

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491287 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.29

(51) Int. Cl. C07D 413/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.07

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА RIPK1

(31) 63/290,066

(32) 2021.12.16

(33) US

(86) PCT/US2022/052072

(87) WO 2023/114061 2023.06.22

(71) Заявитель:
РИГЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

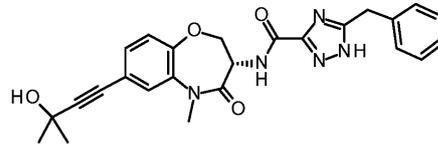
(72) Изобретатель:

Дуань Шаоми, Шо Саймон, Ван
Синь (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В настоящем изобретении предложено кристаллическое соединение формулы



причем кристаллическое соединение является пригодным для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как атопический дерматит, ревматоидный артрит и псориаз.

202491287 A1

202491287

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА RIPK1

Настоящее изобретение относится к определенным новым кристаллическим формам ингибитора взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 («RIPK1»), (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, к фармацевтическим композициям, содержащим кристаллические формы, к способам применения кристаллических форм для лечения физиологических расстройств, таких как воспалительные и аутоиммунные заболевания, и к процессам, используемым для их синтеза.

10 RIPK1 принадлежит к семейству тирозинкиназоподобных протеинкиназ и представляет собой серин/треониновую протеинкиназу, участвующую в передаче сигналов врожденного иммунитета. RIPK1 играет центральную роль в регуляции передачи клеточных сигналов, и была установлена связь между ее ролью в запрограммированной гибели клеток и различными аутоиммунными и
15 воспалительными заболеваниями, такими как воспалительное заболевание кишечника, псориаз, ревматоидный артрит и другие заболевания и/или состояния, связанные с воспалением и/или некроптозной гибелью клеток.

В WO 2019/213447 описаны соединения — ингибиторы киназ, такие как соединения — ингибиторы RIPK1, используемые для лечения воспалительных
20 заболеваний, включая, например, ингибитор RIPK1, (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

Требуются кристаллические формы (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. Кроме того, требуются новые
25 кристаллические формы (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, которые обеспечивают улучшенную стабильность в твердом состоянии. Кроме того, требуются новые кристаллические формы (S)-5-бензил-N-
30 (7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, которые обеспечивают улучшенную стабильность в твердом состоянии для более широкого

использования при получении и производстве фармацевтических составов с улучшенной стабильностью. В настоящем изобретении предложены кристаллические соединения, которые удовлетворяют одну или более из этих потребностей.

5 Соответственно, в одном варианте осуществления в изобретении предложен (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим.

10 В конкретном варианте осуществления в изобретении дополнительно предложен кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который представляет собой ангидрат.

15 В одном варианте осуществления в изобретении дополнительно предложен кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрат формы А, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой (XRPD) с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, содержащей пик при угле дифракции 2-тета $17,5^\circ$ и один или более пиков при $9,7^\circ$, $14,4^\circ$, $15,4^\circ$, $17,0^\circ$ или $17,9^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса.

20 В другом варианте осуществления в изобретении предложен кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрат формы В, характеризующийся XRPD-рентгенограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, содержащей пик при угле дифракции 2-тета $18,1^\circ$ и один или более пиков при $9,9^\circ$, $11,5^\circ$, $12,2^\circ$, $14,7^\circ$ или $16,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса.

30 В другом варианте осуществления в изобретении предложен кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид моноэтанол сольват формы С, характеризующийся XRPD-рентгенограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, содержащей пик при угле

дифракции 2-тета $6,8^\circ$ и один или более пиков при $4,9^\circ$, $9,9^\circ$, $13,6^\circ$ или $18,4^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса.

