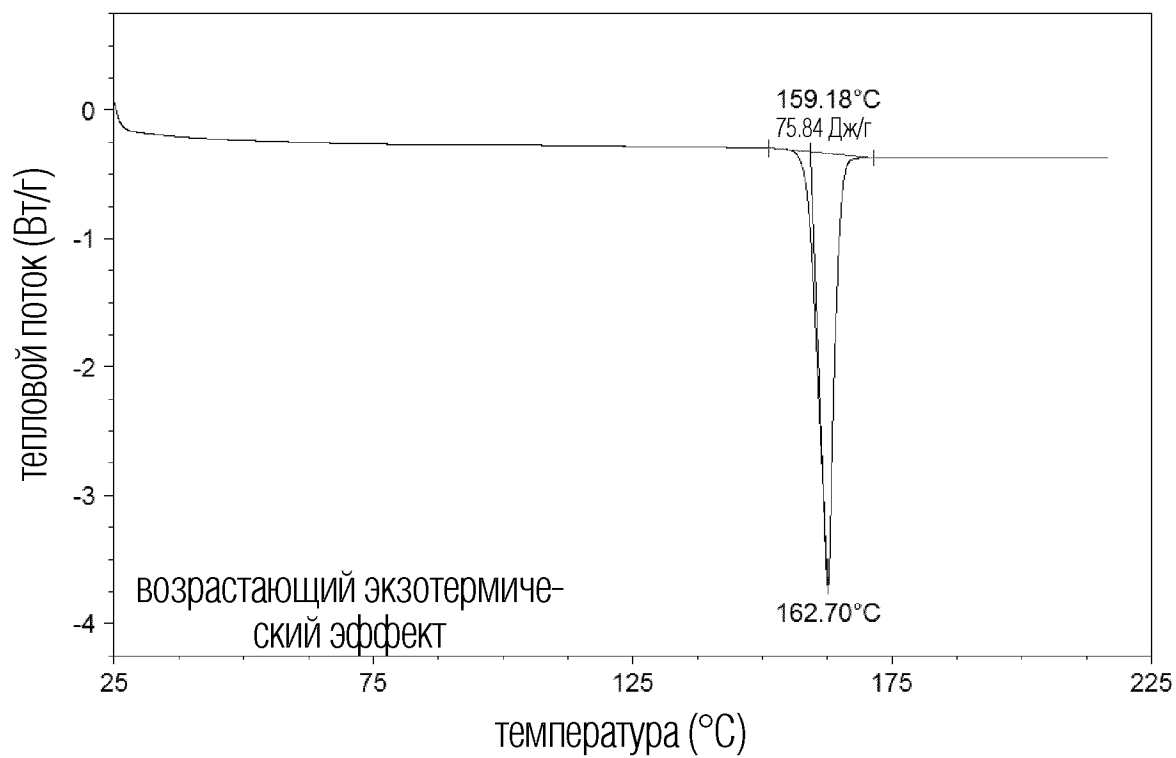
ИМПУЛЬСЫ



ФИГ. 2

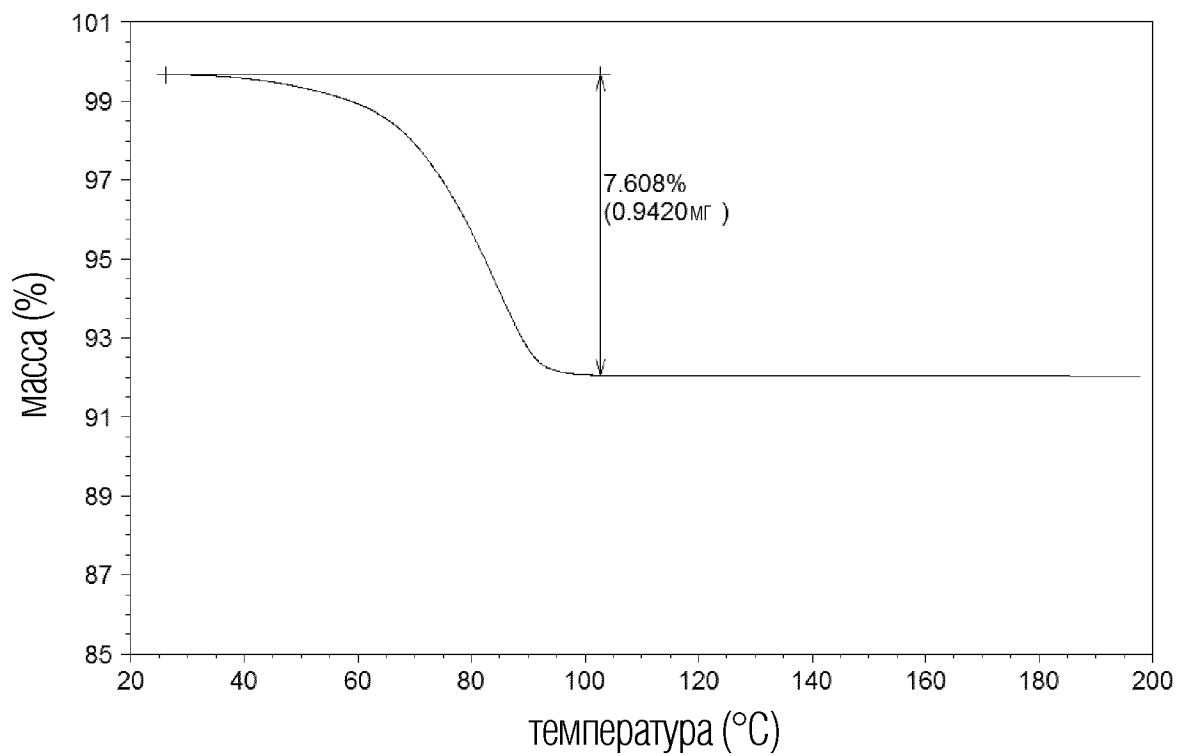


ФИГ. 3

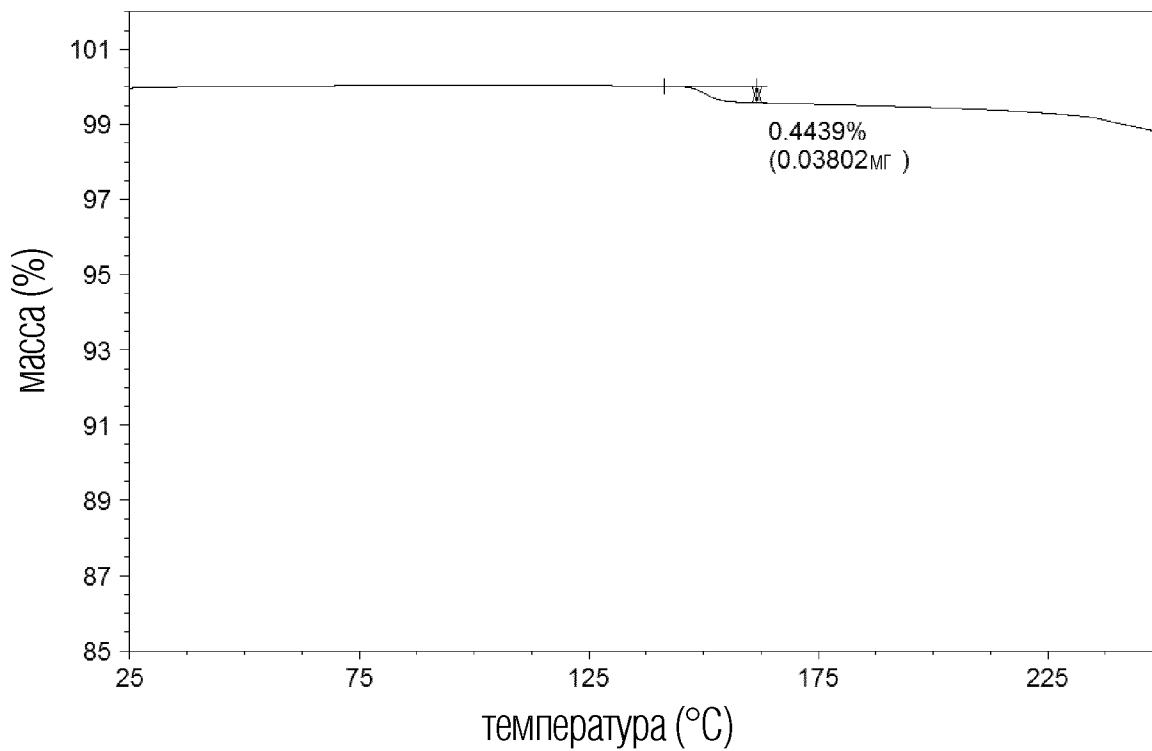


ФИГ. 4

