

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035133**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.30

(51) Int. Cl. *C07D 413/04* (2006.01)

(21) Номер заявки
201792543

(22) Дата подачи заявки
2016.05.19

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА СОЕДИНЕНИЯ (S)-3-{4-[5-(2-ЦИКЛОПЕНТИЛ-6-МЕТОКСИПИРИДИН-4-ИЛ)-[1,2,4]ОКСАДИАЗОЛ-3-ИЛ]-2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛФЕНОКСИ}ПРОПАН-1,2-ДИОЛА**

(31) **РСТ/ЕР2015/061153**

(56) **WO-A1-2011007324**

(32) **2015.05.20**

(33) **ЕР**

(43) **2018.05.31**

(86) **РСТ/ЕР2016/061200**

(87) **WO 2016/184939 2016.11.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(СН)**

(72) Изобретатель:
Лескоп Сирилл (СН)

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к кристаллической форме А соединения (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диола, а также фармацевтической композиции с такой кристаллической формой. Кристаллическая форма А характеризуется присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии при следующих углах рефракции 2θ: 5.4°, 8.5° и 10.8°. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению указанной кристаллической формы А или указанной фармацевтической композиции для лечения болезни или заболевания, вызванного активизированной иммунной системой.

B1

035133

035133

B1

Данное изобретение относится к кристаллической форме соединения (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диола (указанное соединение здесь также упоминают как "СОЕДИНЕНИЕ").

Получение (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диола и его медицинское применение описано в опубликованных заявках на патент согласно РСТ WO 2011/007324 и WO 2013/175397. Также (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол может быть получен, как описано ниже в примере 1.

Целью данного изобретения было обеспечить кристаллические формы СОЕДИНЕНИЯ, и в особенности кристаллические формы с преимущественными свойствами. Такие преимущественные свойства могут включать более высокие точки плавления, лучшие свойства текучести, более высокую термодинамическую устойчивость, меньшую гигроскопичность, разную растворимость, более высокую чистоту, лучшую воспроизводимость при производстве (например, лучшие параметры фильтрации и лучшую воспроизводимость формирования твердой фазы), заданную морфологию, и/или лучшую долговременную устойчивость. Сейчас было обнаружено, что кристаллическая форма А СОЕДИНЕНИЯ, как описано здесь, имеет преимущественные свойства.

Описание фигур

Фиг. 1 показывает диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме А, на которой диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии отображается относительно излучения Cu K α 1. На диаграмме угол рефракции 2 θ наносят на ось абсцисс, а единицы счета на ось ординат. Диаграмма дифракции рентгеновских лучей показывает пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, следующих процентных соотношений (относительные интенсивности пиков даны в скобках) при определенных углах рефракции 2 θ (приводятся пики, выбраны из диапазона 3-30° 2 θ с относительной интенсивностью больше, чем 10%): 4.0° (18%), 4.2° (46%), 5.4° (100%), 8.0° (59%), 8.5° (68%), 9.1° (12%), 10.8° (72%), 12.7° (31%), 13.4° (18%), 13.6° (15%), 14.4° (28%), 16.0° (18%), 17.0° (31%), 17.3° (15%), 17.7° (22%), 19.0° (15%), 19.3° (17%), 20.4° (47%), 21.0° (22%), 21.3° (26%), 21.8° (22%), 22.8° (23%), 25.0° (20%) и 25.5° (19%).

Фиг. 2 показывает диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме В, на которой диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии отображается относительно излучения Cu K α 1. На диаграмме угол рефракции 2 θ наносят на ось абсцисс, а единицы счета на ось ординат. Диаграмма дифракции рентгеновских лучей показывает очень широкие пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, следующих процентных соотношений (относительные интенсивности пиков даны в скобках) при определенных углах рефракции 2 θ (приводятся пики, выбраны из диапазона 3-30° 2 θ с относительной интенсивностью больше, чем 10%): 5.9° (74%), 7.1° (70%), 8.1° (35%), 11.9° (61%), 14.6° (48%), 20.1° (65%) и 21.5° (100%).

Фиг. 3 показывает диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме С, на которой диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии отображается относительно излучения Cu K α 1. На диаграмме угол рефракции 2 θ наносят на ось абсцисс, а единицы счета на ось ординат. Диаграмма дифракции рентгеновских лучей показывает пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, следующих процентных соотношений (относительные интенсивности пиков даны в скобках) при определенных углах рефракции 2 θ (приводятся пики, выбраны из диапазона 3-30° 2 θ с относительной интенсивностью больше, чем 10%): 3.7° (11%), 6.4° (55%), 7.4° (100%), 9.8° (77%), 12.8° (49%), 13.2° (28%), 14.7° (15%), 17.0° (24%), 19.5° (24%), 20.5° (22%), 21.2° (19%), 23.3° (17%) и 25.9° (20%).

Фиг. 4 показывает диаграмму рентгеновской порошковой дифрактометрии СОЕДИНЕНИЯ в аморфном состоянии, на которой диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии отображается относительно излучения Cu K α 1. На диаграмме угол рефракции 2 θ наносят на ось абсцисс, а единицы счета на ось ординат. Дифракция рентгеновского излучения показывает обычную диаграмму, получаемую для аморфных материалов.