В конкретном варианте осуществления в изобретении предложен кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрат формы D, характеризующийся по меньшей мере одним из следующего:

- а) рентгеновской порошковой дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, содержащей пик при угле дифракции 2-тета $7,0^\circ$ и один или более пиков при $11,2^\circ$, $17,4^\circ$ или $19,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса; и
- б) твердотельным ЯМР-спектром ^{13}C , который содержит пики, относящиеся к высокопольному резонансу адамантана ($\delta = 29,5$ м.д.) при: 168,5, 159,7, 157,4, 156,0, 149,5, 138,5, 136,6, 129,7, 129,1, 127,5, 126,6, 123,5, 121,9, 98,5, 79,8, 77,2, 65,8, 49,1, 36,4, 34,9, 32,5 и 30,5 м.д. ($\pm 0,2$ м.д. соответственно).

В одном варианте осуществления в изобретении предложен кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрат формы D, характеризующийся по меньшей мере одним из следующего:

- с) рентгеновской порошковой дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, содержащей пик при угле дифракции 2-тета $7,0^\circ$ и один или более пиков при $11,2^\circ$, $16,9^\circ$, $17,4^\circ$ или $19,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса; и
- д) твердотельным ЯМР-спектром ^{13}C , который содержит пики, относящиеся к высокопольному резонансу адамантана ($\delta = 29,5$ м.д.) при: 168,5, 159,7, 157,4, 156,0, 149,5, 138,5, 136,6, 129,7, 129,1, 127,5, 126,6, 123,5, 121,9, 98,5, 79,8, 77,2, 65,8, 49,1, 36,4, 34,9, 32,5 и 30,5 м.д. ($\pm 0,2$ м.д. соответственно).

В одном варианте осуществления в изобретении предложен кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрат формы D, характеризующийся по меньшей мере одним из

5 следующего:

- e) рентгеновской порошковой дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, содержащей пик при угле дифракции $2\text{-}\theta$ $7,0^\circ$ и один или более пиков при $11,2^\circ$, $15,1^\circ$, $16,9^\circ$, $17,4^\circ$ или $19,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса; и
- 10 f) твердотельным ЯМР-спектром ^{13}C , который содержит пики, относящиеся к высокопольному резонансу алмадана ($\delta = 29,5$ м.д.) при: 168,5, 159,7, 157,4, 156,0, 149,5, 138,5, 136,6, 129,7, 129,1, 127,5, 126,6, 123,5, 121,9, 98,5, 79,8, 77,2, 65,8, 49,1, 36,4, 34,9, 32,5 и 30,5 м.д. ($\pm 0,2$ м.д. соответственно).

- 15 В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения воспалительного заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамиды,
- 20 который является кристаллическим. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения аутоиммунного заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-
- 25 триазол-3-карбоксамиды, который является кристаллическим. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения атопического дерматита у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-
- 30 тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамиды, который является кристаллическим. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения воспалительного

заболевания кишечника у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения ревматоидного артрита у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ лечения псориаза у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ лечения системной красной волчанки у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ лечения подагры у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ лечения кожной красной волчанки у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложен способ лечения волчаночного нефрита у пациента, нуждающегося в таком лечении,

включающий введение пациенту эффективного количества (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим.

5 В одном варианте осуществления способа лечения, изложенного выше, кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид представляет собой кристаллический ангидрат. В дополнительном варианте осуществления способа лечения, изложенного выше, кристаллический (S)-
10 5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид представляет собой кристаллический ангидрат формы D.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-
15 2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для применения в терапии. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который
20 является кристаллическим, для применения в лечении воспалительного заболевания. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для применения в лечении аутоиммунного
25 заболевания. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для применения в лечении атопического дерматита. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен
30 (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для применения в лечении ревматоидного артрита.