3/17

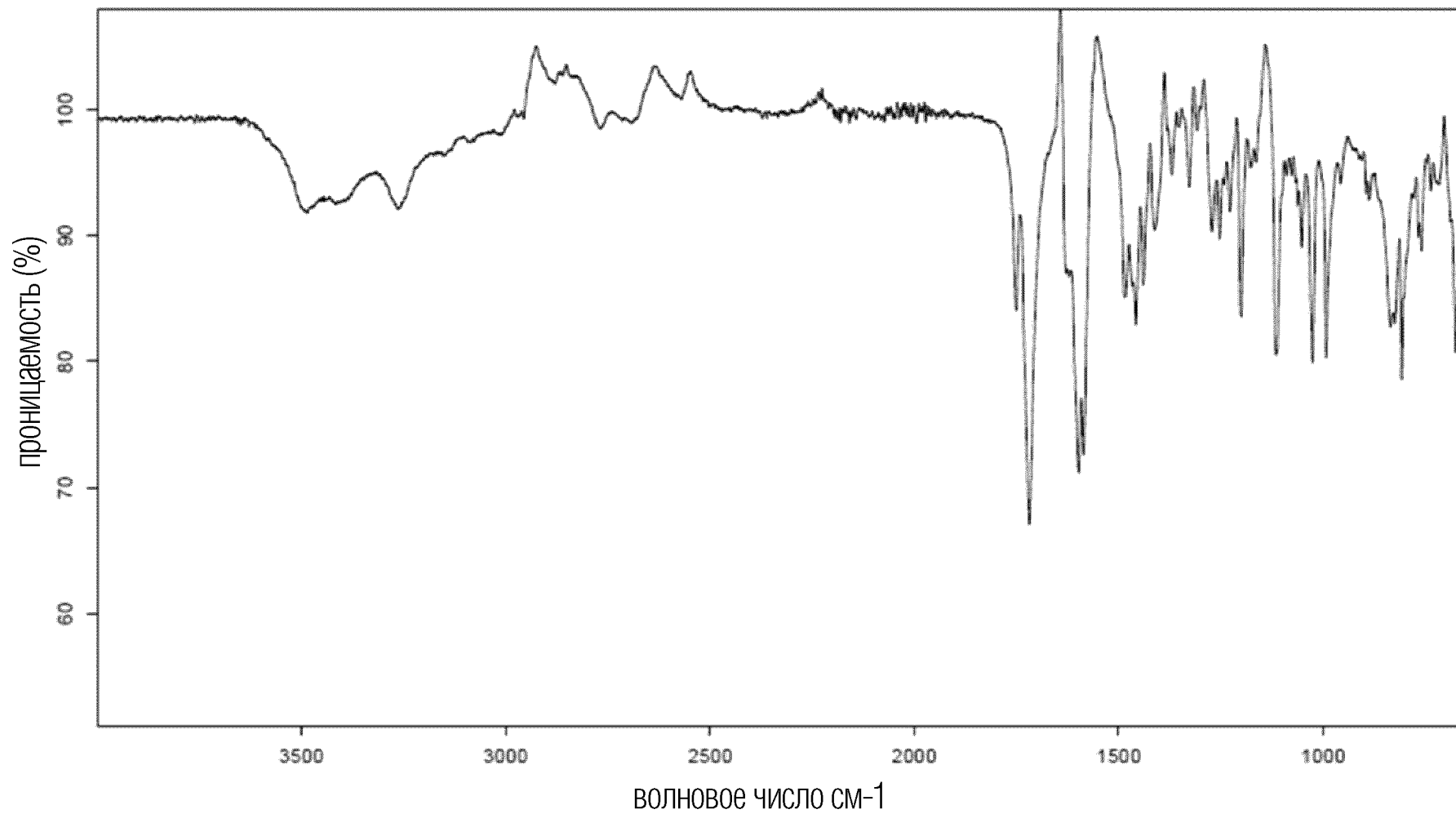


ФИГ. 5

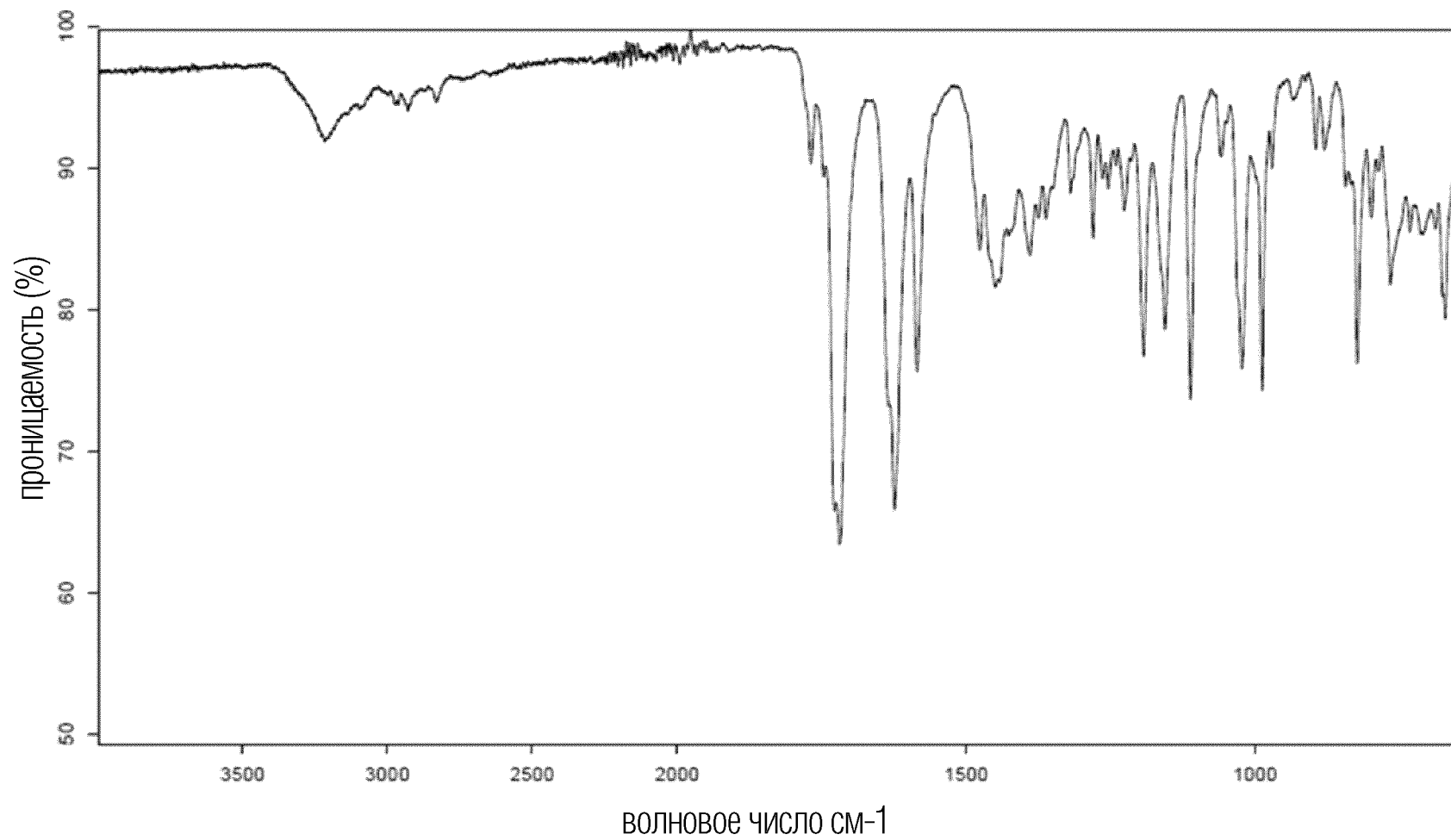


ФИГ. 6

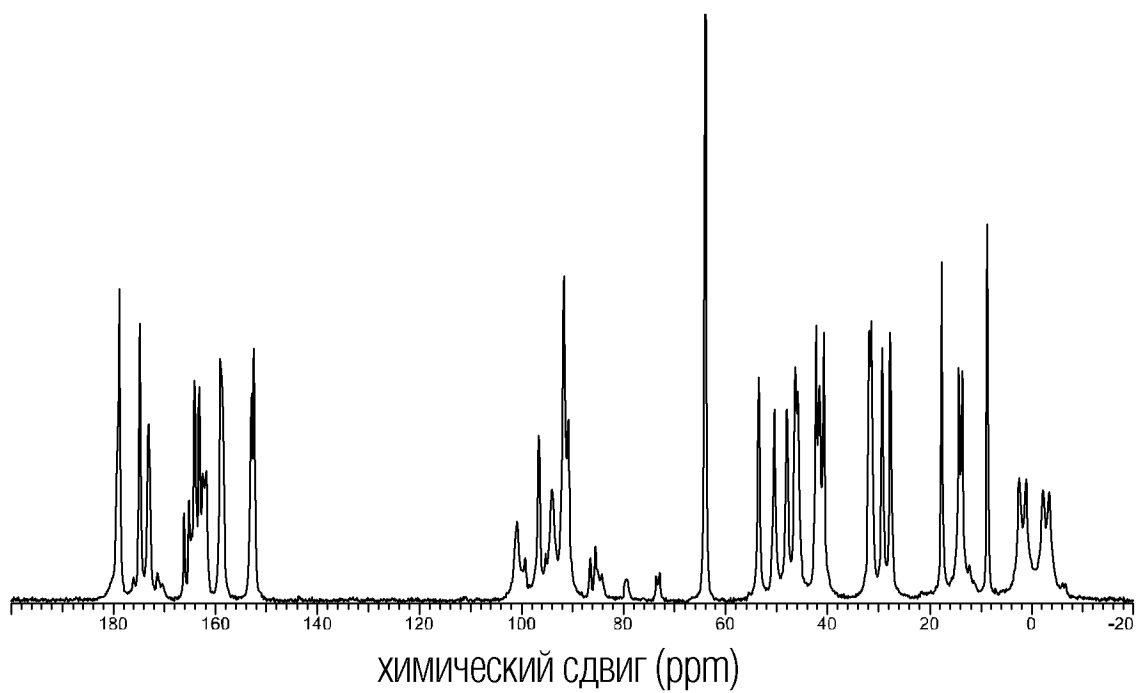
ФИГ. 7