Во избежание всякого сомнения, вышеперечисленные пики описывают экспериментальные результаты рентгеновской порошковой дифрактометрии, показанные на фиг. 1-3. Следует понимать, что вопреки вышеупомянутому перечню пиков, только выбор характеристических пиков необходим для полной и однозначной характеристики соединения в соответствующей кристаллической форме данного изобретения.

Описание изобретения

1) Первый вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме, такой как в значительной степени чистая кристаллическая форма, соединения (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол, характеризующаяся присутствием пиков в диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии при следующих углах ре-

фракции 2θ : 5.4° , 8.5° и 10.8° .

2) В другом варианте осуществления данное изобретение относится к кристаллической форме согласно варианту осуществления 1), характеризующейся присутствием пиков в диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии при следующих углах рефракции 2θ : 4.2° , 5.4° , 8.0° , 8.5° и 10.8° .

3) В другом варианте осуществления данное изобретение относится к кристаллической форме согласно варианту осуществления 1), характеризующейся присутствием пиков в диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии при следующих углах рефракции 2θ : 4.2° , 5.4° , 8.0° , 8.5° , 10.8° , 12.7° , 14.4° , 17.7° , 20.4° и 21.3° .

4) В заявке также раскрыта кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 1)-3), которая в значительной степени показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как изображено на фиг. 1.

5) В другом варианте осуществления данное изобретение относится к кристаллической форме согласно любому из вариантов осуществления 1)-4), которая имеет точку плавления около 79°C , как определено дифференциальной сканирующей калориметрией, применяя способ, описанный здесь.

6) В заявке также раскрыта кристаллическая форма, такая как в значительной степени чистая кристаллическая форма соединения (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-пропан-1,2-диол, получаемая

I) растворением 20 мг (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метокси-пиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-пропан-1,2-диола в аморфной форме в 0.1 мл этилацетата;

II) добавлением 0.9 мл н-гептана постепенно в течение 1 ч; и

III) выдерживанием закрытым в течение ночи при $20-25^\circ\text{C}$; или

IV) смешиванием 25-30 мг (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-пропан-1,2-диола в аморфной форме с 5 мл этилацетата/н-гептана 1/9 (объем на объем) и нагреванием до 70°C ; и

V) давая возможность раствору охладиться до $20-25^\circ\text{C}$ и храня его в течение ночи при 4°C .

7) В заявке также раскрыта кристаллическая форма согласно варианту осуществления 6), характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии при следующих углах рефракции 2θ : 5.4° , 8.5° и 10.8° .

8) В заявке также раскрыта кристаллическая форма согласно варианту осуществления 6), характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии при следующих углах рефракции 2θ : 4.2° , 5.4° , 8.0° , 8.5° и 10.8° .

9) В заявке также раскрыта кристаллическая форма согласно варианту осуществления 6), характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии при следующих углах рефракции 2θ : 4.2° , 5.4° , 8.0° , 8.5° , 10.8° , 12.7° , 14.4° , 17.7° , 20.4° и 21.3° .

10) В заявке также раскрыта кристаллическая форма согласно варианту осуществления 6), которая в значительной степени показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму как изображено на фиг. 1.

11) В заявке также раскрыта кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 6)-10), которая имеет точку плавления около 79°C , как определено дифференциальной сканирующей калориметрией, применяя способ, описанный здесь.

12) В заявке также раскрыта кристаллическая форма согласно любому из вариантов осуществления 1)-5), получаемая способами варианта осуществления 6).

Таким образом, на основе зависимостей разных вариантов осуществления 1)-12), раскрытых выше, возможны и предполагаются следующие варианты осуществления, и посредством которых раскрыты в индивидуализированной форме: 1, 2+1, 3+1, 5+1, 5+2+1 и 5+3+1.

В списке выше, номера относятся к вариантам осуществления согласно их нумерации, представленной выше по тексту, в свою очередь "+" означает зависимость от другого варианта осуществления. Разные индивидуализированные варианты осуществления отделены запятыми. Другими словами, например, "5+4+1" относится к варианту осуществления 5), зависящего от варианта осуществления 4), зависящего от варианта осуществления 1), то есть вариант осуществления "5+4+1" соответствует варианту осуществления 1), дополнительно характеризуясь особенностями вариантов осуществления 4) и 5).

Определения, обеспеченные здесь, предназначены для однородного применения к содержанию любого из вариантов осуществления 1)-12), и, внося соответствующие изменения, всюду по описанию и формуле изобретения, если иначе явно изложенное определение не обеспечивает более широкого или более узкого понимания. Совершенно понятно, что определение или предпочтительное определение термину или выражению устанавливают и могут заменить соответствующим термином или выражением независимо (и в комбинации с) любым определением или предпочтительным определением любого или всех других терминов или выражений, как определено здесь.

Термин "в значительной степени чистый" понимают в контексте данного изобретения в значении особенно при котором по меньшей мере 90, предпочтительно по меньшей мере 95 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксади-

азол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диола присутствует в кристаллической форме А.

При определении присутствия пика, например, в диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии, общий подход следует сделать относительно соотношения S/N (S = сигнал, N = шум). Согласно этому определению при заявлении, что пик должен присутствовать на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии, понимают, что пик на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии определяется, имеющимся соотношением S/N больше, чем x (x является численным значением больше, чем 1, обычно больше чем 2, особенно больше чем 3).