- В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для применения в лечении воспалительного
- 5 заболевания кишечника. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для применения в лечении
- 10 псориаза. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для применения в лечении системной красной волчанки.
- В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-
- 15 тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для применения в лечении подагры. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-
- 20 тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для применения в лечении кожной красной волчанки.
- В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-
- тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для применения в лечении волчаночного нефрита.
- 25 В одном варианте осуществления терапевтического применения, изложенного выше, кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид представляет собой кристаллический ангидрат.
- В дополнительном варианте осуществления терапевтического применения,
- 30 изложенного выше, кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид представляет собой кристаллический ангидрат формы D.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложено применение (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для производства

5 лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено применение (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для производства лекарственного препарата для лечения

10 аутоиммунного заболевания. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено применение (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для производства

15 лекарственного препарата для лечения атопического дерматита. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено применение (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для производства лекарственного препарата для лечения

20 ревматоидного артрита. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложено применение (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для производства

25 лекарственного препарата для лечения воспалительного заболевания кишечника. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложено применение (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для производства

30 лекарственного средства для лечения псориаза. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложено применение (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для производства лекарственного средства для лечения

системной красной волчанки. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложено применение (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для
5 производства лекарственного средства для лечения подагры. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложено применение (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для производства лекарственного средства для лечения
10 кожной красной волчанки. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении также предложено применение (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, для производства лекарственного средства для лечения волчаночного нефрита.

15 В одном варианте осуществления лекарственных средств, изложенных выше, кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид представляет собой кристаллический ангидрат. В другом варианте осуществления лекарственных средств, изложенных выше, кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид
20 представляет собой кристаллический ангидрат формы D.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим, с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция,
25 содержащая (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, который является кристаллическим ангидратом, с одним или более
30

фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-
5 2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида, который является кристаллическим, с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В одном варианте осуществления настоящее изобретение также охватывает способы синтеза (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-
10 тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида, который является кристаллическим.

Используемые в настоящем документе термины «лечащий», «лечение» или «лечить» включают сдерживание, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирующего или тяжести существующего симптома или расстройства.

15 Используемый в настоящем документе термин «пациент» относится к млекопитающему, в частности человеку.

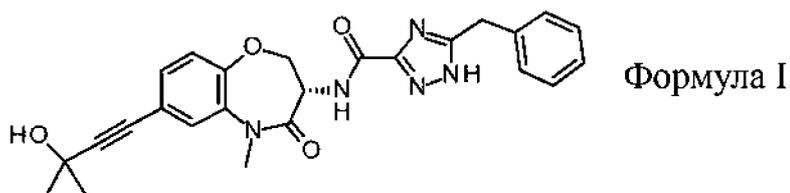
Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» относится к количеству или дозе соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, которые при однократном или
20 многократном введении пациенту обеспечивают требуемый эффект у пациента, подлежащего диагностике или лечению.

Эффективное количество может быть установлено специалистом в данной области посредством применения известных методик и наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного
25 количества для пациентов лечащий врач-диагност учитывает множество факторов, включая, без ограничений: вид пациента; размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное заболевание или расстройство; степень или поражения или тяжесть заболевания или расстройства; ответ отдельного пациента; конкретное введенное соединение; режим введения; характеристики биодоступности
30 вводимого препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующего лекарственного средства; и другие соответствующие обстоятельства.

Соединения настоящего изобретения предпочтительно подбирают по составу в виде фармацевтических композиций, которые вводят любым способом, обеспечивающим биодоступность соединения, включая пероральный, трансдермальный и парентеральный способы. Наиболее предпочтительно такие композиции предназначены для перорального введения. Указанные фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области. (См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Adejare, Editor, 23nd Edition, published 2020, Elsevier Science).

Некоторые сокращения определены следующим образом: «МВК» означает метилизобутилкетон; «EtOAc» означает этилацетат; «EtOH» означает этанол; «DMSO» означает диметилсульфоксид; «комн. темп.» означает комнатную температуру; «ВЭЖХ» означает высокоэффективную жидкостную хроматографию; «XRPD» означает рентгеновскую порошковую дифрактометрию; «мл» означает миллилитр или миллилитры; «нм» означает нонометр или нанометры; «об/мин» означает обороты в минуту, и «мин» означает минуту или минуты.