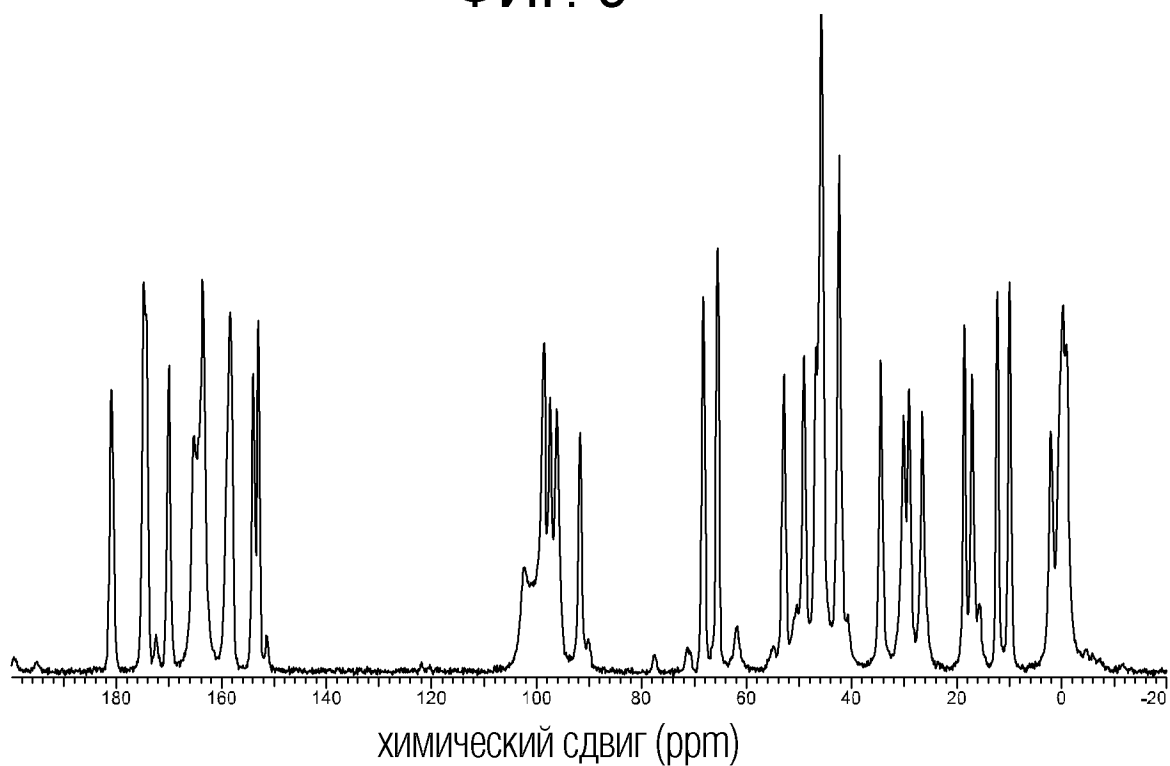
ФИГ. 8



6/17

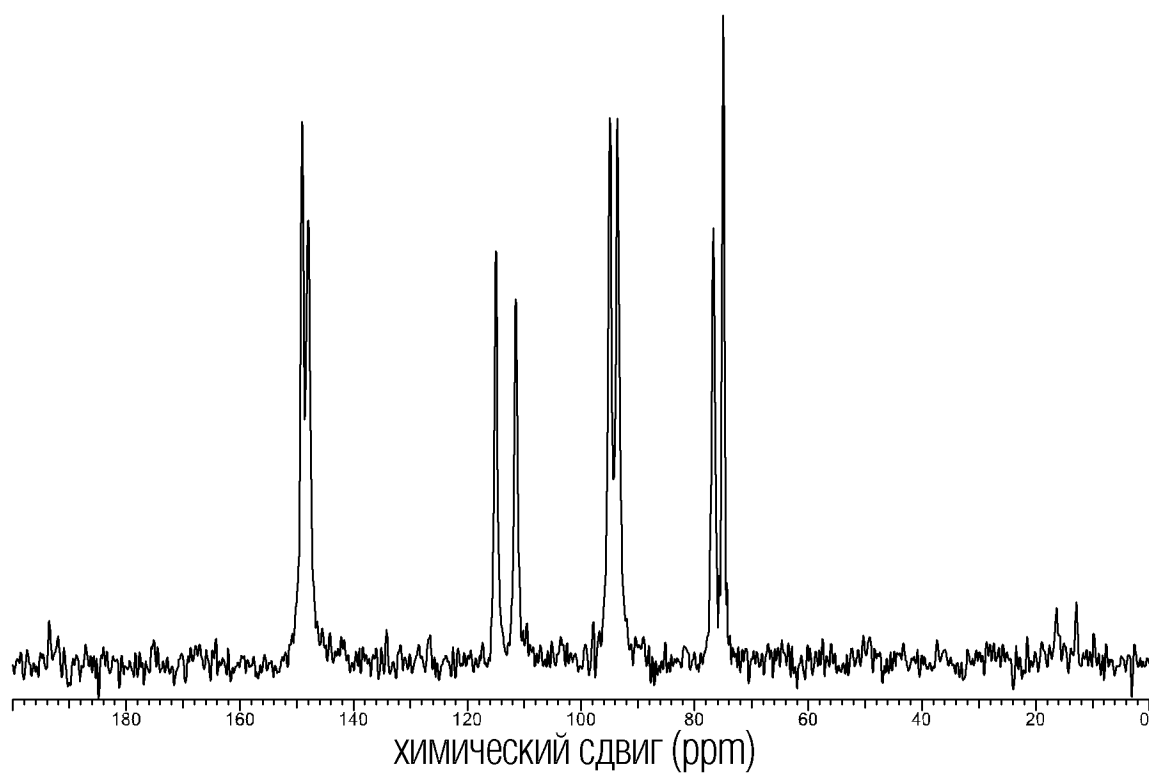


ФИГ. 9



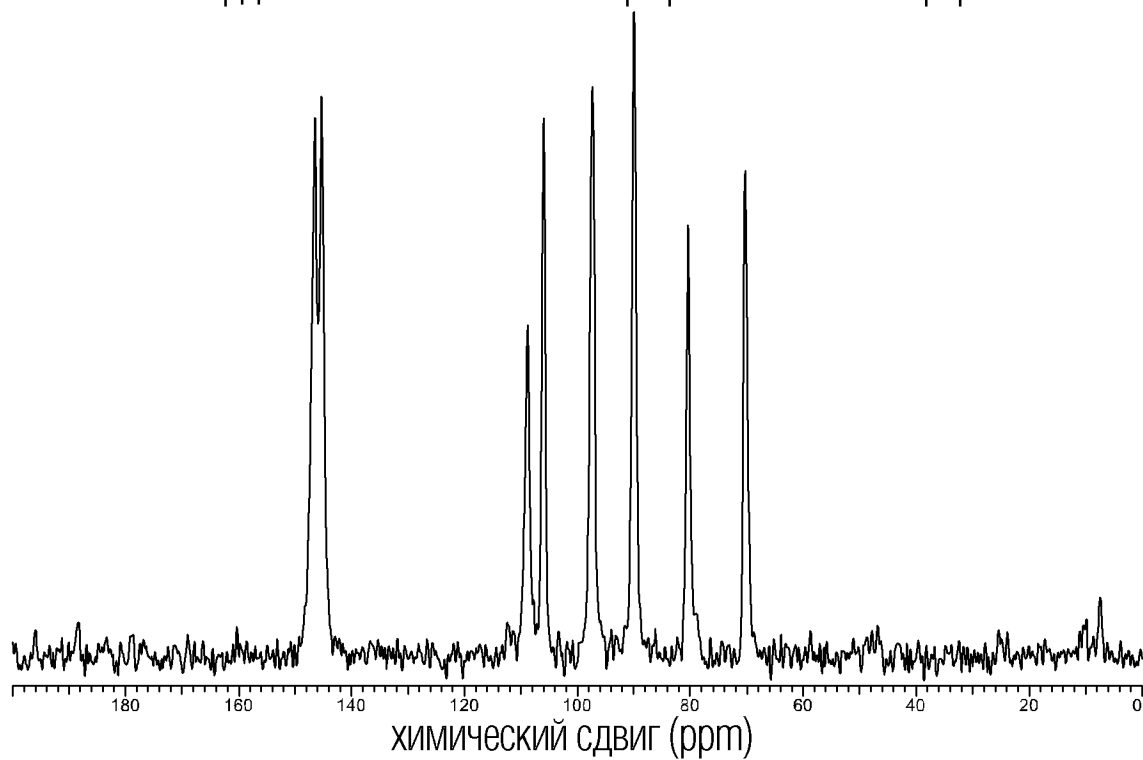
ФИГ. 10