В контексте того, что кристаллическая форма в значительной степени показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как изображено на фиг. 1, термин "в значительной степени" означает, что, по меньшей мере, присутствуют главные пики диаграммы, изображенные на указанной фигуре, то есть таковые, имеющие относительную интенсивность больше чем 10%, особенно больше чем 20%, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме. Тем не менее, специалист в данной области техники рентгеновской порошковой дифрактометрии будет отдавать себе отчет, что относительные интенсивности на диаграммах рентгеновской порошковой дифрактометрии могут быть подвергнуты сильным вариациям интенсивности через предпочтительные ориентационные эффекты.

Если не применяется относительно температур, термин "около", расположенный перед численным значением "X" относится, в данной заявке на патент к интервалу, простирающемуся от X минус 10% от X до X плюс 10% от X и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от X минус 5% от X до X плюс 5% от X. в отдельном случае температур, термин "около", расположенный перед температурой "Y" в данной заявке на патент, к интервалу, простирающемуся от температуры Y минус 5°C до Y плюс 5°C и предпочтительно к интервалу, простирающемуся от Y минус 3°C до Y плюс 3°C.

При определении угла дифракции 2θ для пика в данной заявке на патент, следует понимать, что поданное значение понимают как интервал от указанного значения минус 0.2° до указанного значения плюс 0.2°, и предпочтительно от указанного значения минус 0.1° до указанного значения плюс 0.1°.

Кристаллическая форма А данного изобретения может быть применена в качестве лекарственного средства, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального или парентерального введения, такого как особенно оральное введение, и подходит для уменьшения количества циркулирующих лимфоцитов и для предупреждения и/или лечения болезни или заболевания, вызванного активизированной иммунной системой у млекопитающих, особенно таких как люди.

Получение фармацевтических композиций может быть осуществлено способом, который будет известен любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]), дающим кристаллическую форму А данного изобретения, необязательно, в комбинации с другими терапевтически подходящими веществами, в натуральной форме введения, вместе с подходящими, нетоксическими, инертными, фармацевтически подходящими твердыми или жидкими материалами носителей и, если желательно, обычными фармацевтическими адьювантами.

Кристаллическая форма А соединения может быть применена как отдельный компонент или как смеси с другими кристаллическими формами или аморфными формами соединения.

Болезни или заболевания, вызванные активизированной иммунной системой, которые могут быть вылечены и/или предупреждены кристаллической формой А данного изобретения описаны, например, в WO 2011/007324.

Предпочтительные болезни или заболевания, которые лечат и/или предупреждают кристаллической формой А данного изобретения выбирают из группы, состоящей из отторжения трансплантированных органов, таких как почки, печень, сердце, легкие, поджелудочная железа, роговица глаза и кожа; реакции трансплатат против хозяина; аутоиммунных синдромов, включающих синдром Шегрена, спондилартропатию / анкилозирующий спондилит, ювенильный артрит, острую кожную волчанку, дискоидную красную волчанку, волчаночный нефрит, системный склероз, диффузный кожный системный склероз, васкулит (например, M. Wegener), гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, неинфекционный увеит, синдром Гудпасчера, базедову болезнь, синдром Гийена-Барре, билиарный первичный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, полимиозит, дерматомиозит, микроскопический колит, глютенную болезнь, саркоидоз, витилиго, очаговую алопецию, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), энцефалит Расмуссена, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит, псориаз, псориагический артрит, тиреоидиты, такие как тиреоидит Хашимото, ювео-ретинит и системную красную волчанку; atopических болезней, таких как ринит, конъюнктивит, и atopический дерматит; астмы, диабета I типа; и послеинфекционных аутоиммунных заболеваний, включая ревматический полиартрит.

Очень предпочтительно кристаллическую форму А данного изобретения применяют, чтобы лечить системную красную волчанку.

В заявке также описан способ предупреждения или лечения болезни или заболевания, упоминаемой здесь или упоминаемой в WO 2011/007324, включающий введение объекту (особенно человеческому объекту) фармацевтически активного количества кристаллической формы А данного изобретения.

Поэтому, кристаллическая форма А данного изобретения также подходит в комбинации с одним или несколькими иммуномодулирующими агентами для предупреждения и/или лечения болезней и заболеваний, упомянутых здесь. Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения указанные агенты выбирают из группы, состоящей из иммуносупрессоров, кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, цитотоксических средств, ингибиторов адгезии молекул, цитокинов, ингибиторов цитокинов, антагонистов рецепторов цитокинов и рецепторов рекомбинантных цитокинов.

В заявке также описано применение кристаллической формы А данного изобретения для получения фармацевтической композиции, необязательно для применения в комбинации с одним или несколькими иммуномодулирующими агентами, для предупреждения или лечения болезней и заболеваний, упомянутых здесь или упомянутых в WO 2011/007324.

Например, (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол может быть получен, как описано в опубликованной заявке на патент согласно РСТ WO 2011/007324 (см. в особенности пример 2) или применяя способ получения, раскрытый в опубликованной заявке на патент согласно РСТ WO 2013/175397. В особенности соединение также может быть получено, как описано здесь, ниже.