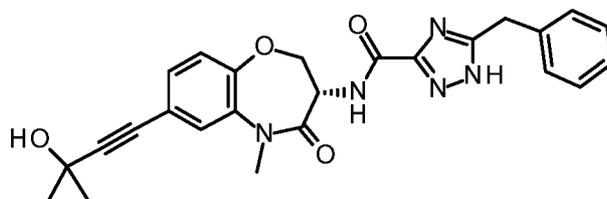
Название «(S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид» соответствует структуре формулы I:



Аморфная форма соединения формулы I, (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, может быть получена с помощью процедур, известных рядовому специалисту в данной области, таких как описанные в WO 2019/213447. Представленные ниже примеры дополнительно иллюстрируют изобретение.

Пример 1

Получение кристаллического (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида ангидрата формы D



5

Аморфный (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (316,3 мг) суспендировали в смеси ацетон/н-гептан (1 : 2, об./об., 3 мл). Перемешивали суспензию при комн. темп. в течение примерно 3 дней.

- 10 Твердые вещества выделяли центрифугированием (10 000 об/мин, 2 минуты) и затем высушивали в условиях вакуума при комн. темп. в течение примерно 1 дня с образованием указанного в заголовке соединения. Кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрат
- 15 формы D оказался наиболее термодинамически стабильной кристаллической формой по сравнению с другими идентифицированными формами А, В и С в диапазоне температур от комн. темп. до 50 °С.

Пример 2

- 20 Получение кристаллического (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида ангидрата формы А

- Аморфный (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (примерно 15 мг) суспендировали в МВК/н-гептане (1 : 1, об./об., 0,3 мл) в виале для ВЭЖХ. После перемешивания суспензии магнитной мешалкой в течение 4 дней при комн. темп. оставшиеся твердые вещества выделяли с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 3

Получение кристаллического (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида ангидрата формы В

- 5 Аморфный (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (около 15 мг) суспендировали в EtOAc/н-гептане (1 : 1, об./об., 0,3 мл) в виале для ВЭЖХ. После перемешивания суспензии магнитной мешалкой в течение 4 дней при комн. темп. оставшиеся твердые вещества выделяли с
- 10 получением указанного в заголовке соединения.

Пример 4

Получение кристаллического (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида моноэтанола сольвата формы С

- 15 Кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид формы D (53,0 мг) растворяли в смеси EtOH/H₂O (1 : 1, об./об., 3 мл) в чистый раствор при ~ 75 °С. Раствор подвергали горячему фильтрованию через
- 20 предварительно нагретый шприцевой фильтр (0,45 мкм GHP) в чистую виау и охлаждали до 2–8 °С в 3 стадии (44 °С, комн. темп., а затем помещали в охладитель). После выдерживания образца при 2–8 °С в течение 5 дней в растворе образовывались агрегаты игл, которые выделяли декантацией жидкости с
- 25 получением указанного в заголовке соединения. Влажные твердые вещества анализировали методом XRPD.

Условия рентгеновской порошковой дифрактометрии для примеров 1–3

ХRPD-анализ выполняли на рентгеновском порошковом дифрактометре PANalytical X'Pert3. Используемые условия измерения ХRPD приведены в таблице 1.

5

Таблица 1. Условия измерения для ХRPD-анализа

Ось сканирования	Гонио
Начальное положение ($^{\circ}2\theta$)	3,0131
Конечное положение ($^{\circ}2\theta$)	39,9851
Размер шага ($^{\circ}2\theta$)	0,0260
Время шага сканирования (с)	46,6650
Тип сканирования	Непрерывный
Режим PSD	Сканирование
Длина PSD ($^{\circ}2\theta$)	3,35
Смещение ($^{\circ}2\theta$)	0,0000
Тип щели расходимости	Фиксированная
Размер щели расходимости ($^{\circ}$)	0,1089
Длина образца (мм)	10,00
Температура измерения ($^{\circ}\text{C}$)	25
Анодный материал	Cu
K α 1 (\AA)	1,54060
K α 2 (\AA)	1,54443
K β (\AA)	1,39225
K α 2 / K α 1	0,5000
Настройка рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Радиус гониометра (мм)	240,00
Расст. фокус — щель расходимости (мм)	100,00
Монохроматор падающего луча	Нет
Вращение	Да