7/17

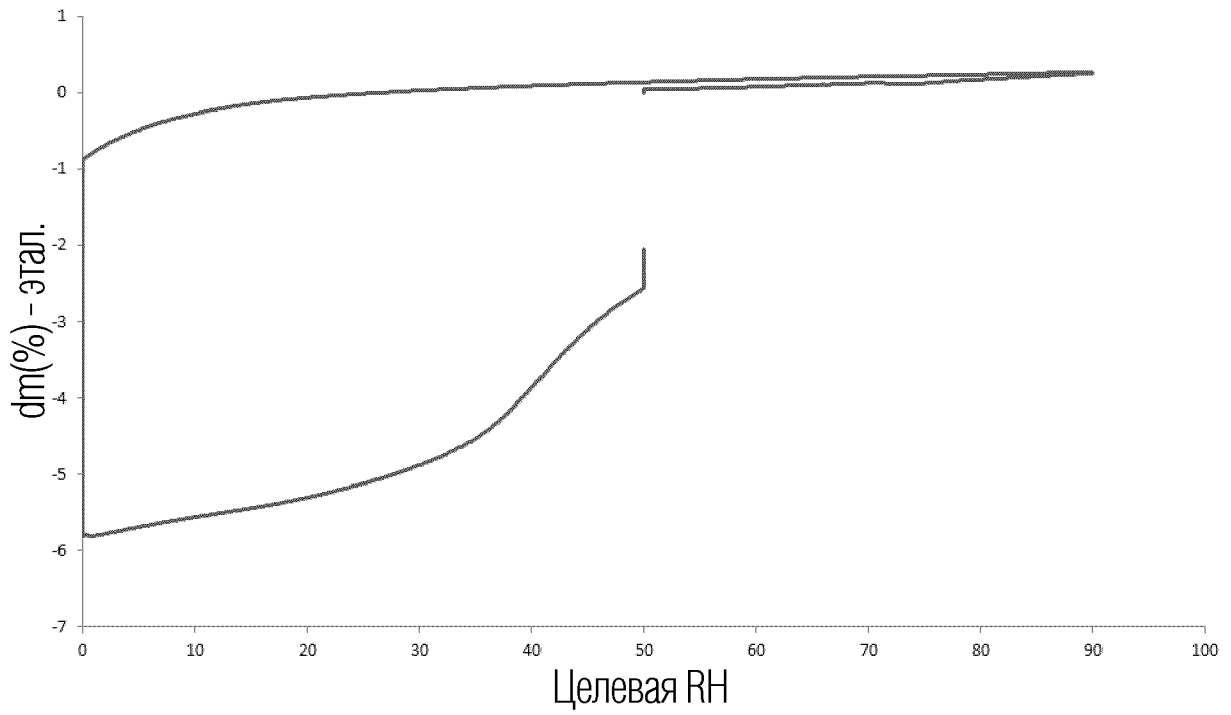


ФИГ. 11

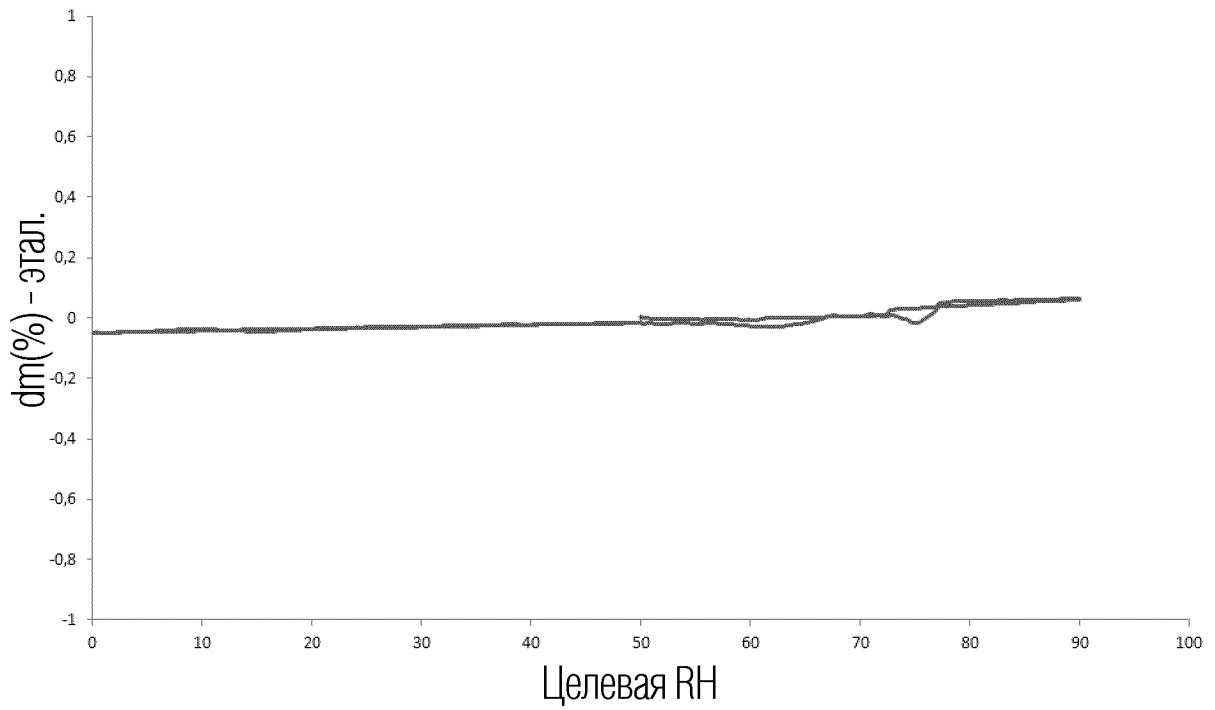
Твердотельный ^{15}N ЯМР-спектр кристаллической формы II