Экспериментальная часть

Следующие примеры иллюстрируют изобретение более детально. Температуры поданы в градусах Цельсия. Если не указано иное, комнатная температура находится в диапазоне 18-25°C и процентные содержания поданы по массе.

Сокращения, применяемые здесь:

п/п - площадь на площадь,

АФК - активный фармацевтический компонент,

прибл. - приблизительно,

DCM - дихлорметан,

DIPEA - основание Хьюнинга, диэтилизопропиламин,

DMF - диметилформамид,

DMSO - диметилсульфоксид,

ДСК - дифференциальная сканирующая калориметрия,

экв. - эквивалент(ы),

EtOAc - этилацетат,

EtOH - этанол,

Фиг. - фигура,

ч - час(ы),

¹H-ЯМР - ядерный магнитный резонанс водорода-1,

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,

HPMC - гидроксипропилметилцеллюлоза,

ЖХ-МС - жидкостная хроматография - массовая спектрометрия,

MeOH - метанол,

мин - минута(ы),

т.п. - точка плавления,

ОВ - относительная влажность,

КТ - комнатная температура,

TBTU - тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,2,3,3-тетраметилурионима,

TEA - триэтиламин,

TFA - трифторуксусная кислота,

THF - тетрагидрофуран,

ТСХ - тонкослойная хроматография

t_y - время удерживания,

РПД - рентгеновская порошковая дифрактометрия,

Применяемые способы:

¹H-ЯМР 400 МГц, Bruker; химические сдвиги поданы в млн.д. относительно применяемого растворителя.

Рентгеновская порошковая дифрактометрия

Порошковые рентгеновские дифрактограммы получают на дифрактометре Bruker D8 Advance X-ray, оснащенном детектором Лунхеуе, взаимодействующим с CuKα-излучением в режиме отражения (соединенные два Тета/Тета). Обычно рентгеновскую трубку применяли при 40кВ/40мА. Применяют размер шага 0.02° (2θ) и шаг времени 76.8 с при диапазоне сканирования 3-50° в 2θ. Щель расходимости была установлена фиксированной 0.3. Порошки слегка прессовали в кювете из кремниевого монокристалла с высотой 0.5 мм и образцы вращали во круг их собственной плоскости во время измерений. Данные дифракции отражали, применяя Cu Kα1 (λ= 1.5406 Å), после того, как компонент Kα2 отделяли,

применяя прибор программного обеспечения для оценки (EVA). Точность значений 2θ , как обеспечено здесь, находится в диапазоне $\pm 0.1-0.2^\circ$ как она находится, главным образом, в случае обычных зарегистрированных порошковых рентгеновских дифрактограмм.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Данные ДСК собирали на Mettler Toledo STARe System (модуль DSC822e, измерительная ячейка с керамическим сенсором и программным обеспечением STAR, версия 9.20), оснащенном автодозатором на 34 позиций. Прибор калибровали по энергии и температуре, применяя сертифицированный индий. Обычно 1-5 мг каждого образца, в автоматически проткнутой алюминиевой чаше нагревали при 10°C мин^{-1} , если не указано иное, от -20°C до 280°C . Над образцом поддерживали продувку азотом при 20 мл мин^{-1} . Пик температур обозначают для точек плавления.

Пример 1. Получение (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диола.

а) (R)-N-((2-Циклопентил-6-метоксиизоникотиноил)окси)-4-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-3-этил-5-метилбензимидамид.

В 30 л реактор добавляют 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты (1.27 кг, 1 экв.; может быть получена, например, как описано в WO 2013/175397), DMF (17 мл) и DCM (18 л). К суспензии добавляют оксалил хлорид (534 мл, 1.1 экв.) при 20°C в течение 30 мин. Смесь перемешивают в течение 30 мин. Завершение реакции подтверждают анализом ЖХ-МС. Раствор (R)-4-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-N-гидрокси-5-метилбензамидина (1.77 кг, 1 экв.; может быть получен, как описано в WO 2011/007324) и ТЕА (1.78 л, 2.2 экв.) в DCM (4 л) добавляют к соляной кислоте при $<30^\circ\text{C}$ в течение периода 20 мин. После перемешивания в течение 15 мин завершение реакции подтверждают анализом ЖХ-МС. Реакционную смесь промывают водой (7 л). Растворитель (18 л) удаляют при 55°C и снижают давление. Добавляют EtOH (26 л), суспензию охлаждают до 0°C и фильтруют. Фильтрационный осадок промывают EtOH (7 л). Твердую фазу высушивают на роторном испарителе при 50°C , чтобы получить почти белую твердую фазу. Выход: 2261 г (77%). ЖХ-МС: чистота: 100% п/п, $t_r = 1.886$ мин, $[M+1]^+ = 512$; $^1\text{H-ЯМР}$ (CDCl_3): δ 7.43 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.52 (quint, $J = 5.8$ Гц, 1H), 4.21 (dd, $J_1 = 8.3$ Гц, $J_2 = 6.9$ Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.46 (d, $J = 21.3$ Гц, 6H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H).

б) (R)-5-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-3-(4-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-3-этил-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол.

Смесь (R)-N-((2-циклопентил-6-метоксиизоникотиноил)окси)-4-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-3-этил-5-метилбензимидамида (2150 г, 1 экв.) в толуоле (10 л) нагревают до появления конденсата в течение 4 ч. Воду собирают в аппарате Дина-Старка. Раствор концентрируют до сухости при 70°C и снижают давление, чтобы получить желтую маслянистую жидкость. Выход: 2116 г (102%). ЖХ-МС: чистота: 96% п/п (4% п/п толуол), $t_r = 2.665$ мин, $[M+1]^+ = 494$; $^1\text{H-ЯМР}$ (CDCl_3): δ 7.87 (d, $J = 6.3$ Гц, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.55 (quint, $J = 5.8$ Гц, 1H), 4.23 (dd, $J_1 = 8.4$ Гц, $J_2 = 6.5$ Гц, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.90 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 22.0$ Гц, 6H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H).

Способ ЖХ-МС, применяемый на этапах а) и б).

Agilent G1956B (МС, Ионизация: ESI+, APCI), Agilent G1312B Bin Pump, Agilent G1315C DAD, Agilent G1316B (термостатированное колонное отделение), Agilent G1367C (автодозатор). Объем вводимой пробы: 2 мкл; колонка: Kinetex C18, 2.6 мкм, 2.1×50 мм; температура: 40°C ; поток: 1 мл/мин; градиент: вода/ацетонитрил: 95:5-5:95 2.8 мин, потом 95:5 0.2 мин.

в) (S)-3-{4-[5-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол.

В 30 л реактор Бюхнера добавляют (R)-5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-3-(4-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси)-3-этил-5-метилфенил)-1,2,4-оксадиазола (2.28 кг, 1 экв.) и EtOH (5 л). Раствор нагревают до 45°C и добавляют 1 н. HCl (3 л, 0.75 экв.). Полученную в результате смесь перемешивают при 45°C в течение 1 ч и дополнительно в течение 3 ч при сниженном давлении (400 мбар). Смесь нейтрализуют 32% NaOH (300 мл, 0.75 экв.) и концентрируют при 60°C и снижают давление, достигая минимального перемешиваемого объема (прибл. 2 л). Реактор приводят к нормальному давлению азотом. Остаток разбавляют EtOAc (20 л). Смесь промывают водой (2×10 л). Органический слой концентрируют при 60°C и снижают давление, чтобы получить желтую маслянистую жидкость.

Выход: 2053 г (98%). Вторую партию получают с выходом: 1907 г (98%).

Кристаллизация.

Обе партии (2053 г + 1907 г) объединяют и растворяют в EtOAc (5.5 L) в колбе из Ругех (раствор АФК). В 30 л реактор добавляют (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-пропан-1,2-диола в кристаллической форме А (14 г) и н-гептана (30 л). Суспензию нагревают до 40°C и раствор АФК добавляют в течение периода 1 ч при 40°C . Суспензию дополнительно перемешивают в течение 0.5 ч, охлаждают до 20°C и фильтруют через 30 л нутч-фильтр Бюхнера. Продукт промывают н-гептаном (6 л). Продукт высушивают на нутч-фильтре, применяя легкий

поток азота в течение двух дней.

Выход: 3300 г (83%), чистота (способ ВЭЖХ): 99.51% п/п; т.п.: около 79°C (ДСК), соединение в кристаллической форме А (фиг. 1).

¹Н-ЯМР (D₆ DMSO): δ 7.78 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.98 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (t, J = 5.4 Гц, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.75 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Гц, 3H).

Способ ВЭЖХ.

Система ВЭЖХ Agilent 1100; объем вводимой проб: 5 мкл; колонка: Zorbax Eclipse XDB C18, 3.5 мкм, 150 мм×4.6 мм; температура: 30°C; поток: 1 мл/мин; длина волны детектора: 250 нм; градиент: вода/ацетонитрил: 95:5-5:95 2.8 мин, потом 95:5 0.2 мин. Элюент: элюент А: вода/MeOH/TFA (95/5/0.05), элюент В: вода/MeOH/TFA (5/95/0.05); градиент: 0-1 мин 40% А, 7-22 мин 0% А, 22.1-27 мин 40% А.

Получение аморфного соединения.

Аморфное соединение получают способом, описанным для примера 2 опубликованной заявки на патент согласно РСТ WO 2011/007324. Указанный способ является следующим.

а) К раствору 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты (162 мг, 0.732 ммоль) в DMF (2 мл) и THF (10 мл), добавляют DIPEA (189 мг, 251 мкл, 1.46 ммоль) за которым следует TBVTU (235 мг, 0.732 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин перед тем, как добавляют (R)-4-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-N-гидрокси-5-метилбензамидин (226 мг, 0.732 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч, перед тем, как разбавляют EtOAc и промывают водой. Органический слой отделяют и концентрируют. Остаток (375 мг) растворяют в диоксане (10 мл) и смесь нагревают до 105°C в течение 18 ч. Смесь охлаждают до КТ, концентрируют и неочищенный продукт очищают на препаративных пластинках для ТСХ (силикагель, 0.5 мм), применяя DCM, содержащий 10% метанола, чтобы получить 4-{3-[4-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-5-метилфенил]-[1,2,4]оксадиазол-5-ил}-2-циклопентил-6-метоксипиридин (396 мг) в виде желтой маслянистой жидкости; ЖХ-МС: t_y = 1.39 мин, [M+H]⁺ = 494.31.

б) Раствор 4-{3-[4-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-5-метилфенил]-[1,2,4]оксадиазол-5-ил}-2-циклопентил-6-метоксипиридина (390 мг, 790 мкмоль) в 4 М HCl в диоксане (16 мл) перемешивали при КТ в течение 90 мин перед тем, как концентрируют. Неочищенный продукт очищают на препаративных пластинках ТСХ, применяя DCM, содержащий 10% метанола, чтобы получить (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол (80 мг) в виде почти белой пены; ЖХ-МС: t_y = 1.20 мин, [M+H]⁺ = 454.32; ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.91 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.93 (dd, J₁ = 4.3 Гц, J₂ = 11.3 Гц, 1H), 3.88 (dd, J₁ = 5.5 Гц, J₂ = 11.3 Гц, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 2.79 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 2.74 (s br, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.07-2.17 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 4H), 1.70-1.81 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Гц, 3H); диаграмма РПД такая, как показано на фиг. 4.

В вышеизложенном описании получения аморфного СОЕДИНЕНИЯ, соединения характеризуются ¹Н-ЯМР (Bruker Avance II, 400 МГц UltraShield™, 400 МГц (¹Н), 100 МГц (¹³С)); химические сдвиги отражены в миллионных долях (млн.д.) относительно тетраметилсилана (TMS), и мультиплетности поданы в виде s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), quint (квинтет), h (секстет), hept (септет) или m (мультиплет), br = граница, константы взаимодействия даны в Гц; и/или ЖХ-МС Finnigan MSQ™ plus или MSQ™ surveyor (Dionex, Switzerland), с насосом Agilent G4220A и Agilent G4212A DAD (Agilent, Switzerland), колонка: Zorbax RRHD SB-AQ, 1.8 мкм, 3.0×20 мм (Agilent); градиент: 5-95% ацетонитрил в воде, содержащий 0.04% трифторуксусная кислота, в пределах 1.2 мин, поток: 1.6 мл/мин; t_y дается в мин. Соединения очищают стеклянными пластинками, покрытыми силикагелем 60 F₂₅₄ (0.5 мм) для препаративной ТСХ.

Пример 2. Получение формы А.

В 0.1 мл EtOAc растворяют 20 мг соединения в аморфной форме и постепенно добавляют 0.9 мл н-гептана в течение 1 ч. Сформированную твердую фазу собирают после выдерживания закрытой в течение ночи при 20-25°C и она состоит из соединения в кристаллической форме А. Альтернативно, 25-30 мг соединения в аморфной форме смешивают с 5 мл EtOAc/н-гептан 1/9 (объем на объем) и нагревают до 70°C. Раствор поддают охлаждению до 20-25°C, а потом хранят в течение ночи при 4°C. Полученную твердую фазу собирают и она является соединением в кристаллической форме А. С помощью ДСК наблюдают полное эндотермическое явление в диапазоне от около 66°C до около 88°C, с пиком при около 79°C (т.п. кристаллической форме А).

Пример 3. Получение формы В.

Смешивают 0.5 г соединения в кристаллической форме А, 2.5 мл DCM и 3 мл н-гептана и фильтруют в чашку Петри (с диаметром приблизительно 9 см). Раствор поддают испарению в течение ночи при 20-25°C. Твердый остаток собирают и высушивают под вакуумом (2 мбар в течение 1 ч). Полученный твердый остаток представляет собой соединение в кристаллической форме В, как показано на фиг. 2. С помощью ДСК наблюдают полное эндотермическое явление в диапазоне от около 44°C до около 63°C, с

пиком при около 58°C (т.п. кристаллической формы В).

Пример 4. Получение формы С.

В ампуле из темного стекла объемом 15 мл растворили 266 мг соединения в кристаллической форме А и 36 мг мочевины в 10 мл метанола. Ампулу оставляют открытой при 20-25°C для испарения растворителя. Как только весь растворитель испаряют и позже после 1 недели, добавляют 10 мл воды и образец перемешивают с помощью магнитной мешалки при 20-25°C в течение 5 дней. Суспензию фильтруют и извлеченную твердую фазу высушивают при 2 мбар в течение 1 ч. Полученный таким образом твердый остаток представляет собой соединение в кристаллической форме С как показано на фиг. 3. помощью ДСК наблюдают полное эндотермическое явление в диапазоне от около 30°C до около 60°C, с пиком при около 48°C (т.п. кристаллической формы С).

Пример 5. Сравнение гигроскопичности соединения в кристаллических формах А, В, и С.

Способ. Анализ гравиметрической сорбции пара (GVS).

Измерения проводили одновременно для соединения в кристаллической форме А, В, и С на многоканальном приборе SPS-100n (Projekt Messtechnik, Ulm, Germany), работающем в поэтапном режиме при 25°C. Образцы дают возможность достигнуть равновесия при 40% ОВ перед началом заранее установленной программы режима влажности (40-0-95-0-95-40% ОВ, применяют этапы с 5% ΔОВ и с максимальным временем равновесия 24 ч на этап. Применяли около 20-30 мг каждого образца. Классификацию по гигроскопичности осуществляют согласно European Pharmacopoeia Technical Guide (1999, страница 86), то есть негигроскопичная: увеличение массы составляет меньше чем 0.2% мас./мас.; слегка гигроскопичная: увеличение массы составляет меньше чем 2% и равно или больше чем 0.2% мас./мас.; гигроскопичная: увеличение массы составляет меньше чем 15% и равно или больше чем 2% мас./мас. Рассматривают изменение массы между 40% относительной влажности и 80% относительной влажности при сканировании первой адсорбции.

Форма А: < 0.2% прирост массы: негигроскопичная.

Форма В: 0.5% прирост массы: слегка гигроскопичная.

Форма С: 0.8% прирост массы: слегка гигроскопичная.

Пример 6. Капсулы, содержащие 0.5, 1, 2 и 4 мг СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме А.

Компоненты (мг)	Капсула для орального применения			
	0.5 мг	1 мг	2 мг	4 мг
Покрытое лекарственное вещество				
СОЕДИНЕНИЕ в кристаллическая форма А	0.50	1.00	2.00	4.00
Метилцеллюлоза	0.05	0.10	0.20	0.40
Лаурилсульфат натрия	0.001	0.002	0.004	0.008
Дипальмитоил фосфатидилхолин	0.05	0.10	0.20	0.40
Вода, очищенная	5.16	10.31	20.61	41.22
Смесь для капсул				
Метилцеллюлоза	0.16	0.30	0.62	1.25
Лаурилсульфат натрия	0.54	1.10	2.17	4.33
Коллоидный диоксид кремния	2.49	2.60	2.78	2.67
Маннит	352.2	368.8	388.8	368.5
Масса заполненных капсул (мг)	356	374	397	382

Из-за очень низкой растворимости в воде (около 0.06 мкг/мл в воде) и плохой способности к смачиванию активного вещества (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диола, лекарственное вещество покрывают в качестве первого этапа. К этому объему добавляют метилцеллюлозу (METHOCEL™ A15 Premium LV, суспендирующий агент), лаурилсульфат натрия и дипальмитоил фосфатидилхолин (смачивающие агенты), один после другого, к очищенной воде при перемешивании: каждое вспомогательное вещество добавляют только после полного растворения предшествующего вещества. АФК, то есть соединение в кристаллической форме А, просеивают через сито с размером отверстий 40, добавляют к раствору метилцеллюлозы и перемешивают в течение 3 ч, до тех пор, пока сформируется законченная гомогенная суспензия. Суспензию подвергают распылительной сушкой (температура выходящего воздуха 40-50°C, скорость потока высушивающего газа 110 кг/ч, скорость потока распыления газа N₂ 8 кг/ч, давление распыления N₂ 0.7 бар), которая приводит в результате к покрытому АФК. Покрытие приводит к увеличению растворимости активного вещества (около 29 мкг/мл в воде).

После покрытия содержание лекарственного вещества определяют в покрытом лекарственном веществе, и количество материала, применяемого на следующем этапе, в конечном счете, корректируют соответственно.

Покрытый АФК просеивают вместе с метилцеллюлозой (METHOCEL™ A15 Premium LV), лаурилсульфатом натрия и частью маннита (EMPROVE® Parateck® M 200 Mannitol) и перемешивают. После просеивания, к смеси в 2 этапа добавляют еще порции маннита, каждый раз с последующим перемешиванием. Потом просеивают коллоидный диоксид кремния (AEROSIL® 200) вместе с остатком маннита и добавляют к порошковой смеси. Конечную смесь дополнительно перемешивают. Потом порошком наполняют белые, непрозрачные капсулы из гипромеллозы (HPMC - hydroxypropyl methyl cellulose) (VCaps+®), размера "0".

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма А соединения (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диола, характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии при следующих углах рефракции 2θ : 5.4° , 8.5° и 10.8° .

2. Кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии при следующих углах рефракции 2θ : 4.2° , 5.4° , 8.0° , 8.5° и 10.8° .

3. Кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме рентгеновской порошковой дифрактометрии при следующих углах рефракции 2θ : 4.2° , 5.4° , 8.0° , 8.5° , 10.8° , 12.7° , 14.4° , 17.7° , 20.4° и 21.3° .

4. Кристаллическая форма по любому из пп.1-3, которая в значительной степени показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму как изображено на фиг. 1.

5. Кристаллическая форма по любому из пп.1-4, которая имеет точку плавления $79\pm 5^\circ\text{C}$, как определено дифференциальной сканирующей калориметрией.

6. Фармацевтическая композиция для лечения болезни или заболевания, вызванного активизированной иммунной системой, которая содержит кристаллическую форму А по любому из пп.1-5 и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Применение кристаллической формы А по любому из пп.1-5 для лечения болезни или заболевания, вызванного активизированной иммунной системой.

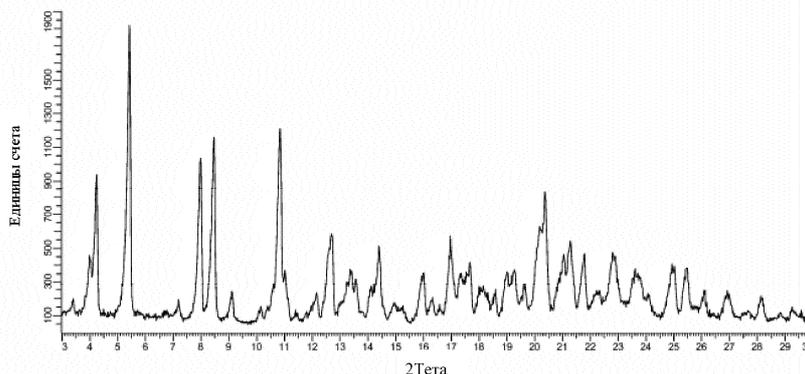
8. Применение кристаллической формы А по любому из пп.1-5 для лечения болезни или заболевания, выбранного из группы, состоящей из отторжения трансплантированных органов, выбранных из почек, печени, сердца, легких, поджелудочной железы, роговицы глаза и кожи; синдрома Шегрена; васкулита; болезни Бехчета; неинфекционного увеита; синдрома Гудпасчера, базедовой болезни; синдрома Гийена-Барре; билиарного первичного цирроза печени; первичного склерозирующего холангита; аутоиммунного гепатита; дерматомиозита; микроскопического колита; саркоидоза; очаговой алопеции; ревматоидного артрита; рассеянного склероза; болезни Крона; псориаза; псориатического артрита; тиреоидита Хашимото; ювеоретинита; системной красной волчанки; ринита; атопического дерматита; астмы; диабета I типа и ревматического полиартрита.

9. Применение кристаллической формы А по любому из пп.1-5 для лечения болезни или заболевания, выбранного из группы, состоящей из реакции трансплантат против хозяина; спондилартропатии/анкилозирующего спондилита; ювенильного артрита; системного склероза; диффузного кожного системного склероза; гигантоклеточного артериита; витилиго; энцефалита Расмуссена и язвчатого колита.

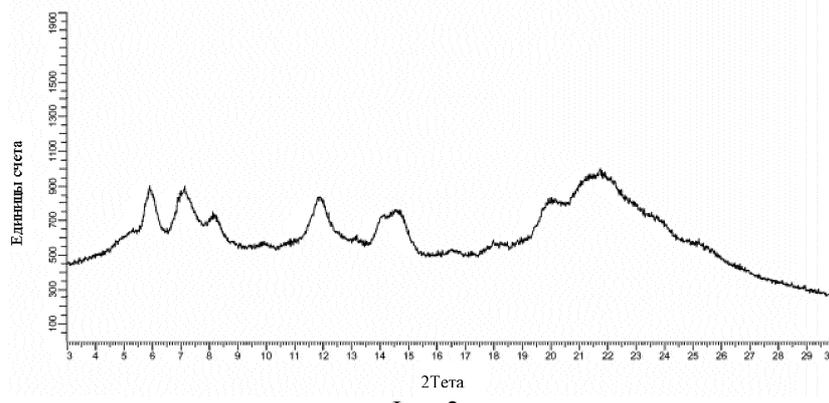
10. Применение кристаллической формы А по любому из пп.1-5 для лечения системной красной волчанки.

11. Применение фармацевтической композиции по п.6 для лечения болезни или заболевания, вызванного активизированной иммунной системой.

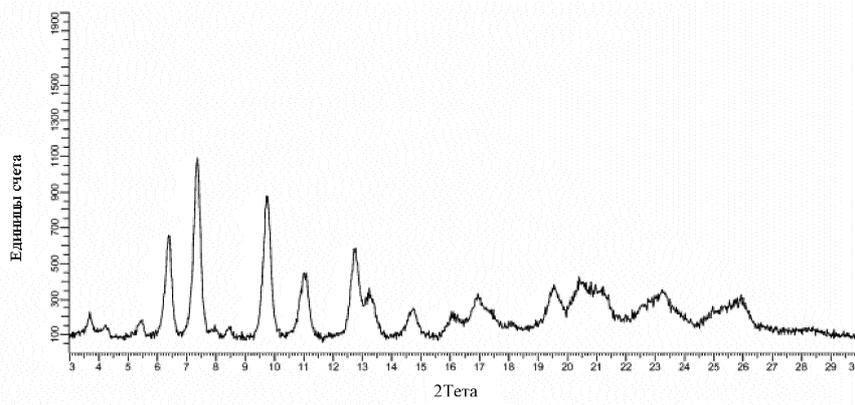
12. Применение фармацевтической композиции по п.6 для лечения системной красной волчанки.



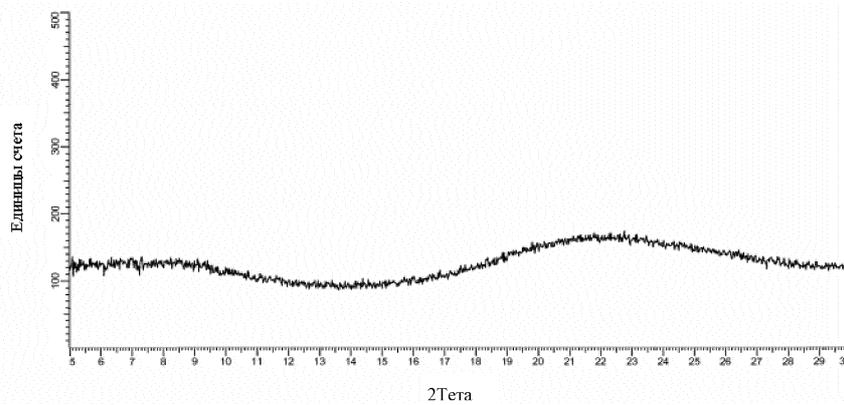
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4