Таблица 2. XRPD-пики кристаллического (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида ангидрата формы D

5

Пик	Угол ($^{\circ}$ 2-тета) $\pm 0,2^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	7,0	100
2	11,2	20,1
3	13,3	8,5
4	14,0	5,6
5	15,1	63,5
6	16,9	66,3
7	17,4	35,4
8	18,2	16,7
9	18,9	7,9
10	19,5	89,1
11	19,9	8,6
12	20,3	30,8
13	20,7	20,1
14	21,2	33,5
15	21,8	20,1
16	22,3	13,9
17	22,6	40,5
18	23,3	17,9
19	25,9	14,4
20	26,7	26,1
21	27,8	16,7
22	31,4	9,9
23	32,8	5,6

Кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида ангидрат формы D характеризуется XRPD-рентгенограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, как имеющий дифракционные пики (значения 2-тета), как описано в таблице 2, и в частности содержащий пик при угле дифракции

10

2-тета $7,0^\circ$ и один или более пиков при $11,2^\circ$, $17,4^\circ$ или $19,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса.

5 Кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрат формы D дополнительно характеризуется XRPD-рентгенограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, как имеющий дифракционные пики (значения 2-тета), как описано в таблице 2, и в частности содержащий пик при угле дифракции 2-тета $7,0^\circ$ и один или более пиков при $11,2^\circ$, $16,9^\circ$, $17,4^\circ$ или $19,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса.

10 Кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрат формы D дополнительно характеризуется XRPD-рентгенограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, как имеющий дифракционные пики (значения 2-тета), как описано в таблице 2, и в частности содержащий пик при угле дифракции 2-тета $7,0^\circ$ и один или более пиков при $11,2^\circ$, $15,1^\circ$, $16,9^\circ$, $17,4^\circ$ или $19,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса.

^{13}C твердотельный ЯМР (^{13}C ЯМР твердого тела)

20 Без взвешивания небольшое количество материала зачерпывали в 4 мм ротор и уплотняли для обеспечения равномерного распределения. Это повторяли до тех пор, пока ротор не был заполнен. ^{13}C ЯМР твердого тела для кристаллического (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрата формы D получали при температуре окружающей среды на приборе 25 Bruker Avance III HD с магнитом Bruker Ultrashield 400WB Plus, работающим на частоте 100,6 МГц. В качестве зонда использовали Bruker MAS 4 BL CP BB DVT N-P/H. Параметры сбора данных были следующими: 15 552 сканирования, время записи 34 мс, задержка между импульсами 2,5 с, частота вращения MAS 10 кГц, время контакта 1,5 мс и схема развязки SPINAL64. В качестве внешнего стандарта 30 для данных использовали адамантан, 29,5 м.д.

Репрезентативные резонансы ^{13}C ЯМР твердого тела для кристаллического (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-

тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрата формы *D* включают: 168,5, 159,7, 157,4, 156,0, 149,5, 138,5, 136,6, 129,7, 129,1, 127,5, 126,6, 123,5, 121,9, 98,5, 79,8, 77,2, 65,8, 49,1, 36,4, 34,9, 32,5 и 30,5 м.д. ($\pm 0,2$ м.д. соответственно).