ФИГ. 12

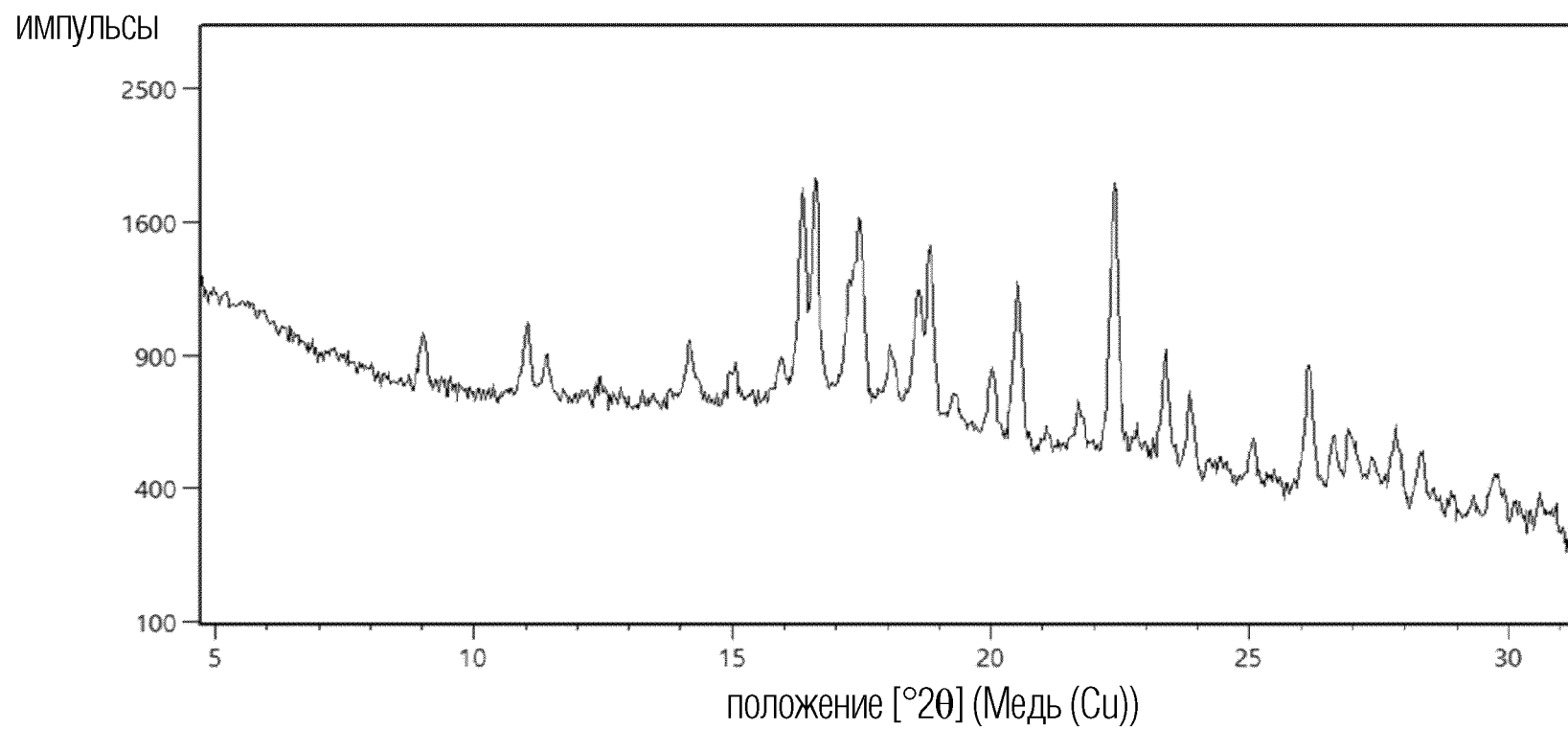


ФИГ. 13

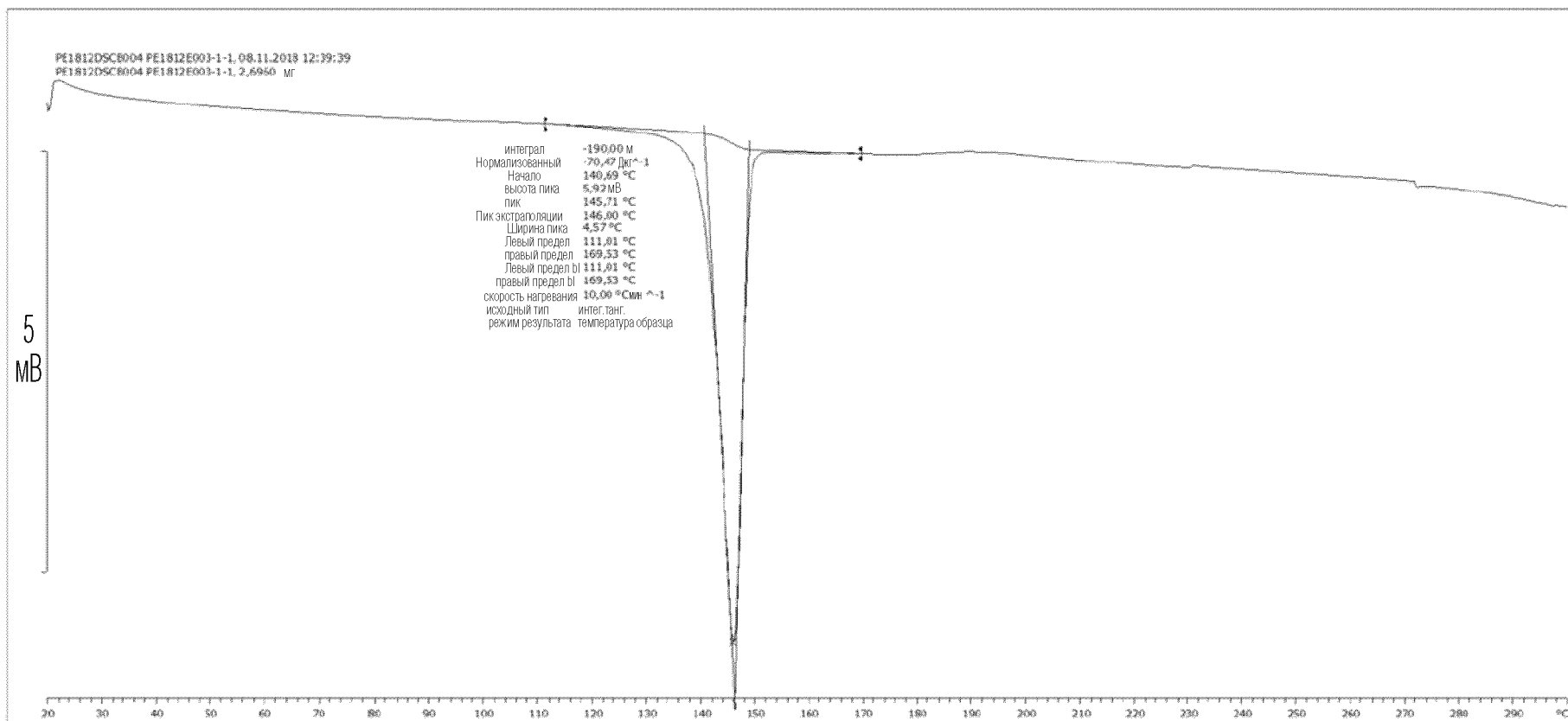


ФИГ. 14

ФИГ. 15

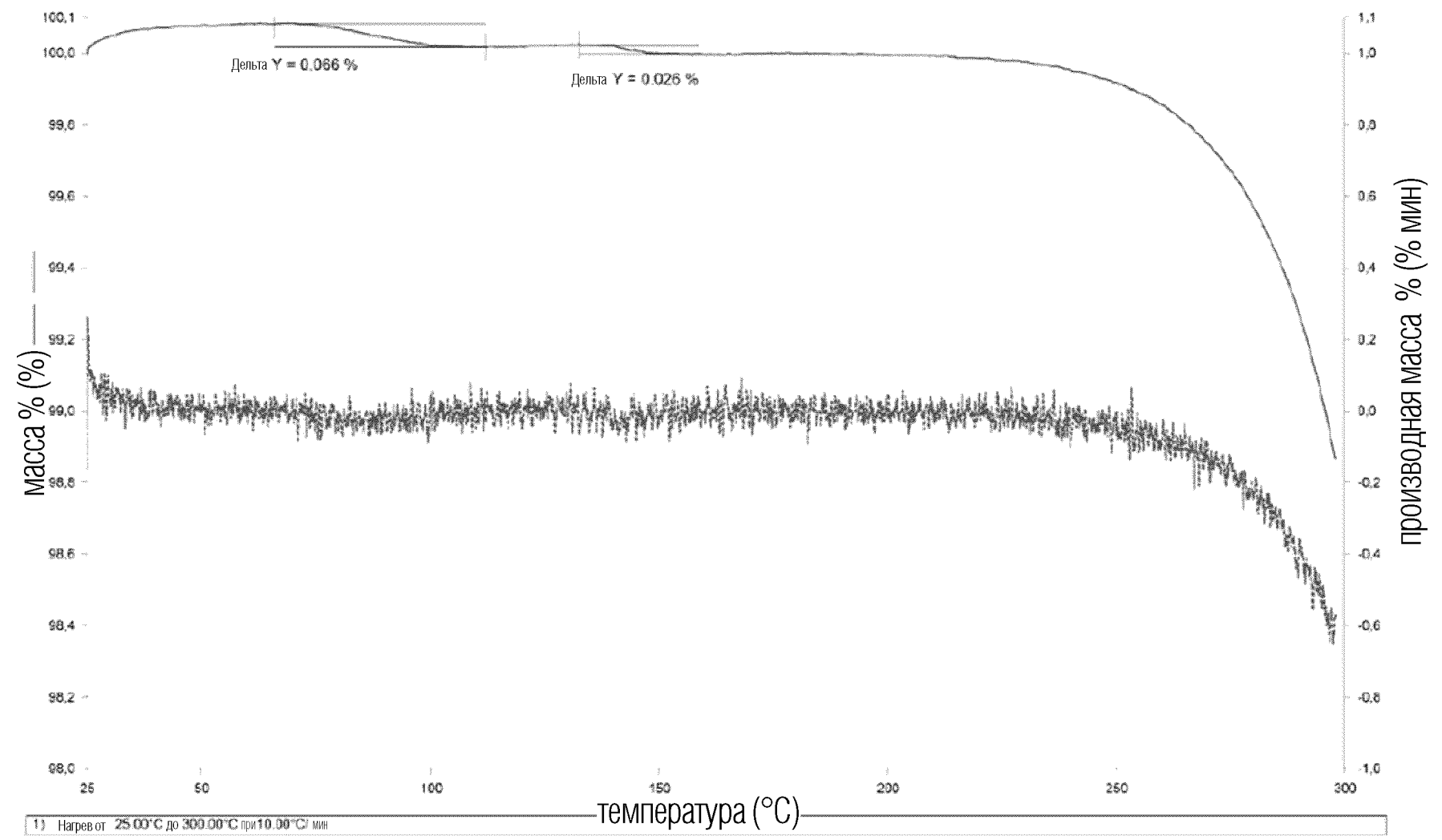


ФИГ. 16



ФИГ. 17

Имя файла	C:\DATA\TGA\Data\PE\PE18...PE1812T003.tg1d	PE1812E003-1-1: PE1812T003.tg1d
собранные данные	08/11/2018 12:38:45	масса % (%): стадия 1
ID оператора	PP	PE1812E003-1-1: PE1812T003.tg1d
ID образца	PE1812E003-1-1	производная масса % (% МИН): стадия 1
масса образца	7.271 мг	
комментарий		

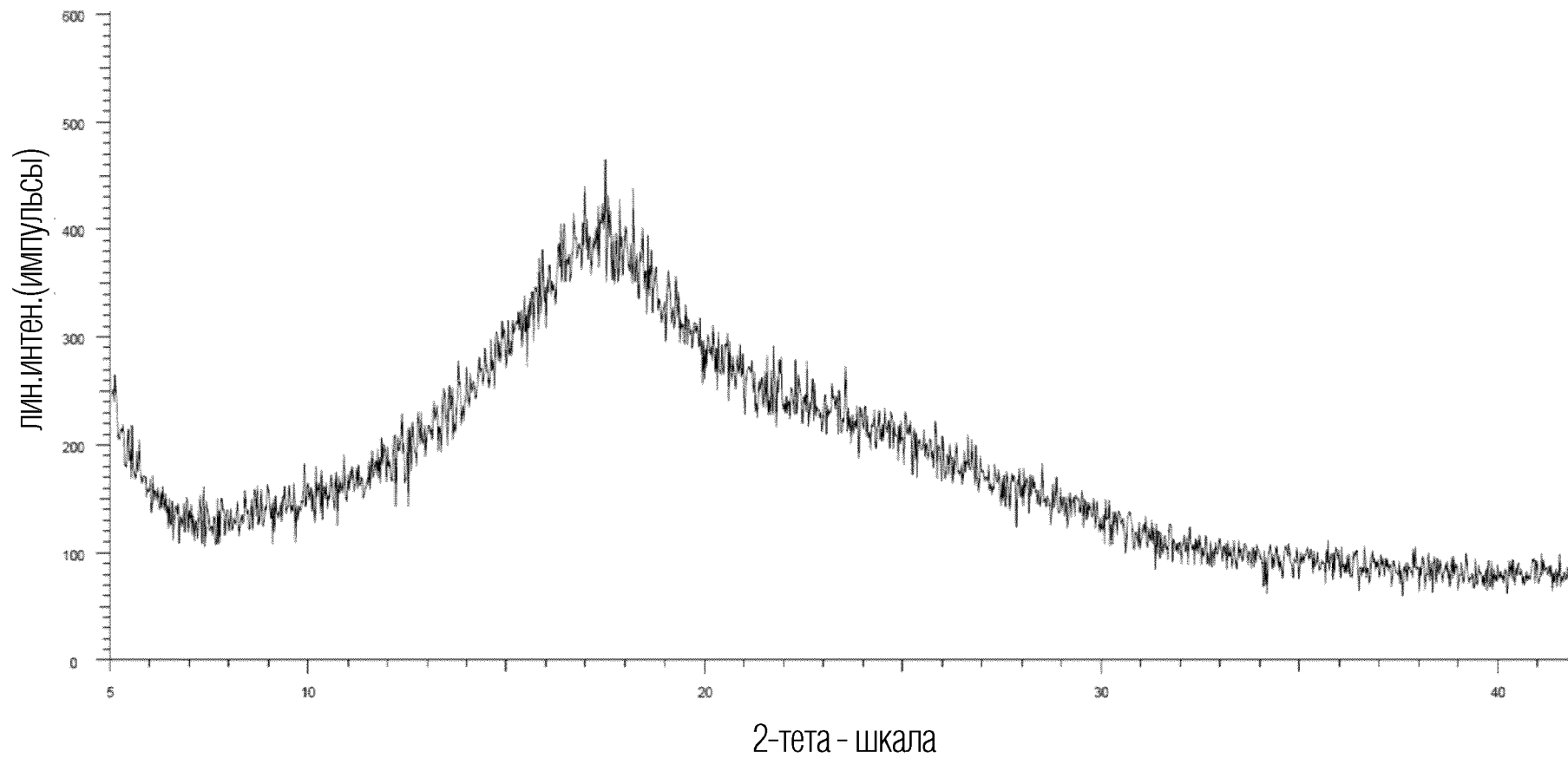


11/17

1) Нагрев от 25.00°C до 300.00°C при 10.00°C/мин

ФИГ. 18

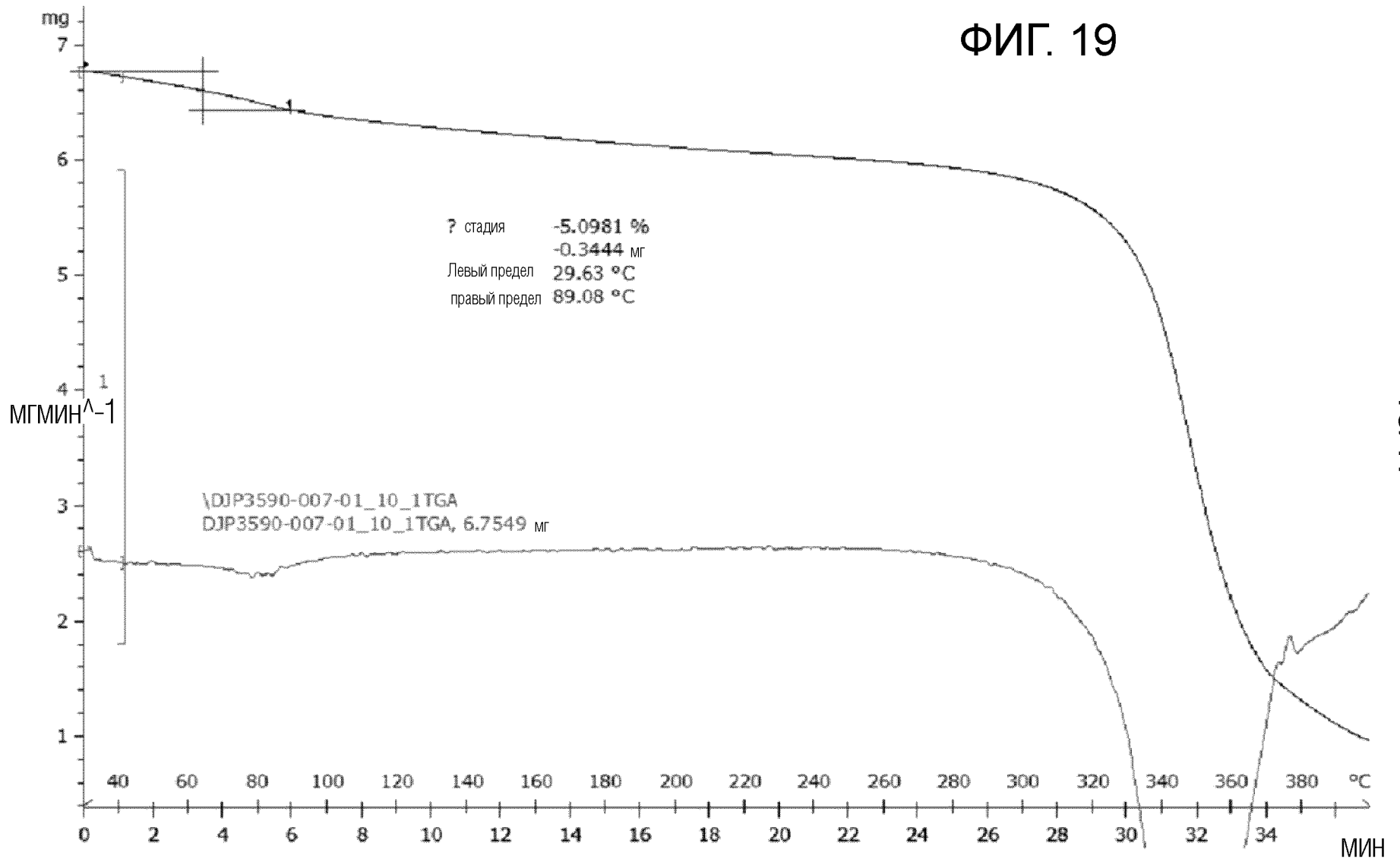