5

Таблица 3. XRPD-пики кристаллического (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрата формы *A*

Пик	Угол ($^{\circ}$ 2-тета) $\pm 0,2^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	9,7	65,1
2	10,8	37,8
3	14,4	16,4
4	15,1	32,5
5	15,4	34,4
6	15,8	35,5
7	17,0	94,9
8	17,5	100,0
9	17,9	84,9
10	18,9	21,5
11	19,4	46,6
12	20,4	68,3
13	21,3	13,1
14	21,9	17,5
15	22,3	44,8
16	22,7	34,8
17	23,4	17,2
18	24,0	34,3
19	24,5	19,9
20	25,4	12,1

10

Кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрат формы *A* характеризуется XRPD-рентгенограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, как имеющий дифракционные пики (значения 2-

тета), как описано в таблице 3, и в частности содержащий пик при угле дифракции 2-тета $17,5^\circ$ и один или более пиков при $9,7^\circ$, $14,4^\circ$, $15,4^\circ$, $17,0^\circ$ или $17,9^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса.

- 5 Таблица 4. XRPD-пики кристаллического (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксоамида ангидрата формы В

Пик	Угол ($^\circ$ 2-тета) $\pm 0,2^\circ$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	5,7	6,4
2	9,9	22,0
3	10,3	12,2
4	10,8	4,1
5	11,5	13,4
6	12,2	16,5
7	13,1	15,5
8	14,1	16,2
9	14,7	17,4
10	15,2	48,3
11	15,8	2,9
12	16,5	18,7
13	17,3	96,2
14	18,1	100,0
15	18,7	41,7
16	19,1	11,8
17	19,9	20,7
18	20,1	15,9
19	21,2	63,0
20	22,3	34,4
21	22,6	19,7
22	23,1	29,0
23	23,4	26,6
24	23,8	17,8
25	24,4	5,6
26	25,1	17,1

Кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид ангидрат формы В характеризуется XRPD-рентгенограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, как имеющий дифракционные пики (значения 2-тета), как описано в таблице 4, и в частности содержащий пик при угле дифракции 2-тета $18,1^\circ$ и один или более пиков при $9,9^\circ$, $11,5^\circ$, $12,2^\circ$, $14,7^\circ$ или $16,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса.

Условия XRPD для примера 4

10 XRPD-рентгенограмму кристаллических твердых веществ получали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D8 Endeavor, оснащенном источником $\text{CuK}\alpha$ ($1,5418\text{\AA}$) и детектором Lynxeye, работающем при 40 кВ и 40 мА. Образец сканируют в диапазоне от 4 до $42\ 2\theta^\circ$ с шагом $0,009\ 2\theta^\circ$ и скоростью сканирования 0,5 секунды/шаг, с использованием отверстия первичной щели $0,3^\circ$ и 15 отверстия PSD $3,9^\circ$. Порошок помещают влажным на кварцевый держатель образца и обеспечивают гладкую поверхность с помощью предметного стекла. Дифрактограммы кристаллических форм записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Позиции кристаллических пиков определены в MDI-Jade v7.9.9. В области кристаллографии хорошо известно, что 20 для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности пиков дифракции могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами, как морфология и габитус кристалла. При наличии эффекта предпочтительной ориентации, интенсивности пиков изменяются, но положения характеристических пиков кристаллических форм не меняются. См., 25 например, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, стр. 1843–1844, 1995. Кроме того, в области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков могут смещаться вследствие изменения температуры, при которой анализируют образец, смещения 30 образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае погрешность положения пика, составляющая $\pm 0,2\ 2\theta^\circ$, учитывает данные возможные изменения, не препятствуя точному определению указанной

кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть сделано на основании любой уникальной комбинации отличительных пиков.

5 Таблица 5. XRPD-пики кристаллического (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида моноэтанола сольвата формы С

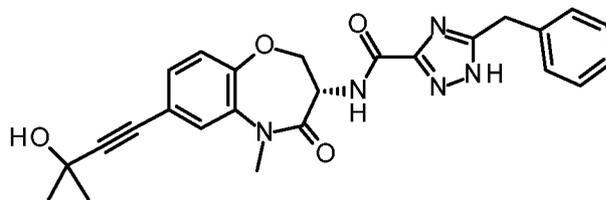
Пик	Угол ($^{\circ}$ 2-тета) $\pm 0,2^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	4,9	12,3
2	6,8	5,0
3	9,5	1,1
4	9,9	34,9
5	10,7	3,1
6	13,6	8,1
7	15,0	18,6
8	15,8	0,3
9	16,9	0,6
10	17,8	3,1
11	18,4	2,9
12	19,1	3,4
13	19,7	1,5
14	20,1	100,0
15	20,2	26,4
16	21,5	1,5
17	22,2	1,1
18	22,6	1,1
19	22,9	7,6
20	23,9	1,3
21	25,2	8,3
22	25,4	3,0

10 Кристаллический (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида моноэтанола сольват формы С характеризуется XRPD-рентгенограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, как имеющий дифракционные пики (значения 2-тета), как описано в таблице 5, и в частности

содержащий пик при угле дифракции $2\text{-}\theta$ $6,8^\circ$ и один или более пиков при $4,9^\circ$, $9,9^\circ$, $13,6^\circ$ или $18,4^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса.

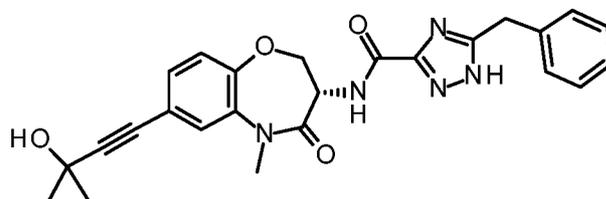
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



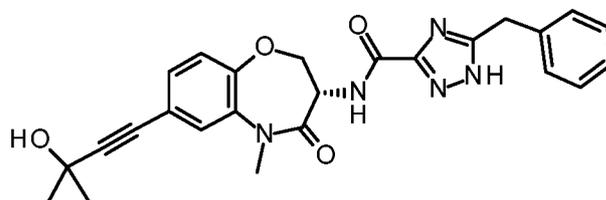
5 которое является кристаллическим.

2. Соединение формулы:



которое представляет собой кристаллический ангидрат.

3. Соединение формулы:



10

которое представляет собой кристаллический ангидрат, характеризующийся по меньшей мере одним из следующего:

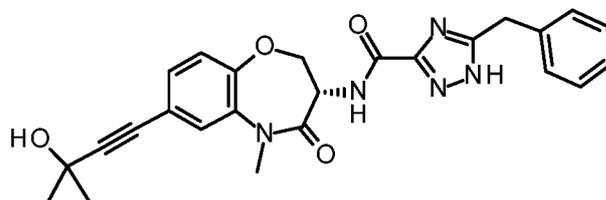
15

а) рентгеновской порошковой дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, содержащей пик при угле дифракции $2\text{-}\theta$ $7,0^\circ$ и один или более пиков при $11,2^\circ$, $17,4^\circ$ или $19,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса; и

20

б) твердотельным ЯМР-спектром ^{13}C , который содержит пики, относящиеся к высокопольному резонансу адамантана ($\delta = 29,5$ м.д.) при: 168,5, 159,7, 157,4, 156,0, 149,5, 138,5, 136,6, 129,7, 129,1, 127,5, 126,6, 123,5, 121,9, 98,5, 79,8, 77,2, 65,8, 49,1, 36,4, 34,9, 32,5 и 30,5 м.д. ($\pm 0,2$ м.д. соответственно).