ФИГ. 10



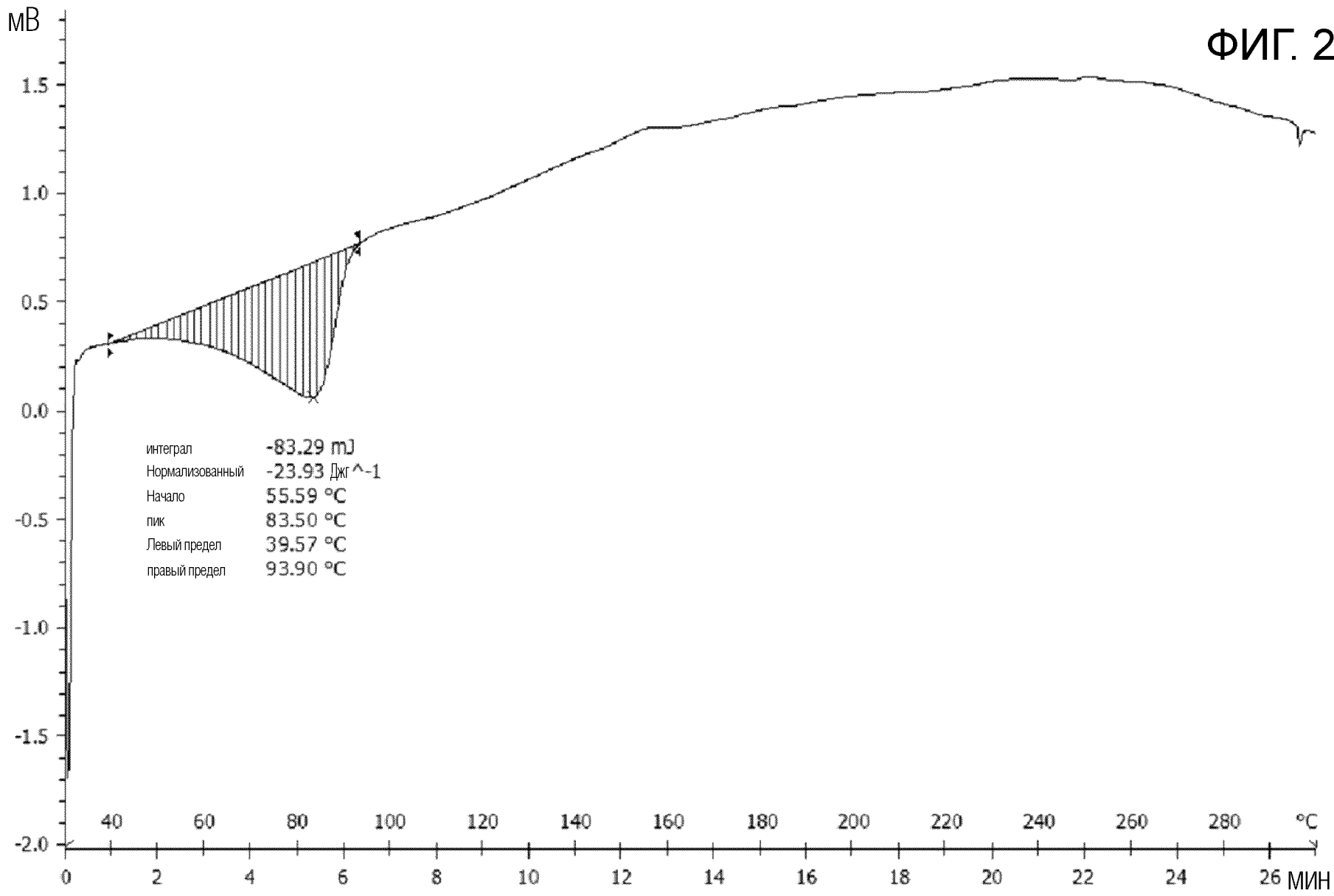
12/17

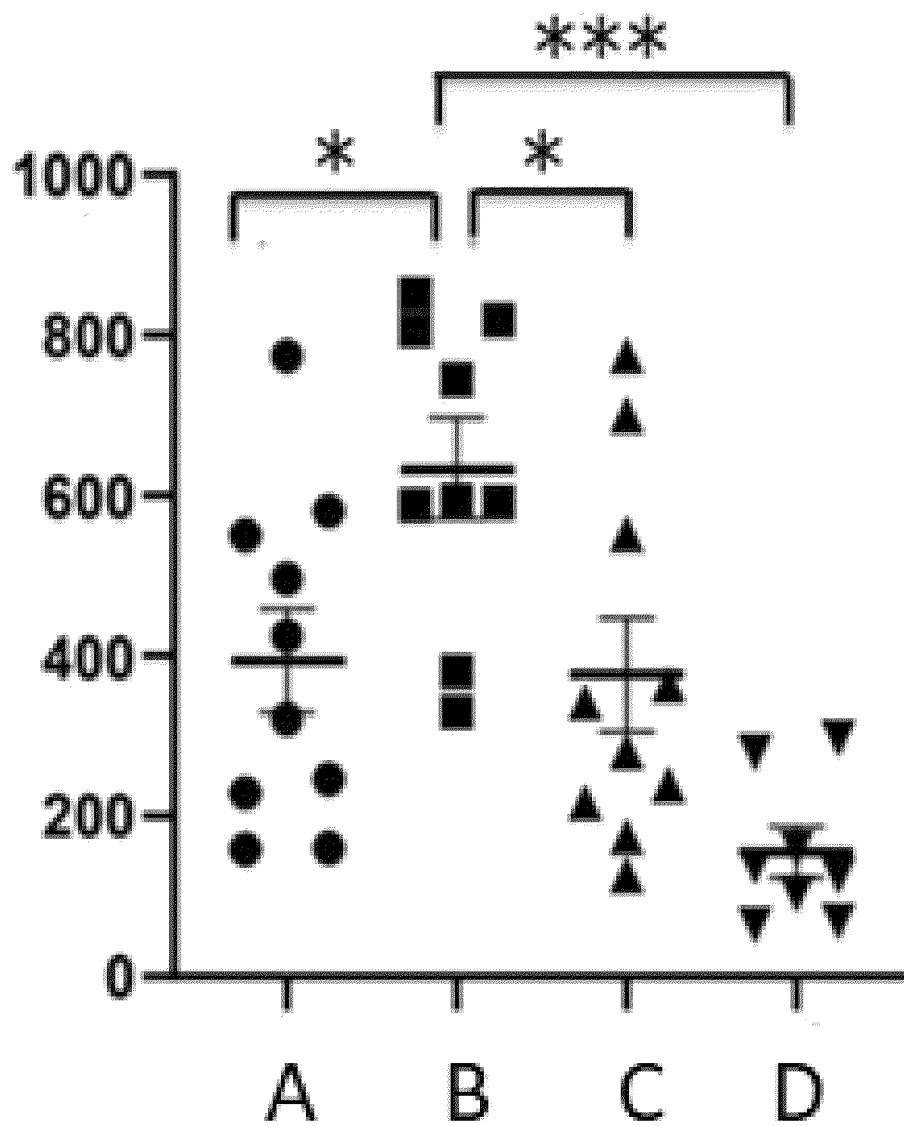
ФИГ. 19

13/17



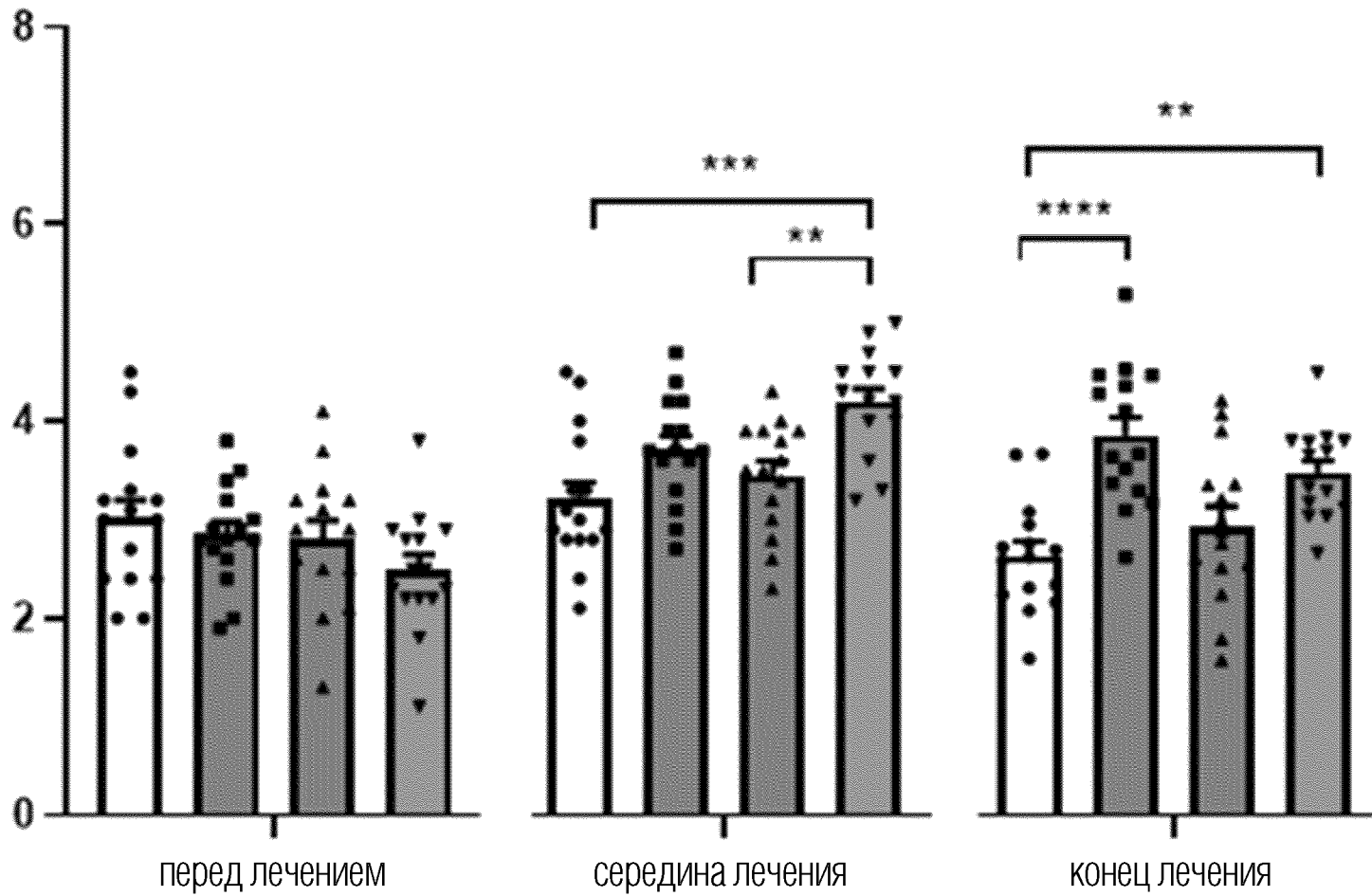
ФИГ. 20

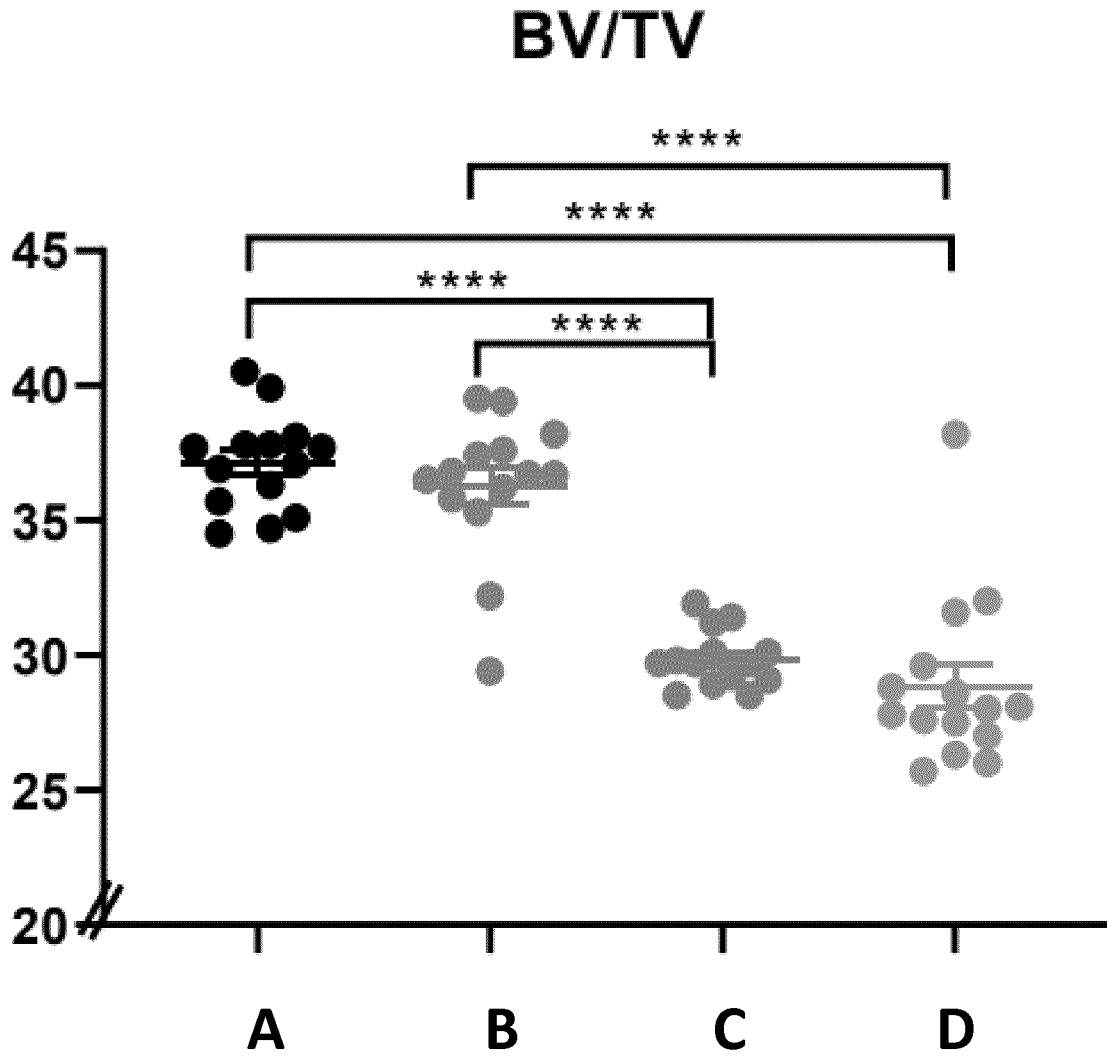




ФИГ. 21

ФИГ. 22





ФИГ. 23