4. Соединение формулы:



которое представляет собой кристаллический ангидрат, характеризующийся по меньшей мере одним из следующего:

5

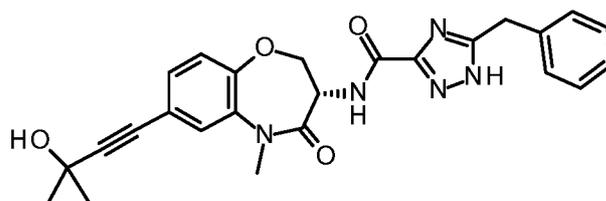
a) рентгеновской порошковой дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, содержащей пик при угле дифракции $2\text{-}\theta$ $7,0^\circ$ и один или более пиков при $11,2^\circ$, $16,9^\circ$, $17,4^\circ$ или $19,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса; и

10

b) твердотельным ЯМР-спектром ^{13}C , который содержит пики, относящиеся к высокопольному резонансу адамантана ($\delta = 29,5$ м.д.) при: 168,5, 159,7, 157,4, 156,0, 149,5, 138,5, 136,6, 129,7, 129,1, 127,5, 126,6, 123,5, 121,9, 98,5, 79,8, 77,2, 65,8, 49,1, 36,4, 34,9, 32,5 и 30,5 м.д. ($\pm 0,2$ м.д. соответственно).

15

5. Соединение формулы:



которое представляет собой кристаллический ангидрат, характеризующийся по меньшей мере одним из следующего:

20

a) рентгеновской порошковой дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, содержащей пик при угле дифракции $2\text{-}\theta$ $7,0^\circ$ и один или более пиков при $11,2^\circ$, $15,1^\circ$, $16,9^\circ$, $17,4^\circ$ или $19,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса; и

25

b) твердотельным ЯМР-спектром ^{13}C , который содержит пики, относящиеся к высокопольному резонансу адамантана ($\delta = 29,5$ м.д.) при: 168,5, 159,7, 157,4, 156,0, 149,5, 138,5, 136,6, 129,7, 129,1, 127,5,

126,6, 123,5, 121,9, 98,5, 79,8, 77,2, 65,8, 49,1, 36,4, 34,9, 32,5 и
30,5 м.д. ($\pm 0,2$ м.д. соответственно).

- 5 6. Кристаллический ангидрат по п. 2, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, содержащей пик при угле дифракции 2-тета $17,5^\circ$ и один или более пиков при $9,7^\circ$, $14,4^\circ$, $15,4^\circ$, $17,0^\circ$ или $17,9^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса.
- 10 7. Кристаллический ангидрат по п. 2, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, содержащей пик при угле дифракции 2-тета $18,1^\circ$ и один или более пиков при $9,9^\circ$, $11,5^\circ$, $12,2^\circ$, $14,7^\circ$ или $16,5^\circ$ с допуском на углы дифракции $\pm 0,2$ градуса.
- 15 8. Способ лечения воспалительного заболевания у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–7.
9. Способ лечения аутоиммунного заболевания у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–7.
- 20 10. Способ лечения псориаза у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–7.
11. Способ лечения атопического дерматита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–7.
- 25 12. Способ лечения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1–7.
13. Соединение по любому из пп. 1–7 для применения в терапии.
14. Соединение по любому из пп. 1–7 для применения в лечении
30 воспалительного заболевания.
15. Соединение по любому из пп. 1–7 для применения в лечении аутоиммунного заболевания.

16. Соединение по любому из пп. 1–7 для применения в лечении атопического дерматита.
17. Соединение по любому из пп. 1–7 для применения в лечении псориаза.
18. Соединение по любому из пп. 1–7 для применения в лечении ревматоидного артрита.
- 5 19. Применение соединения по любому из пп. 1–7 для производства лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания.
20. Применение соединения по любому из пп. 1–7 для производства лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания.
- 10 21. Применение соединения по любому из пп. 1–7 для производства лекарственного средства для лечения атопического дерматита.
22. Применение соединения по любому из пп. 1–7 для производства лекарственного средства для лечения псориаза.
23. Применение соединения по любому из пп. 1–7 для производства лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита.
- 15 24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–7 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами.
- 20 25. Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения по любому из пп. 1–7 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами.