

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201992807** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2020.05.20**

(51) Int. Cl. *C07D 211/46* (2006.01)  
*A61K 31/445* (2006.01)  
*A61P 3/06* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2018.05.31**

---

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА N-БУТИЛДЕОКСИГАЛАКТОНОДЖИРИМИЦИНА**

---

(31) PCT/EP2017/063287

(32) 2017.06.01

(33) EP

(86) PCT/EP2018/064365

(87) WO 2018/220131 2018.12.06

(71) Заявитель:

**ИДОРСИЯ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД  
(CH)**

(72) Изобретатель:

**Оливейра Витор, Погорелич Иван,  
Родюи Жан-Поль (CH)**

(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 (2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триола, к способам ее получения, к фармацевтическим композициям, содержащим такую кристаллическую форму, и к ее применению в качестве лекарственного средства, в частности в качестве ингибитора биосинтеза гликолипидов.

**A1**

**201992807**

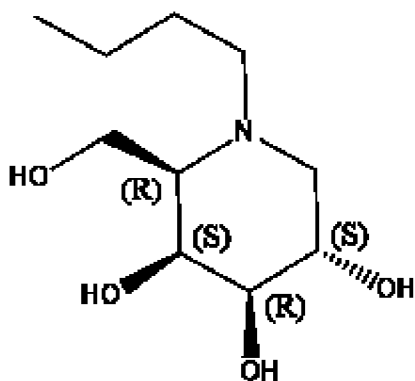
**201992807**

**A1**

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА *N*-  
БУТИЛДЕОКСИГАЛАКТОНОДЖИРИМИЦИНА

5

Изобретение относится к кристаллической форме *N*-бутилдеоксигалактоноджиримицина, [(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол, который далее также называют “СОЕДИНЕНИЕ”]:



10

к способам ее получения, к фармацевтическим композициям, содержащим указанную кристаллическую форму, к фармацевтическим композициям, изготовленным из такой кристаллической формы, и к ее применению в качестве ингибитора биосинтеза гликолипидов в субстрат-редуцирующем методе для уменьшения количества гликолипидов у пациента, страдающего болезнью накопления гликолипидов или связанным с ней расстройством; в частности, при лечении или профилактике болезни Ниманна-Пика типа С, болезни Гоше 1, 2 и 3 типов, GM2-ганглиозидоза (болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандхоффа, АБ вариант GM2 ганглиозидоза), GM1 ганглиозидоза, болезни Фабри, болезни Шиндлера, синдрома Смита-Лемли-Опитца, танжерской болезни, муколипидоза IV, мукополисахаридозов, GbA1-синуклеопатий и их синдромов, болезни Гантингтона, поликистозной болезни почек, болезни Дарье, и синдрома Гийена-Барре.

В дополнение к перечисленным выше болезням накопления гликолипидов или связанным с ними расстройствами, была высказана потенциальная полезность иминосахаров при лечении воспалительных компонентов злокачественных новообразований человека; инфекционных заболеваний, таких

25

как инфекция мочевыводящих путей; нейрональных расстройств и нейродегенеративных процессов, таких как болезнь Альцгеймера, эпилепсия, болезнь Паркинсона и их синдромы, инсульт, повреждения спинного мозга, заболевание мотонейрона (ALS), множественный склероз, и деменция с тельцами Леви; воспалительных заболеваний и других расстройств, связанных с накоплением и активацией макрофагов, включая ревматоидный артрит, болезнь Крона, астму и сепсис; болезни Краббе; и кистозного фиброза (смотри, например, WO 1999/062517, WO 2002/055498, WO 2006/037069, WO 2006/125141, WO 2007/014327, WO 2007/123403, WO 2009/001097).

10 *N*-бутилдеоксигалактоноджиримицин известен в качестве ингибитора глюкозилцерамидсинтазы (GCS; церамидглюкозилтрансфераза, UDP-глюкоза: церамидглюкозилтрансфераза, UDP-глюкоза:N-ацилсфингозин D-глюкозилтрансфераза, EC 2.4.1.80) (WO 1994/026714). *N*-бутилдеоксигалактоноджиримицин также известен в качестве ингибитора  
15 нелизосомальной глюкозилцерамидазы (GbA2, глюкозилцерамидаза бета 2).

Ингибиторы GCS могут найти применение при лечении болезней накопления гликолипидов, болезней, связанных с накоплением гликолипидов, злокачественных новообразований, где синтез гликолипида является аномальным, инфекционных заболеваний, вызванных микроорганизмами,  
20 которые используют гликолипиды клеточной поверхности в качестве рецепторов, инфекционных заболеваний, в которых синтез глюкозилцерамида является существенным или имеет важное значение, болезней, при которых происходит избыточный синтез гликолипидов, нейронального расстройства и нейронального повреждения.

25 GCS является внутриклеточным ферментом, который катализирует сборку уридиндифосфатглюкозы и церамида в гликолипид, глюкозилцерамид. Была исследована роль GCS в регуляции уровня церамидов, поскольку эта молекула может индуцировать апоптическую гибель клеток. Также была исследована роль GCS в поддержании холестеринных/гликолипидных 'рафтов', доменов  
30 поверхностной мембраны клеток со специфичной проницаемостью и функциональностью, которые, по-видимому, участвуют в различных элементах передачи сигнала.

GCS считается мишенью для лечения определенных заболеваний человека. Глюкозилцерамид и структурно родственные гликолипиды накапливаются в

лизосомах пациентов с генетически наследуемыми заболеваниями, которые возникают в результате мутации в одном из основных гликолипид-разрушающих ферментов, например, болезнь Гоше, GM2-ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандхоффа, АБ вариант GM2 ганглиозидоза), GM1 ганглиозидоз и  
5 болезнь Фабри. Накопление гликолипидов также происходит в определенных тканях в случае наследственных болезней накопления, таких как болезнь Ниманна-Пика тип С, мукополисахаридозы, и муколипидоз типа IV (например, нейрональная ткань), или в случае генетических структурных заболеваний органов, таких как поликистозная болезнь почек (например, почечная ткань).  
10 Ингибиторы GCS могут применяться для снижения скорости синтеза гликолипидов в пораженных клетках, так, что остается меньше гликолипидов, подлежащих накоплению, при этом подход к лечению называют субстрат-редуцирующей терапией. Исследования показали, что ингибиторы GCS могут применяться для уменьшения накопления гликолипидов, что наблюдается в  
15 клетках и на животных моделях накопления гликолипидов. Ингибитор GCS N-бутилдеоксиноджиримицин (NB-DNJ) показан в ЕС и США для лечения болезни Гоше 1 типа, а в ЕС также для лечения болезни Ниманна-Пика типа С.

GbA2 считается мишенью для лечения определенных заболеваний человека. Делеция гена GbA2 у мышей с болезнью Гоше (Р.К. Мistry и др.; Proc Natl Acad Sci USA 2014;111(13):4934-9) и мышей с болезнью Ниманна-Пика типа С заметно восстанавливает их клинический фенотип, что дает основания  
20 полагать, что ингибиторы GbA2 могут применяться для лечения болезни Гоше или других болезней накопления гликолипидов. Делеция гена GbA2 у мышей с болезнью Гоше, подвергаемых воздействию декстрансульфата натрия, который вызывал колит, или фармакологическое ингибирование GbA2 в эпителиальных  
25 клетках бронхов с кистозным фиброзом, которые подвергались воздействию инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, в обоих случаях уменьшало воспалительный ответ, что дает основания полагать, что ингибиторы GbA2 могут применяться для лечения воспалительных заболеваний или воспаления, характерного для  
30 других заболеваний.

WO 1994/026714 раскрывает СОЕДИНЕНИЕ, способ его получения, и его применение в качестве ингибитора биосинтеза гликолипидов. WO 2004/054975 раскрывает альтернативный способ получения СОЕДИНЕНИЯ, где описано

СОЕДИНЕНИЕ, которое получают в виде порошка от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

На фазе Ib исследования пациентов, страдающих болезнью Фабри, лечение посредством применения СОЕДИНЕНИЯ сразу же после ферментозаместительной терапии показало заметное уменьшение в плазме крови уровней метаболитических субстратов, которые, как считается, связаны с развитием болезни.

В настоящее время было обнаружено, что в определенных условиях может выявляться некая кристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ. Кроме того, были найдены некоторые способы получения указанной кристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ. Указанная кристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ является новой, и может иметь преимущественные свойства, с точки зрения потенциального применения СОЕДИНЕНИЯ в качестве активного фармацевтического ингредиента. Такие преимущественные свойства СОЕДИНЕНИЯ могут включать более низкое количество примесей; фармакологически более благоприятный состав примесей; лучшую химическую и/или физическую стабильность; хорошие свойства сыпучести; хорошие свойства крошимости; меньшую склонность к комкованию или к образованию агломератов в результате хранения, меньше окрашивания, низкую гигроскопичность; лучшую воспроизводимость при производстве (например, лучшие параметры фильтрования, лучшую воспроизводимость формования, и/или лучшее осаждение); и/или задаваемую структуру и/или размер частиц, в частности, например, специально приспособленное распределение частиц по размерам, подходящее для непосредственного смешивания, например, с фармацевтически приемлемым эксципиентом лактозой (такой как, в частности, безводная лактоза). Такое непосредственное смешивание СОЕДИНЕНИЯ и одного или большего количества разбавителей, таких как, в частности лактоза, может приводить к уменьшению рисков и/или к более высокому выходу в промышленном масштабе, и может демонстрировать низкую склонность к сегрегации и хорошие галеновые свойства (например, лучшие свойства сыпучести и/или меньшая склонность к прилипанию, и/или лучшая насыпная плотность после уплотнения и/или насыпная плотность до уплотнения), и может подходить для изготовления твердых фармацевтических составов (например, в частности, предназначенных для наполнения капсул). Такая кристаллическая

форма СОЕДИНЕНИЯ может быть особенно подходящей для применения в способе изготовления определенных фармацевтических композиций, в случае, когда требуется высокое содержание лекарственного средства. В частности, в зависимости от целевого показания к применению, может потребоваться высокая дозировка СОЕДИНЕНИЯ, составляющая примерно 2 г в день. Кроме того, иминосахара, такие как СОЕДИНЕНИЕ, известны своим неприятным и долго сохраняющимся привкусом, в связи с чем требуется эффективная маскировка вкуса и/или заключение активного ингредиента в капсулу при пероральном применении. Способы получения такой кристаллической формы могут быть особенно простыми, экономически эффективными, масштабируемыми, и перемещаемыми.

### **Описание Фигур**

Фигура 1 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1, полученного в Примере 1. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, которые имеют относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая выражена в следующих процентных отношениях (относительные интенсивности пиков представлены в скобках) при указанных углах преломления  $2\theta$  (представлены выбранные пики из диапазона  $3-30^\circ 2\theta$ ):  $5,6^\circ$  (100 %),  $12,4^\circ$  (11 %),  $13,4^\circ$  (9 %),  $14,8^\circ$  (11 %),  $16,8^\circ$  (16 %),  $17,7^\circ$  (11 %),  $19,4^\circ$  (7 %),  $21,5^\circ$  (25 %),  $22,1^\circ$  (9 %), и  $24,2^\circ$  (11 %).

Для большей ясности уточним, что, перечисленные выше пики описывают экспериментальные результаты порошковой рентгеновской дифракции, показанной на Фигуре 1. Понятно, что, в отличие от указанного выше перечня пиков, для того чтобы в полной мере и однозначно охарактеризовать СОЕДИНЕНИЕ в соответствующей кристаллической форме в соответствии с настоящим изобретением требуется только выбор характеристических пиков.

На диаграммах рентгеновской дифракции Фиг. 1 угол преломления  $2\theta$  наносится на горизонтальной оси, а импульсы на вертикальной оси.

### **30      Подробное описание изобретения**

1) Первый вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ; характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления  $2\theta$ :  $5,6^\circ$ ,  $17,7^\circ$ , и  $21,5^\circ$ .

Понятно, что кристаллическая форма в соответствии с вариантом осуществления 1) содержит СОЕДИНЕНИЕ в кристаллической форме в виде свободного основания (то есть, не в виде соли). Кроме того, указанная кристаллическая форма может содержать некоординационный и/или координационный растворитель. Термин координационный растворитель используют в этой заявке в качестве термина для обозначения кристаллического сольвата. Подобным образом, термин некоординационный растворитель используют в этой заявке в качестве термина для обозначения адсорбированного или физически захваченного растворителя (определения в соответствии с Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), глава 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates). В частности, кристаллическая форма 1 не содержит координационного или некоординационного растворителя / воды.

2) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1); характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления  $2\theta$ :  $5,6^\circ$ ,  $12,4^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $17,7^\circ$ , и  $21,5^\circ$ .

3) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1); характеризующейся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления  $2\theta$ :  $5,6^\circ$ ,  $12,4^\circ$ ,  $13,4^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $16,8^\circ$ ,  $17,7^\circ$ ,  $19,4^\circ$ ,  $21,5^\circ$ ,  $22,1^\circ$ , и  $24,2^\circ$ .

4) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с вариантом осуществления 1), которая по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на Фигуре 1.

Для большей ясности уточним, что всякий раз, когда один из указанных выше вариантов осуществления относится к "пикам на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления  $2\theta$ ", указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения  $\text{Cu K}\alpha 1$  и  $\text{K}\alpha 2$ , без удаления  $\text{K}\alpha 2$ ; и при этом необходимо понимать, что точность значений  $2\theta$ , приведенных в этой заявке, находится в диапазоне, составляющем  $\pm 0,1-0,2^\circ$ . В частности, при

указании в вариантах осуществления в соответствии с изобретением и в формуле изобретения угла преломления  $2\theta$  для конкретного пика, приведенное значение  $2\theta$  должно пониматься как интервал от указанного значения минус  $0,2^\circ$  до указанного значения плюс  $0,2^\circ$  ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ); и предпочтительно от указанного значения минус  $0,1^\circ$  до указанного значения плюс  $0,1^\circ$  ( $2\theta \pm 0,1^\circ$ ).

5 5) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 4); которая показывает эндотермическое плавление с пиком примерно при  $130^\circ\text{C}$ , как определено дифференциальной сканирующей калориметрией (например, применяя метод, который описан в этой заявке).

10 6) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 5), где указанная кристаллическая форма по сути состоит из частиц, имеющих распределение частиц по размерам, где  $D_{50}$  равен или превышает  $50\ \mu\text{m}$  (в частности, равен или превышает  $60\ \mu\text{m}$ ; в частности, равен или превышает  $70\ \mu\text{m}$ ). Подвариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 5), где  
15 указанная кристаллическая форма по сути состоит из частиц, имеющих распределение частиц по размерам, где  $D_{50}$  составляет от примерно  $50\ \mu\text{m}$  до примерно  $300\ \mu\text{m}$  (в частности, от примерно  $60\ \mu\text{m}$  до примерно  $280\ \mu\text{m}$ ; в частности, от примерно  $70\ \mu\text{m}$  до примерно  $250\ \mu\text{m}$ ).

20 7) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 5), где указанная кристаллическая форма по сути состоит из частиц, имеющих  
25 распределение частиц по размерам, где  $D_{50}$  составляет от примерно  $50\ \mu\text{m}$  до примерно  $120\ \mu\text{m}$  (в частности, от примерно  $60\ \mu\text{m}$  до примерно  $120\ \mu\text{m}$ ; в частности, от примерно  $70\ \mu\text{m}$  до примерно  $120\ \mu\text{m}$ ).

30 8) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 5), где указанная кристаллическая форма по сути состоит из частиц, имеющих  
распределение частиц по размерам, где  $D_{50}$  составляет от примерно  $50\ \mu\text{m}$  до примерно  $150\ \mu\text{m}$  (в частности, от примерно  $70\ \mu\text{m}$  до примерно  $150\ \mu\text{m}$ , в



частности, от примерно 80 мкм до примерно 150 мкм, в частности, от примерно 100 мкм до 150 мкм);

5 9) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 8), где указанная кристаллическая форма по сути состоит из частиц, имеющих распределение частиц по размерам, где  $D_{10}$  составляет от примерно 3 мкм до примерно 12 мкм (в частности, от примерно 4 мкм до примерно 10 мкм).

10 10) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 9), где указанная кристаллическая форма по сути состоит из частиц, имеющих распределение частиц по размерам, где  $D_{90}$  составляет от примерно 100 мкм до примерно 400 мкм (в частности, от примерно 150 мкм до примерно 350 мкм, в частности, от примерно 200 мкм до примерно 350 мкм).

15 11) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 5), где указанная кристаллическая форма по сути состоит из частиц, имеющих распределение частиц по размерам, где

20 •  $D_{50}$  составляет от примерно 50 мкм до примерно 120 мкм (в частности, от примерно 60 мкм до примерно 120 мкм; в частности, от примерно 70 мкм до примерно 120 мкм); и

•  $D_{90}$  составляет от примерно 100 мкм до примерно 400 мкм (в частности, от примерно 150 мкм до примерно 350 мкм, в частности, от примерно 200 мкм до примерно 350 мкм);

25 • и предпочтительно  $D_{10}$  составляет от примерно 3 мкм до примерно 12 мкм (в частности, от примерно 4 мкм до примерно 10 мкм).

12) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 5), где указанная кристаллическая форма по сути состоит из частиц, имеющих распределение частиц по размерам, где

30 •  $D_{50}$  составляет от примерно 50 мкм до примерно 150 мкм (в частности, от примерно 70 мкм до примерно 150 мкм, в частности, от примерно 80 мкм до примерно 150 мкм, в частности, от примерно 100 мкм до примерно 150 мкм); и

- D90 составляет от примерно 100 мкм до примерно 400 мкм (в частности от примерно 150 мкм до примерно 350 мкм, в частности, от примерно 200 мкм до примерно 350 мкм);

- и предпочтительно D10 составляет от примерно 3 мкм до примерно 12 мкм (в частности, от примерно 4 мкм до примерно 10 мкм).

Распределения частиц по размерам определены в этой заявке как D10, D50 и D90. D10, D50 и D90, представляют собой диаметр частиц, относящийся к соответствующему процентному содержанию по объему (то есть, 10 %, 50 %, 90 %) данного образца, которое ниже указанного диаметра. Например, D50 от примерно 70 мкм до примерно 150 мкм означает, что 50 % от объема данного образца имеет диаметр, который равен или ниже диаметра, который находится в диапазоне между примерно 70 мкм и примерно 150 мкм. Распределения частиц по размерам могут определяться с помощью применения стандартных процедур, таких как лазерная дифракция.

13) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 12), где указанная кристаллическая форма имеет общее количество примесей менее примерно 0,5 %, в частности менее примерно 0,4 %.

Общее количество примесей, как представлено в этой заявке, может определяться посредством ВЭЖХ, и представляет собой соотношение количества по сути всех определяемых примесей, деленного на сумму количества по сути всех определяемых примесей, и количества СОЕДИНЕНИЯ, выраженное в процентах. Указанные количества по сути всех определяемых примесей и количество СОЕДИНЕНИЯ может определяться посредством использования метода ВЭЖХ (в частности, посредством метода ВЭЖХ, описанного в этой заявке). В частности, указанные количества могут определяться посредством использования площади под кривой пиков элюирования по сути всех определяемых примесей и СОЕДИНЕНИЯ. Термин “по сути все определяемые примеси” означает по сути все примеси, которые могут определяться посредством использования метода ВЭЖХ, описанного в этой заявке.

Количество примесей, например, можно определять посредством использования стандартной ВЭЖХ, которую проводят на колонке Dionex, Acclaim Polar Adantage 2 C18 250 x 3 мм 3 мкм 120А, используя смесь элюента А

(буфер/CH<sub>3</sub>CN = 100/2) и элюента Б (буфер/CH<sub>3</sub>CN = 70/30), где буфер представляет собой 8 мМ аммонийацетатный буфер со значением pH 8,5, со следующим градиентом (время [мин] - А [%] - Б [%]): 0-100-0; 2-93-7; 5.5-50-50; 9-50-50; 10-100-0; 18-100-0; при температуре колонки, составляющей 25 °С.

5 Линейная скорость потока может составлять 0,5 мл/мин, и детектирование может проводиться при длине волны 215 нм с шириной спектра 4 нм. Образец СОЕДИНЕНИЯ (2 мг/мл) можно получить в элюенте А перед введением 20 мкл образца в систему ВЭЖХ.

10 Таблица 1 ниже обобщает типичное время удерживания некоторых примесей и СОЕДИНЕНИЯ.

**Таблица 1**

Химическое название	t <sub>R</sub> [мин]
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	10,1
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол (СОЕДИНЕНИЕ)	10,6
(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол	11,2
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1-бутил-2-(гидроксиметил)-пиперидин-3,4,5-триол (основная примесь)	11,4

14) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 13), где указанная кристаллическая форма включает менее 0,5 %, в частности, менее 0,4 %, в частности, менее 0,3 % (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-1-бутил-2-(гидроксиметил)-пиперидин-3,4,5-триола.

20 Количество (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-1-бутил-2-(гидроксиметил)-пиперидин-3,4,5-триола, указанного в этой заявке, может определяться посредством ВЭЖХ (например, посредством метода ВЭЖХ, описанного в этой заявке), и представляет соотношение количества (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-1-бутил-2-(гидроксиметил)-пиперидин-3,4,5-триола, как было определено площадью под кривой пика элюирования указанного соединения, деленной на сумму количества по сути всех определяемых примесей и количество СОЕДИНЕНИЯ, как было определено площадью под кривой их пиков элюирования, выраженное в процентах.

25 15) Способ получения кристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14), где указанный способ включает:

I. Получение раствора СОЕДИНЕНИЯ в метаноле, где предпочтительно применяют примерно 50 мас. % - 85 мас. % метанола, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ (в частности, примерно 65 мас. % - 80 мас. %, в частности, примерно 70 мас. % - 80 мас. %);

5 II. Добавление к указанному раствору воды и ацетона, где предпочтительно применяют примерно 10 мас. % - 35 мас. % воды, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ (в частности, примерно 15 мас. % - 30 мас. %, в частности, примерно 20 мас. % - 25 мас. %); и где предпочтительно применяют примерно 250 мас. % - 500 мас. % ацетона, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ (в  
10 частности, примерно 250 мас. % - 400 мас. %, в частности, примерно 300 мас. % - 400 мас. %);

III. Подогревание смеси примерно до 45 °С – 60 °С (в частности, примерно до 50 °С – 57 °С, в частности, примерно до 55 °С);

15 IV. Добавление к смеси, полученной на стадии в) дополнительного ацетона, где предпочтительно применяют примерно 400 мас. % - 700 мас. % ацетона, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ (в частности, примерно 450 мас. % - 650 мас. %, в частности, примерно 500 мас. % - 600 мас. %); где на стадии г) предпочтительно поддерживают температуру стадии в); и где предпочтительно ацетон добавляют при указанной температуре на протяжении по меньшей мере  
20 примерно 1 часа (в частности, на протяжении примерно 2 часов);

V. Необязательно охлаждение смеси до температуры, составляющей примерно 35 °С – 45 °С (в частности, примерно 40 °С) на протяжении примерно 1 часа, и перемешивание при этой температуре до появления кристаллов; и/или  
25 необязательно добавление затравки кристаллов;

VI. Охлаждение смеси примерно до -10 °С - 5 °С (в частности, примерно до -5 °С - 0 °С), где указанную стадию охлаждения предпочтительно осуществляют на протяжении примерно 1 - 4 часов (в частности, на протяжении  
примерно 1 - 3 часов, в частности, примерно 2 часов);

VII. Взбалтывание (например, перемешивание) при конечной  
30 температуре стадии е) на протяжении по меньшей мере примерно 0,5 часа (в частности, на протяжении примерно 2 часов);

VIII. Выделение продукта посредством разделения твердого вещества и жидкости (такого, в частности, как фильтрование);

IX. Промывание твердого вещества ацетоном (в частности, примерно три раза при температуре, составляющей примерно 0 °С - 10 °С, в частности, примерно при температуре 5 °С, где предпочтительно применяют примерно 150 мас. % - 300 мас. % ацетона, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ); и

5 X. Сушку (посредством применения обычных условий, таких как поток воздуха, или предпочтительно сушка в условиях вакуума при температуре, составляющей примерно 20 °С - 50 °С, на протяжении по меньшей мере 5 часов (в частности, примерно при температуре 40 °С на протяжении по меньшей мере примерно 10 часов).

10 16) Способ получения кристаллической формы СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14), где указанный способ включает:

I) Стадию 1, которая включает:

15 I. Получение раствора СОЕДИНЕНИЯ в изопропанолe, где предпочтительно применяют примерно 100 мас. % - 140 мас. % изопропанола, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ (в частности, примерно 110 мас. % - 130 мас. %, в частности, примерно 120 мас. %);

II. Подогревание раствора примерно до 45 °С - 60 °С (в частности, примерно до 50 °С - 56 °С, в частности, примерно до 55 °С);

20 XI. Добавление безводного ацетона, где добавляют примерно 450 мас. % - 550 мас. %, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ (в частности, примерно 470 мас. % - 530 мас. %; в частности примерно 500 мас. %), и где указанный ацетон добавляют на протяжении примерно 30 мин;

25 III. Охлаждение полученного раствора примерно до -5 °С - +5 °С (в частности, примерно до 0 °С) с постоянной скоростью (в частности, со скоростью, составляющей примерно 0,27 °С/мин);

IV. Взбалтывание (например, перемешивание) примерно при температуре 0 °С на протяжении 1 - 3 часов (в частности, на протяжении 2 часов);

30 V. Выделение продукта посредством разделения твердого вещества и жидкости (такого как, в частности, фильтрование);

VI. Промывание твердого вещества безводным ацетоном (в частности, при температуре, составляющей примерно 0 °С), где применяют примерно

250 мас. % - 300 мас. % ацетона, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ (в частности, примерно 270 мас. %); и

5 VII. Сушку (посредством применения обычных условиях, таких как поток воздуха, или предпочтительно сушка в условиях вакуума (в частности, примерно при температуре 30 °С на протяжении по меньшей мере примерно 18 часов)).

II) Стадию 2, которая включает:

10 I. Растворение продукта первой стадии кристаллизации примерно при температуре 45 °С в примерно 200 мас. % - 250 мас. % (в частности, примерно 225 мас. %) метанола, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ;

II. Фильтрация через активированный уголь (в частности, через примерно 9 мас. % активированного угля, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ);

III. Промывание активированного угля примерно 90 мас. % метанола, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ;

15 IV. Упаривание раствора в условиях вакуума (в частности, при температуре примерно 45 °С) (в частности до тех пор, пока дистиллят больше не будет наблюдаться);

20 V. Растворение остатка после перегонки предыдущей стадии в примерно 60 мас. % - 65 мас. % метанола и примерно 4 мас. % - 8 мас. % воды (в частности, в примерно 63 мас. % метанола и примерно 6 мас. % воды), из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ;

VI. Подогревание раствора примерно до 55 °С - 58 °С (в частности, примерно до 56 °С).

25 VII. Добавление примерно 200 мас. % - 220 мас. % (в частности, примерно 210 мас. %) этилацетата на протяжении примерно 25 мин - 45 мин (в частности, примерно 30 мин), во время поддержания температуры между примерно 55 °С - 58 °С;

30 VIII. Охлаждение полученной суспензии примерно до -5 - +5 °С (в частности, примерно до 0 °С) с постоянной скоростью (в частности, с постоянной скоростью, составляющей примерно 0,9 °С/мин).

IX. Взбалтывание (например, перемешивание) примерно при температуре 0 °С на протяжении 1,5 - 3 часов (в частности, на протяжении 2 часов);

X. Выделение продукта посредством разделения твердого вещества и жидкости (такого как, в частности, фильтрование);

XI. Промывание твердого вещества дважды этилацетатом (в частности, при температуре, составляющей примерно 0 °С); при этом, в частности, применяют примерно 35 мас. % - 55 мас. % этилацетата, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ; и

XII. Сушку (посредством применения обычных условий, таких как поток воздуха, или предпочтительно сушка в условиях вакуума (в частности, примерно при температуре 30 °С на протяжении по меньшей мере примерно 20 часов)).

10 Активированный уголь, как его применяют в способе варианта осуществления 16), может представлять собой паровой активированный уголь, такой как Norit™ SX1.

15 17) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 12), которую можно получить с помощью способа в соответствии с вариантом осуществления 15); или к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14), которую можно получить с помощью способа в соответствии с вариантом осуществления 16).

20 18) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента кристаллическую форму СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал носителя.

25 19) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей:

• от примерно 55 мас. % до примерно 75 мас. % кристаллического СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17), (в частности, от примерно 55 мас. % до примерно 65 мас. % указанного кристаллического СОЕДИНЕНИЯ); и

30 • от примерно 25 мас. % до примерно 45 мас. % одного или большего количества разбавителей, выбранных из группы, состоящей из безводной лактозы, силифицированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, вторичного кислого фосфата кальция и

изомальта (в частности, безводной лактозы) (в частности, от примерно 35 мас. % до примерно 45 мас. % безводной лактозы).

20) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей:

5           • от примерно 55 мас. % до примерно 75 мас. % кристаллического СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17) (в частности, от примерно 55 мас. % до примерно 65 мас. % указанного кристаллического СОЕДИНЕНИЯ);

10           • от примерно 24 мас. % до примерно 44 мас. % одного или большего количества разбавителей, выбранных из группы, состоящей из безводной лактозы, силифицированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, вторичного кислого фосфата кальция и изомальта (в частности, безводной лактозы) (в частности, от примерно 34 мас. % до примерно 44 мас. % безводной лактозы); и

15           • от 0 мас. % до примерно 6 мас. % компонента, выбранного из группы, состоящей из талька, стеарата магния, стеарилфумарата натрия, диоксида кремния, или их комбинации.

21) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей:

20           • от примерно 55 мас. % до примерно 75 мас. % кристаллического СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17) (в частности, от примерно 55 мас. % до примерно 65 мас. % указанного кристаллического СОЕДИНЕНИЯ);

25           • от примерно 24 мас. % до примерно 44 мас. % разбавителя, который представляет собой лактозу (в частности, от примерно 34 мас. % до примерно 44 мас. % безводной лактозы, в частности, присутствующей на рынке SuperTab<sup>®</sup> 21AN от компании DFE Pharma);

          • от 0 мас. % до примерно 6 мас. % талька; и

          • от 0 мас. % до примерно 6 мас. % диоксида кремния.

30           22) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции, состоящей по сути из:

          • от примерно 55 мас. % до примерно 75 мас. % кристаллического СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и



17) (в частности, от примерно 55 мас. % до примерно 65 мас. % указанного кристаллического СОЕДИНЕНИЯ);

• от примерно 24 мас. % до примерно 44 мас. % разбавителя, который представляет собой лактозу (в частности, от примерно 34 мас. % до примерно 44 мас. % безводной лактозы, в частности, присутствующей на рынке SuperTab<sup>®</sup> 21AN от компании DFE Pharma);

• от 0 мас. % до примерно 6 мас. % талька; и

• от 0 мас. % до примерно 6 мас. % диоксида кремния.

Понятно, что общий мас. % фармацевтической композиции варианта осуществления 22) составляет 100.

23) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 22), где насыпная плотность после уплотнения указанной фармацевтической композиции составляет по меньшей мере 0,64 г/мл.

Насыпная плотность после уплотнения твердых фармацевтических композиций, таких как порошки, смеси, и т. д. может устанавливаться в соответствии с Фармакопеей США, раздел <616>, метод 2, и Европейской Фармакопеей, раздел 2.9.34.

Экципиент лактоза, как его применяют в этой заявке, относится к присутствующей на рынке лактозе фармацевтического сорта (4-О-β-D-галактопираносил-D-глюкоза; рег. № CAS 63-42-3).

Безводная лактоза, как ее применяют в композициях вариантов осуществления 18) - 22), представленных выше, предпочтительно представляет собой безводную лактозу, которая отличается тем, что от 0 мас. % до примерно 20 мас. % всех частиц имеют размер частиц, составляющий менее 45 мкм; от примерно 40 мас. % до примерно 65 мас. % всех частиц имеют размер частиц, составляющий менее 150 мкм; и от примерно 80 мас. % до примерно 100 мас. % всех частиц имеют размер частиц, составляющий менее 250 мкм, где размер частиц определяют в соответствии со стандартной процедурой ISO 4610. В частности, может применяться присутствующая на рынке безводная лактоза SuperTab<sup>®</sup> 21AN от компании DFE Pharma.

24) Дополнительный вариант осуществления относится к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 23), при этом указанная композиция содержит один или

большее количество разбавителей (в частности, один разбавитель, который представляет собой лактозу; в частности, безводную лактозу), где один или большее количество разбавителей (в частности, лактоза; в частности, безводная лактоза) отличается(-ются) тем, что имеет/имеют такой размер частиц, что от 0 мас. % до примерно 20 мас. % всех частиц имеют размер частиц, составляющий менее 45 мкм; от примерно 40 мас. % до примерно 65 мас. % всех частиц имеют размер частиц, составляющий менее 150 мкм; и от примерно 80 мас. % до примерно 100 мас. % всех частиц имеют размер частиц, составляющий менее 250 мкм (в частности, где размер частиц определяют в соответствии со стандартной процедурой ISO 4610).

25) Капсула (в частности, твердая желатиновая капсула), содержащая фармацевтическую композицию в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 24), при этом, в частности, такая капсула содержит СОЕДИНЕНИЕ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17) в количестве, составляющем примерно 250 мг активного ингредиента на капсулу; причем, в частности, такая капсула представляет собой капсулу размера 0, в частности, твердую желатиновую капсулу размера 0.

Любой тип капсулы, которую обычно применяют для включения фармацевтических композиций в виде порошков или гранул, такой как твердые желатиновые капсулы, ГПМЦ капсулы, и т. д., может применяться в настоящем изобретении.

В случае использования для соединений, твердых веществ, фармацевтических композиций, заболеваний и подобного, множественного числа, также подразумевается и одно соединение, твердое вещество, или подобное.

Термин “состоящая по сути из” в контексте настоящего изобретения понимается как такой, который, в частности, означает, что соответствующая композиция состоит из количества, составляющего по меньшей мере 90, в частности, составляющего по меньшей мере 95, в частности, составляющего по меньшей мере 99, и предпочтительно состоит из количества, составляющего 100 процентов по массе (то есть, в значении “состоящей из”) соответствующей композиции в количествах, которые прямо указаны в соответствующем варианте осуществления. Термин “содержащая” предпочтительно следует понимать в значении термина “состоящая по сути из”.

Термин “по сути”, например, в случае использования в таком словосочетании как “по сути чистая”, в контексте настоящего изобретения понимается как такой, который означает, в частности, что соответствующая композиция/соединение и т. д. состоит из количества, составляющего по меньшей мере 90, в частности, составляющего по меньшей мере 95, и в частности, составляющего по меньшей мере 99 процентов по массе соответствующей чистой композиции/соединения/кристаллической формы и т. д..

Термин “энантимерно обогащенный” в контексте настоящего изобретения понимается как такой, который означает в частности, что по меньшей мере 90, предпочтительно по меньшей мере 95, и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99 процентов по массе СОЕДИНЕНИЯ присутствуют в виде одного энантиомера СОЕДИНЕНИЯ. Понятно, что СОЕДИНЕНИЕ присутствует в энантимерно обогащенной абсолютной (2R,3S,4R,5S)-конфигурации.

Например, при определении присутствия пика, например, на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, общепринятый подход состоит в том, чтобы осуществлять это с учетом соотношения S/N (S = сигнал, N = шум). В соответствии с указанным определением, когда утверждается, что на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции присутствует пик, то понятно, что пик на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции определяется соотношением S/N (S = сигнал, N = шум), которое больше x (x при этом представляет собой числовое значение больше 1), как правило, больше 2, в частности, больше 3.

Соответственно, в контексте утверждения, что кристаллическая форма по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на Фиг. 1, термин “по сути” означает, что по меньшей мере должны присутствовать основные пики диаграммы, показанной на указанной фигуре, то есть, те пики, которые имеют относительную интенсивность, составляющую более 10 %, в частности, более 20 %, если сравнивать с наиболее интенсивным пиком на диаграмме. Тем не менее, специалист в области порошковой рентгеновской дифракции придет к выводу, что относительные интенсивности на диаграммах порошковой рентгеновской дифракции могут подвергаться сильным изменениям интенсивности вследствие воздействий предпочтительной ориентации.

В настоящей заявке термин “примерно”, расположенный перед числовым значением “X”, если он не используется в отношении температур, относится к интервалу, который простирается от X минус 10 % от X до X плюс 10 % от X, и предпочтительно к интервалу, который простирается от X минус 5 % от X до X плюс 5 % от X. В конкретном же случае использования в отношении температур, термин “примерно”, расположенный перед значением температуры “Y”, в настоящей заявке относится к интервалу, который простирается от значения температуры Y минус 10 °C до Y плюс 10 °C, предпочтительно к интервалу, который простирается от Y минус 5 °C до Y плюс 5 °C, в частности к интервалу, который простирается от Y минус 3 °C до Y плюс 3 °C. Комнатная температура означает температуру, составляющую примерно 25 °C. Когда в настоящей заявке используют термин n эквивалент(-ов), где n представляет собой число, в пределах объема настоящей заявки это означает, что n относится к примерному числу n, предпочтительно n относится к точному числу n.

Во всех случаях, когда для описания числового диапазона используют слово “в пределах между” или “от - до”, необходимо понимать, что граничные точки указанного диапазона однозначно включены в этот диапазон. Например: если диапазон температур описан как находящийся в пределах между 40 °C и 80 °C (или составляющий от 40 °C до 80 °C), это означает, что граничные точки 40 °C и 80 °C находятся в этом диапазоне; или если переменная определена как представляющая собой целое число в пределах между 1 и 4 (или от 1 до 4), это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3, или 4.

Выражение “мас. %” (или % (мас./мас.)) относится к процентам по массе, по сравнению с общей массой рассматриваемой композиции. Если прямо не указано иное, рассматриваемая общая масса представляет собой общую массу фармацевтической композиции.

Понятно, что общее количество, выраженное в “мас. %” конкретной композиции составляет 100.

Выражение (мас./мас.), относящееся к соотношению, относится к соотношению по массе соответствующих компонентов.

В случае, если определенное значение представлено в виде значения в %, при отсутствии дополнительного указания такое значение относится к мас. %, или же в контексте чистоты, относится к % площади пика, как устанавливают посредством ВЭЖХ.

Подобным образом, выражение об./об. относится к соотношению по объему двух рассматриваемых компонентов. Выражение "об." обозначает объемы (в л, например, растворителя) на массу (в кг, например, реагента). Например, 7 об. обозначает 7 литров (растворителя) на кг (реагента).

5 Термин "разделение твердого вещества и жидкости" относится к обычным методам разделения твердого вещества и жидкости, хорошо известным специалисту в данной области (смотри, например, Perry's Chemical Engineers' Handbook, 7<sup>e</sup> издание, Perry, R.H.; Green, D. W. McGraw-Hill 1997). В частности, термин включает такие методы, как фильтрование, центрифугирование, и  
10 осаждение под действием силы тяжести; в частности, фильтрование.

Кристаллические формы, в частности, по сути чистые кристаллические формы, СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17) и композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 24) могут применяться в качестве лекарственных средств, например, в виде  
15 фармацевтических композиций для энтерального или парентерального введения. Кроме того, капсула в соответствии с вариантом осуществления 25) может применяться в качестве лекарственного средства, например, в виде фармацевтической композиции для энтерального введения.

Следовательно, другой вариант осуществления относится к  
20 кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17), к композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 24) или к капсуле в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенной для применения в качестве лекарственного средства.

25 Кристаллическое твердое вещество, в частности, по сути чистое кристаллическое твердое вещество СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17) может применяться в качестве единственного компонента или в качестве смеси с другими кристаллическими формами и/или с аморфной формой СОЕДИНЕНИЯ.

30 Для большей ясности уточним, что понятно, что фармацевтическая композиция, которая определена в любом из вариантов осуществления 18) - 21), может дополнительно содержать дополнительные традиционные эксципиенты и/или добавки, которые могут применяться по отдельности или в комбинации (*quantum satis*, то есть, причем максимальные количества указанных

дополнительных традиционных ингредиентов и/или добавок возможно потребуется уменьшить, для того чтобы получить общий мас. %, составляющий 100).

В отношении указанных и также других фармацевтически приемлемых  
5 эксципиентов и процедур, упомянутых в этой заявке, сделана ссылка на обширную литературу по этому вопросу, смотри, например, R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5-е издание, Pharmaceutical Press 2006; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21-е издание (2005), часть 5, “Pharmaceutical Manufacturing” [опубликовано Lippincott  
10 Williams & Wilkins].

Общий мас. % фармацевтической композиции, которая определена в любом из вариантов осуществления 18) - 24), составляет 100.

Термин “фармацевтическая композиция” является взаимозаменяемым с терминами “состав”, или “композиция”.

15 Композиция считается физически “стабильной”, если на протяжении определенного периода времени наблюдаются изменения в отношении остаточной влаги, которые составляют менее 30 %, предпочтительно менее 20 % и наиболее предпочтительно менее 10 %. Дополнительно, в качестве критерия для определения физической стабильности композиции может рассматриваться  
20 внешний вид композиции.

Фармацевтическая композиция считается химически “стабильной”, если в определенных условиях и на протяжении определенного периода времени, по меньшей мере 80 %, в частности по меньшей мере 95 %, в частности, по меньшей мере 98 %, и предпочтительно по меньшей мере 99 % изначального  
25 содержания СОЕДИНЕНИЯ поддерживается в указанных условиях и в течении указанного периода времени без разложения.

Предпочтительно, фармацевтические композиции указанного изобретения будут химически и физически “стабильными” на протяжении по меньшей мере 6, предпочтительно на протяжении по меньшей мере 12 месяцев, когда они  
30 хранятся при температуре, составляющей 5 °C - 50 °C, и ОВ, составляющей примерно 75 % или ниже. Более предпочтительно, они будут стабильными на протяжении по меньшей мере 6 или предпочтительно на протяжении 12 месяцев, когда хранятся при температуре, составляющей 15 °C - 45 °C, и ОВ, составляющей примерно 75 % или ниже. Наиболее предпочтительно, они будут

стабильными на протяжении по меньшей мере 6 или предпочтительно на протяжении 12 месяцев, когда хранятся при температуре, составляющей 25 °С - 40 °С, и ОВ, составляющей примерно 75 % или ниже, в частности, при температуре 40 °С и 75 % ОВ, или в частности, при температуре 25 °С и 60 % ОВ.

Химическая стабильность фармацевтических композиций может быть исследована традиционным способом, например, посредством исследования СОЕДИНЕНИЯ и его продуктов разложения. Содержание СОЕДИНЕНИЯ и его продуктов разложения может оцениваться посредством традиционной ВЭЖХ.

Физическая стабильность фармацевтических композиций может быть исследована традиционным способом, например, посредством определения содержания воды; и/или оценки внешнего вида композиции, например, после хранения при определенной температуре и относительной влажности на протяжении определенных периодов времени.

26) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17), предназначенной для применения при изготовлении фармацевтической композиции, в частности, предназначенной для применения при изготовлении фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 24) и, в частности, предназначенной для применения при изготовлении капсулы в соответствии с вариантом осуществления 25).

Для большей ясности уточним, что аспекты варианта осуществления 26) относятся к СОЕДИНЕНИЮ в кристаллической форме в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17), которая является подходящей для изготовления фармацевтической композиции/которая применяется в качестве заключительной стадии выделения СОЕДИНЕНИЯ (например, для того чтобы соответствовать требованиям относительно чистоты фармацевтического производства), при том, что готовая фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 24) может содержать или может не содержать указанную кристаллическую форму (например, вследствие того, что первоначальная кристаллическая форма СОЕДИНЕНИЯ в дальнейшем трансформируется в процессе производства и/или растворяется в фармацевтически приемлемом(-ых) материале(-ах) носителя; следовательно, в

готовой фармацевтической композиции, СОЕДИНЕНИЕ может присутствовать в некристаллической форме, в другой кристаллической форме, или в растворенном виде, или подобном).

5 Такое кристаллическое СОЕДИНЕНИЕ в соответствии с вариантами осуществления 1) - 14) и 17), или такие фармацевтические композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 24), или капсула в соответствии с вариантом осуществления 25) являются, в частности, пригодными для предупреждения/профилактики или лечения болезней накопления гликолипидов или связанных с ними расстройств, таких как, в частности, болезнь Ниманна-Пика типа С, болезнь Гоше типов 1, 2 и 3, GM2-ганглиозидоз (включая болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандхоффа, АБ вариант GM2 ганглиозидоза), GM1 ганглиозидоз, болезнь Фабри, болезнь Шиндлера, синдром Смита-Лемли-Опитца, танжерская болезнь, муколипидоз IV, мукополисахаридозы, GbA1-синуклеопатии и их синдромы, болезнь 10 Гантингтона, поликистозная болезнь почек, болезнь Дарье, и синдром Гийена-Барре; а также воспалительных компонентов злокачественных новообразований человека; инфекционных заболеваний, таких как инфекция мочевыводящих путей; нейрональных расстройств и нейродегенеративных процессов, таких как болезнь Альцгеймера, эпилепсия, болезнь Паркинсона и их синдромы, инсульт, повреждения спинного мозга, заболевание мотонейрона (ALS), множественный склероз, и деменции с тельцами Леви; воспалительных заболеваний и других расстройств, связанных с накоплением и активацией макрофагов, включая ревматоидный артрит, болезнь Крона, астму и сепсис; болезни Краббе; и кистозного фиброза.

25 27) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17), или к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 24), или к капсуле в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения в качестве ингибитора биосинтеза гликолипидов в субстрат-редуцирующем 30 методе для уменьшения количества гликолипидов у пациента, страдающего болезнью накопления гликолипидов или связанным с ней расстройством.

28) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов



осуществления 1) - 14) и 17), или к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 24), или к капсуле в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики или лечения болезни Ниманна-Пика типа С; болезни Гоше типов 1, 2 и 3; GM2-ганглиозидоза (включая болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандхоффа, АБ вариант GM2 ганглиозидоза); GM1 ганглиозидоза; болезни Фабри; болезни Шиндлера; синдрома Смита-Лемли-Опитца; танжерской болезни; муколипидоза IV; мукополисахаридозов; GbA1-синуклеопатий и их синдромов; болезни Гантингтона; поликистозной болезни почек; болезни Дарье; синдрома Гийена-Барре; воспалительных компонентов злокачественных новообразований человека; инфекционных заболеваний, таких как инфекция мочевыводящих путей; нейрональных расстройств и нейродегенеративных процессов, таких как болезнь Альцгеймера, эпилепсия, болезнь Паркинсона и их синдромы, инсульт, повреждения спинного мозга, заболевание мотонейрона (ALS), множественный склероз, и деменция с тельцами Леви; воспалительных заболеваний и других расстройств, связанных с накоплением и активацией макрофагов, включая ревматоидный артрит, болезнь Крона, астму и сепсис; болезни Краббе; или кистозного фиброза.

29) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17), или к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 24), или к капсуле в соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики или лечения болезни Ниманна-Пика типа С; болезни Гоше типов 1, 2 и 3; GM2-ганглиозидоза (включая болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандхоффа, АБ вариант GM2 ганглиозидоза); GM1 ганглиозидоза; болезни Фабри; болезни Шиндлера; синдрома Смита-Лемли-Опитца; танжерской болезни; муколипидоза IV; мукополисахаридозов; GbA1-синуклеопатий и их синдромов; болезни Гантингтона; поликистозной болезни почек; болезни Дарье; или синдрома Гийена-Барре.

30) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17), или к фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 24), или к капсуле в

соответствии с вариантом осуществления 25), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики или лечения болезни Фабри.

Во избежание каких-либо сомнений, если соединения описаны как пригодные для предупреждения или лечения определенных заболеваний, то такие соединения являются также подходящими для применения при изготовлении лекарственного средства для предупреждения или лечения указанных заболеваний.

Термин “предупреждать” или “предупреждение” или “предотвращение”, который используют со ссылкой на болезнь, означает либо то, что указанная болезнь у пациента или животного не возникает, либо то, что хотя и животное или пациент подвергается действию болезни, часть или все симптомы болезни либо уменьшаются, либо отсутствуют.

Термин “лечить” или “лечение”, который используют со ссылкой на болезнь, означает либо то, что указанная болезнь излечивается у пациента или животного, либо то, что хотя и животное или пациент остается подверженным действию болезни, часть или все симптомы болезни либо уменьшаются, либо устраняются.

Термины “предупреждать”, “предупреждение” или “предотвращение” могут пониматься как такие, которые означает “профилактику”.

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения/профилактики или лечения болезни или расстройства, упомянутых в этой заявке, включающему введение субъекту (в частности млекопитающему, в частности, человеку) фармацевтически активного количества СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17), или включающему введение субъекту фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 18) - 24), или включающему введение субъекту капсулы в соответствии с вариантом осуществления 25).

Настоящее изобретение также относится к способу получения СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической и энантиомерно обогащенной форме, и к способам получения и определения характеристик кристаллических форм СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с любым из вариантов осуществления 1) - 14) и 17). Указанные способы описаны в вариантах осуществления 15) и 16), а также в процедурах приведенной ниже экспериментальной части.

Следовательно, на основании зависимостей различных вариантов осуществления 1) - 30), которые раскрыты выше, возможны и предполагаются для применения и при этом специально раскрыты в индивидуализированной форме следующие варианты осуществления:

- 5           1, 2+1, 3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+5+1, 6+5+2+1,  
6+5+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+3+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1,  
8+5+1, 8+5+2+1, 8+5+3+1, 9+1, 9+2+1, 9+3+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+3+1, 9+6+1,  
9+6+2+1, 9+6+3+1, 9+6+5+1, 9+6+5+2+1, 9+6+5+3+1, 9+7+1, 9+7+2+1, 9+7+3+1,  
9+7+5+1, 9+7+5+2+1, 9+7+5+3+1, 9+8+1, 9+8+2+1, 9+8+3+1, 9+8+5+1,
- 10          9+8+5+2+1, 9+8+5+3+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+5+1, 10+5+2+1, 10+5+3+1,  
10+6+1, 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+6+5+1, 10+6+5+2+1, 10+6+5+3+1, 10+7+1,  
10+7+2+1, 10+7+3+1, 10+7+5+1, 10+7+5+2+1, 10+7+5+3+1, 10+8+1, 10+8+2+1,  
10+8+3+1, 10+8+5+1, 10+8+5+2+1, 10+8+5+3+1, 10+9+1, 10+9+2+1, 10+9+3+1,  
10+9+5+1, 10+9+5+2+1, 10+9+5+3+1, 10+9+6+1, 10+9+6+2+1, 10+9+6+3+1,
- 15          10+9+6+5+1, 10+9+6+5+2+1, 10+9+6+5+3+1, 10+9+7+1, 10+9+7+2+1,  
10+9+7+3+1, 10+9+7+5+1, 10+9+7+5+2+1, 10+9+7+5+3+1, 10+9+8+1,  
10+9+8+2+1, 10+9+8+3+1, 10+9+8+5+1, 10+9+8+5+2+1, 10+9+8+5+3+1, 11+1,  
11+2+1, 11+3+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+3+1, 12+1, 12+2+1, 12+3+1, 12+5+1,  
12+5+2+1, 12+5+3+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+5+3+1,
- 20          13+6+1, 13+6+2+1, 13+6+3+1, 13+6+5+1, 13+6+5+2+1, 13+6+5+3+1, 13+7+1,  
13+7+2+1, 13+7+3+1, 13+7+5+1, 13+7+5+2+1, 13+7+5+3+1, 13+8+1, 13+8+2+1,  
13+8+3+1, 13+8+5+1, 13+8+5+2+1, 13+8+5+3+1, 13+9+1, 13+9+2+1, 13+9+3+1,  
13+9+5+1, 13+9+5+2+1, 13+9+5+3+1, 13+9+6+1, 13+9+6+2+1, 13+9+6+3+1,  
13+9+6+5+1, 13+9+6+5+2+1, 13+9+6+5+3+1, 13+9+7+1, 13+9+7+2+1,
- 25          13+9+7+3+1, 13+9+7+5+1, 13+9+7+5+2+1, 13+9+7+5+3+1, 13+9+8+1,  
13+9+8+2+1, 13+9+8+3+1, 13+9+8+5+1, 13+9+8+5+2+1, 13+9+8+5+3+1, 13+10+1,  
13+10+2+1, 13+10+3+1, 13+10+5+1, 13+10+5+2+1, 13+10+5+3+1, 13+10+6+1,  
13+10+6+2+1, 13+10+6+3+1, 13+10+6+5+1, 13+10+6+5+2+1, 13+10+6+5+3+1,  
13+10+7+1, 13+10+7+2+1, 13+10+7+3+1, 13+10+7+5+1, 13+10+7+5+2+1,
- 30          13+10+7+5+3+1, 13+10+8+1, 13+10+8+2+1, 13+10+8+3+1, 13+10+8+5+1,  
13+10+8+5+2+1, 13+10+8+5+3+1, 13+10+9+1, 13+10+9+2+1, 13+10+9+3+1,  
13+10+9+5+1, 13+10+9+5+2+1, 13+10+9+5+3+1, 13+10+9+6+1, 13+10+9+6+2+1,  
13+10+9+6+3+1, 13+10+9+6+5+1, 13+10+9+6+5+2+1, 13+10+9+6+5+3+1,  
13+10+9+7+1, 13+10+9+7+2+1, 13+10+9+7+3+1, 13+10+9+7+5+1,

$13+10+9+7+5+2+1$ ,  $13+10+9+7+5+3+1$ ,  $13+10+9+8+1$ ,  $13+10+9+8+2+1$ ,  
 $13+10+9+8+3+1$ ,  $13+10+9+8+5+1$ ,  $13+10+9+8+5+2+1$ ,  $13+10+9+8+5+3+1$ ,  
 $13+11+1$ ,  $13+11+2+1$ ,  $13+11+3+1$ ,  $13+11+5+1$ ,  $13+11+5+2+1$ ,  $13+11+5+3+1$ ,  
 $13+12+1$ ,  $13+12+2+1$ ,  $13+12+3+1$ ,  $13+12+5+1$ ,  $13+12+5+2+1$ ,  $13+12+5+3+1$ ,  $14+1$ ,  
5  $14+2+1$ ,  $14+3+1$ ,  $14+5+1$ ,  $14+5+2+1$ ,  $14+5+3+1$ ,  $14+6+1$ ,  $14+6+2+1$ ,  $14+6+3+1$ ,  
 $14+6+5+1$ ,  $14+6+5+2+1$ ,  $14+6+5+3+1$ ,  $14+7+1$ ,  $14+7+2+1$ ,  $14+7+3+1$ ,  $14+7+5+1$ ,  
 $14+7+5+2+1$ ,  $14+7+5+3+1$ ,  $14+8+1$ ,  $14+8+2+1$ ,  $14+8+3+1$ ,  $14+8+5+1$ ,  $14+8+5+2+1$ ,  
 $14+8+5+3+1$ ,  $14+9+1$ ,  $14+9+2+1$ ,  $14+9+3+1$ ,  $14+9+5+1$ ,  $14+9+5+2+1$ ,  $14+9+5+3+1$ ,  
 $14+9+6+1$ ,  $14+9+6+2+1$ ,  $14+9+6+3+1$ ,  $14+9+6+5+1$ ,  $14+9+6+5+2+1$ ,  
10  $14+9+6+5+3+1$ ,  $14+9+7+1$ ,  $14+9+7+2+1$ ,  $14+9+7+3+1$ ,  $14+9+7+5+1$ ,  
 $14+9+7+5+2+1$ ,  $14+9+7+5+3+1$ ,  $14+9+8+1$ ,  $14+9+8+2+1$ ,  $14+9+8+3+1$ ,  
 $14+9+8+5+1$ ,  $14+9+8+5+2+1$ ,  $14+9+8+5+3+1$ ,  $14+10+1$ ,  $14+10+2+1$ ,  $14+10+3+1$ ,  
 $14+10+5+1$ ,  $14+10+5+2+1$ ,  $14+10+5+3+1$ ,  $14+10+6+1$ ,  $14+10+6+2+1$ ,  
 $14+10+6+3+1$ ,  $14+10+6+5+1$ ,  $14+10+6+5+2+1$ ,  $14+10+6+5+3+1$ ,  $14+10+7+1$ ,  
15  $14+10+7+2+1$ ,  $14+10+7+3+1$ ,  $14+10+7+5+1$ ,  $14+10+7+5+2+1$ ,  $14+10+7+5+3+1$ ,  
 $14+10+8+1$ ,  $14+10+8+2+1$ ,  $14+10+8+3+1$ ,  $14+10+8+5+1$ ,  $14+10+8+5+2+1$ ,  
 $14+10+8+5+3+1$ ,  $14+10+9+1$ ,  $14+10+9+2+1$ ,  $14+10+9+3+1$ ,  $14+10+9+5+1$ ,  
 $14+10+9+5+2+1$ ,  $14+10+9+5+3+1$ ,  $14+10+9+6+1$ ,  $14+10+9+6+2+1$ ,  
 $14+10+9+6+3+1$ ,  $14+10+9+6+5+1$ ,  $14+10+9+6+5+2+1$ ,  $14+10+9+6+5+3+1$ ,  
20  $14+10+9+7+1$ ,  $14+10+9+7+2+1$ ,  $14+10+9+7+3+1$ ,  $14+10+9+7+5+1$ ,  
 $14+10+9+7+5+2+1$ ,  $14+10+9+7+5+3+1$ ,  $14+10+9+8+1$ ,  $14+10+9+8+2+1$ ,  
 $14+10+9+8+3+1$ ,  $14+10+9+8+5+1$ ,  $14+10+9+8+5+2+1$ ,  $14+10+9+8+5+3+1$ ,  
 $14+11+1$ ,  $14+11+2+1$ ,  $14+11+3+1$ ,  $14+11+5+1$ ,  $14+11+5+2+1$ ,  $14+11+5+3+1$ ,  
 $14+12+1$ ,  $14+12+2+1$ ,  $14+12+3+1$ ,  $14+12+5+1$ ,  $14+12+5+2+1$ ,  $14+12+5+3+1$ ,  
25  $14+13+1$ ,  $14+13+2+1$ ,  $14+13+3+1$ ,  $14+13+5+1$ ,  $14+13+5+2+1$ ,  $14+13+5+3+1$ ,  
 $14+13+6+1$ ,  $14+13+6+2+1$ ,  $14+13+6+3+1$ ,  $14+13+6+5+1$ ,  $14+13+6+5+2+1$ ,  
 $14+13+6+5+3+1$ ,  $14+13+7+1$ ,  $14+13+7+2+1$ ,  $14+13+7+3+1$ ,  $14+13+7+5+1$ ,  
 $14+13+7+5+2+1$ ,  $14+13+7+5+3+1$ ,  $14+13+8+1$ ,  $14+13+8+2+1$ ,  $14+13+8+3+1$ ,  
 $14+13+8+5+1$ ,  $14+13+8+5+2+1$ ,  $14+13+8+5+3+1$ ,  $14+13+9+1$ ,  $14+13+9+2+1$ ,  
30  $14+13+9+3+1$ ,  $14+13+9+5+1$ ,  $14+13+9+5+2+1$ ,  $14+13+9+5+3+1$ ,  $14+13+9+6+1$ ,  
 $14+13+9+6+2+1$ ,  $14+13+9+6+3+1$ ,  $14+13+9+6+5+1$ ,  $14+13+9+6+5+2+1$ ,  
 $14+13+9+6+5+3+1$ ,  $14+13+9+7+1$ ,  $14+13+9+7+2+1$ ,  $14+13+9+7+3+1$ ,  
 $14+13+9+7+5+1$ ,  $14+13+9+7+5+2+1$ ,  $14+13+9+7+5+3+1$ ,  $14+13+9+8+1$ ,  
 $14+13+9+8+2+1$ ,  $14+13+9+8+3+1$ ,  $14+13+9+8+5+1$ ,  $14+13+9+8+5+2+1$ ,

- $14+13+9+8+5+3+1$ ,  $14+13+10+1$ ,  $14+13+10+2+1$ ,  $14+13+10+3+1$ ,  $14+13+10+5+1$ ,  
 $14+13+10+5+2+1$ ,  $14+13+10+5+3+1$ ,  $14+13+10+6+1$ ,  $14+13+10+6+2+1$ ,  
 $14+13+10+6+3+1$ ,  $14+13+10+6+5+1$ ,  $14+13+10+6+5+2+1$ ,  $14+13+10+6+5+3+1$ ,  
 $14+13+10+7+1$ ,  $14+13+10+7+2+1$ ,  $14+13+10+7+3+1$ ,  $14+13+10+7+5+1$ ,  
5  $14+13+10+7+5+2+1$ ,  $14+13+10+7+5+3+1$ ,  $14+13+10+8+1$ ,  $14+13+10+8+2+1$ ,  
 $14+13+10+8+3+1$ ,  $14+13+10+8+5+1$ ,  $14+13+10+8+5+2+1$ ,  $14+13+10+8+5+3+1$ ,  
 $14+13+10+9+1$ ,  $14+13+10+9+2+1$ ,  $14+13+10+9+3+1$ ,  $14+13+10+9+5+1$ ,  
 $14+13+10+9+5+2+1$ ,  $14+13+10+9+5+3+1$ ,  $14+13+10+9+6+1$ ,  $14+13+10+9+6+2+1$ ,  
 $14+13+10+9+6+3+1$ ,  $14+13+10+9+6+5+1$ ,  $14+13+10+9+6+5+2+1$ ,  
10  $14+13+10+9+6+5+3+1$ ,  $14+13+10+9+7+1$ ,  $14+13+10+9+7+2+1$ ,  
 $14+13+10+9+7+3+1$ ,  $14+13+10+9+7+5+1$ ,  $14+13+10+9+7+5+2+1$ ,  
 $14+13+10+9+7+5+3+1$ ,  $14+13+10+9+8+1$ ,  $14+13+10+9+8+2+1$ ,  
 $14+13+10+9+8+3+1$ ,  $14+13+10+9+8+5+1$ ,  $14+13+10+9+8+5+2+1$ ,  
 $14+13+10+9+8+5+3+1$ ,  $14+13+11+1$ ,  $14+13+11+2+1$ ,  $14+13+11+3+1$ ,  
15  $14+13+11+5+1$ ,  $14+13+11+5+2+1$ ,  $14+13+11+5+3+1$ ,  $14+13+12+1$ ,  $14+13+12+2+1$ ,  
 $14+13+12+3+1$ ,  $14+13+12+5+1$ ,  $14+13+12+5+2+1$ ,  $14+13+12+5+3+1$ ,  $19+1$ ,  
 $19+2+1$ ,  $19+3+1$ ,  $19+5+1$ ,  $19+5+2+1$ ,  $19+5+3+1$ ,  $19+6+1$ ,  $19+6+2+1$ ,  $19+6+3+1$ ,  
 $19+6+5+1$ ,  $19+6+5+2+1$ ,  $19+6+5+3+1$ ,  $19+7+1$ ,  $19+7+2+1$ ,  $19+7+3+1$ ,  $19+7+5+1$ ,  
 $19+7+5+2+1$ ,  $19+7+5+3+1$ ,  $19+8+1$ ,  $19+8+2+1$ ,  $19+8+3+1$ ,  $19+8+5+1$ ,  $19+8+5+2+1$ ,  
20  $19+8+5+3+1$ ,  $19+9+1$ ,  $19+9+2+1$ ,  $19+9+3+1$ ,  $19+9+5+1$ ,  $19+9+5+2+1$ ,  $19+9+5+3+1$ ,  
 $19+9+6+1$ ,  $19+9+6+2+1$ ,  $19+9+6+3+1$ ,  $19+9+6+5+1$ ,  $19+9+6+5+2+1$ ,  
 $19+9+6+5+3+1$ ,  $19+9+7+1$ ,  $19+9+7+2+1$ ,  $19+9+7+3+1$ ,  $19+9+7+5+1$ ,  
 $19+9+7+5+2+1$ ,  $19+9+7+5+3+1$ ,  $19+9+8+1$ ,  $19+9+8+2+1$ ,  $19+9+8+3+1$ ,  
 $19+9+8+5+1$ ,  $19+9+8+5+2+1$ ,  $19+9+8+5+3+1$ ,  $19+10+1$ ,  $19+10+2+1$ ,  $19+10+3+1$ ,  
25  $19+10+5+1$ ,  $19+10+5+2+1$ ,  $19+10+5+3+1$ ,  $19+10+6+1$ ,  $19+10+6+2+1$ ,  
 $19+10+6+3+1$ ,  $19+10+6+5+1$ ,  $19+10+6+5+2+1$ ,  $19+10+6+5+3+1$ ,  $19+10+7+1$ ,  
 $19+10+7+2+1$ ,  $19+10+7+3+1$ ,  $19+10+7+5+1$ ,  $19+10+7+5+2+1$ ,  $19+10+7+5+3+1$ ,  
 $19+10+8+1$ ,  $19+10+8+2+1$ ,  $19+10+8+3+1$ ,  $19+10+8+5+1$ ,  $19+10+8+5+2+1$ ,  
 $19+10+8+5+3+1$ ,  $19+10+9+1$ ,  $19+10+9+2+1$ ,  $19+10+9+3+1$ ,  $19+10+9+5+1$ ,  
30  $19+10+9+5+2+1$ ,  $19+10+9+5+3+1$ ,  $19+10+9+6+1$ ,  $19+10+9+6+2+1$ ,  
 $19+10+9+6+3+1$ ,  $19+10+9+6+5+1$ ,  $19+10+9+6+5+2+1$ ,  $19+10+9+6+5+3+1$ ,  
 $19+10+9+7+1$ ,  $19+10+9+7+2+1$ ,  $19+10+9+7+3+1$ ,  $19+10+9+7+5+1$ ,  
 $19+10+9+7+5+2+1$ ,  $19+10+9+7+5+3+1$ ,  $19+10+9+8+1$ ,  $19+10+9+8+2+1$ ,  
 $19+10+9+8+3+1$ ,  $19+10+9+8+5+1$ ,  $19+10+9+8+5+2+1$ ,  $19+10+9+8+5+3+1$ ,

$19+11+1, 19+11+2+1, 19+11+3+1, 19+11+5+1, 19+11+5+2+1, 19+11+5+3+1,$   
 $19+12+1, 19+12+2+1, 19+12+3+1, 19+12+5+1, 19+12+5+2+1, 19+12+5+3+1,$   
 $19+13+1, 19+13+2+1, 19+13+3+1, 19+13+5+1, 19+13+5+2+1, 19+13+5+3+1,$   
 $19+13+6+1, 19+13+6+2+1, 19+13+6+3+1, 19+13+6+5+1, 19+13+6+5+2+1,$   
5  $19+13+6+5+3+1, 19+13+7+1, 19+13+7+2+1, 19+13+7+3+1, 19+13+7+5+1,$   
 $19+13+7+5+2+1, 19+13+7+5+3+1, 19+13+8+1, 19+13+8+2+1, 19+13+8+3+1,$   
 $19+13+8+5+1, 19+13+8+5+2+1, 19+13+8+5+3+1, 19+13+9+1, 19+13+9+2+1,$   
 $19+13+9+3+1, 19+13+9+5+1, 19+13+9+5+2+1, 19+13+9+5+3+1, 19+13+9+6+1,$   
 $19+13+9+6+2+1, 19+13+9+6+3+1, 19+13+9+6+5+1, 19+13+9+6+5+2+1,$   
10  $19+13+9+6+5+3+1, 19+13+9+7+1, 19+13+9+7+2+1, 19+13+9+7+3+1,$   
 $19+13+9+7+5+1, 19+13+9+7+5+2+1, 19+13+9+7+5+3+1, 19+13+9+8+1,$   
 $19+13+9+8+2+1, 19+13+9+8+3+1, 19+13+9+8+5+1, 19+13+9+8+5+2+1,$   
 $19+13+9+8+5+3+1, 19+13+10+1, 19+13+10+2+1, 19+13+10+3+1, 19+13+10+5+1,$   
 $19+13+10+5+2+1, 19+13+10+5+3+1, 19+13+10+6+1, 19+13+10+6+2+1,$   
15  $19+13+10+6+3+1, 19+13+10+6+5+1, 19+13+10+6+5+2+1, 19+13+10+6+5+3+1,$   
 $19+13+10+7+1, 19+13+10+7+2+1, 19+13+10+7+3+1, 19+13+10+7+5+1,$   
 $19+13+10+7+5+2+1, 19+13+10+7+5+3+1, 19+13+10+8+1, 19+13+10+8+2+1,$   
 $19+13+10+8+3+1, 19+13+10+8+5+1, 19+13+10+8+5+2+1, 19+13+10+8+5+3+1,$   
 $19+13+10+9+1, 19+13+10+9+2+1, 19+13+10+9+3+1, 19+13+10+9+5+1,$   
20  $19+13+10+9+5+2+1, 19+13+10+9+5+3+1, 19+13+10+9+6+1, 19+13+10+9+6+2+1,$   
 $19+13+10+9+6+3+1, 19+13+10+9+6+5+1, 19+13+10+9+6+5+2+1,$   
 $19+13+10+9+6+5+3+1, 19+13+10+9+7+1, 19+13+10+9+7+2+1,$   
 $19+13+10+9+7+3+1, 19+13+10+9+7+5+1, 19+13+10+9+7+5+2+1,$   
 $19+13+10+9+7+5+3+1, 19+13+10+9+8+1, 19+13+10+9+8+2+1,$   
25  $19+13+10+9+8+3+1, 19+13+10+9+8+5+1, 19+13+10+9+8+5+2+1,$   
 $19+13+10+9+8+5+3+1, 19+13+11+1, 19+13+11+2+1, 19+13+11+3+1,$   
 $19+13+11+5+1, 19+13+11+5+2+1, 19+13+11+5+3+1, 19+13+12+1, 19+13+12+2+1,$   
 $19+13+12+3+1, 19+13+12+5+1, 19+13+12+5+2+1, 19+13+12+5+3+1, 19+14+1,$   
 $19+14+2+1, 19+14+3+1, 19+14+5+1, 19+14+5+2+1, 19+14+5+3+1, 19+14+6+1,$   
30  $19+14+6+2+1, 19+14+6+3+1, 19+14+6+5+1, 19+14+6+5+2+1, 19+14+6+5+3+1,$   
 $19+14+7+1, 19+14+7+2+1, 19+14+7+3+1, 19+14+7+5+1, 19+14+7+5+2+1,$   
 $19+14+7+5+3+1, 19+14+8+1, 19+14+8+2+1, 19+14+8+3+1, 19+14+8+5+1,$   
 $19+14+8+5+2+1, 19+14+8+5+3+1, 19+14+9+1, 19+14+9+2+1, 19+14+9+3+1,$   
 $19+14+9+5+1, 19+14+9+5+2+1, 19+14+9+5+3+1, 19+14+9+6+1, 19+14+9+6+2+1,$

- $19+14+9+6+3+1$ ,  $19+14+9+6+5+1$ ,  $19+14+9+6+5+2+1$ ,  $19+14+9+6+5+3+1$ ,  
 $19+14+9+7+1$ ,  $19+14+9+7+2+1$ ,  $19+14+9+7+3+1$ ,  $19+14+9+7+5+1$ ,  
 $19+14+9+7+5+2+1$ ,  $19+14+9+7+5+3+1$ ,  $19+14+9+8+1$ ,  $19+14+9+8+2+1$ ,  
 $19+14+9+8+3+1$ ,  $19+14+9+8+5+1$ ,  $19+14+9+8+5+2+1$ ,  $19+14+9+8+5+3+1$ ,  
5  $19+14+10+1$ ,  $19+14+10+2+1$ ,  $19+14+10+3+1$ ,  $19+14+10+5+1$ ,  $19+14+10+5+2+1$ ,  
 $19+14+10+5+3+1$ ,  $19+14+10+6+1$ ,  $19+14+10+6+2+1$ ,  $19+14+10+6+3+1$ ,  
 $19+14+10+6+5+1$ ,  $19+14+10+6+5+2+1$ ,  $19+14+10+6+5+3+1$ ,  $19+14+10+7+1$ ,  
 $19+14+10+7+2+1$ ,  $19+14+10+7+3+1$ ,  $19+14+10+7+5+1$ ,  $19+14+10+7+5+2+1$ ,  
 $19+14+10+7+5+3+1$ ,  $19+14+10+8+1$ ,  $19+14+10+8+2+1$ ,  $19+14+10+8+3+1$ ,  
10  $19+14+10+8+5+1$ ,  $19+14+10+8+5+2+1$ ,  $19+14+10+8+5+3+1$ ,  $19+14+10+9+1$ ,  
 $19+14+10+9+2+1$ ,  $19+14+10+9+3+1$ ,  $19+14+10+9+5+1$ ,  $19+14+10+9+5+2+1$ ,  
 $19+14+10+9+5+3+1$ ,  $19+14+10+9+6+1$ ,  $19+14+10+9+6+2+1$ ,  $19+14+10+9+6+3+1$ ,  
 $19+14+10+9+6+5+1$ ,  $19+14+10+9+6+5+2+1$ ,  $19+14+10+9+6+5+3+1$ ,  
 $19+14+10+9+7+1$ ,  $19+14+10+9+7+2+1$ ,  $19+14+10+9+7+3+1$ ,  $19+14+10+9+7+5+1$ ,  
15  $19+14+10+9+7+5+2+1$ ,  $19+14+10+9+7+5+3+1$ ,  $19+14+10+9+8+1$ ,  
 $19+14+10+9+8+2+1$ ,  $19+14+10+9+8+3+1$ ,  $19+14+10+9+8+5+1$ ,  
 $19+14+10+9+8+5+2+1$ ,  $19+14+10+9+8+5+3+1$ ,  $19+14+11+1$ ,  $19+14+11+2+1$ ,  
 $19+14+11+3+1$ ,  $19+14+11+5+1$ ,  $19+14+11+5+2+1$ ,  $19+14+11+5+3+1$ ,  $19+14+12+1$ ,  
 $19+14+12+2+1$ ,  $19+14+12+3+1$ ,  $19+14+12+5+1$ ,  $19+14+12+5+2+1$ ,  
20  $19+14+12+5+3+1$ ,  $19+14+13+1$ ,  $19+14+13+2+1$ ,  $19+14+13+3+1$ ,  $19+14+13+5+1$ ,  
 $19+14+13+5+2+1$ ,  $19+14+13+5+3+1$ ,  $19+14+13+6+1$ ,  $19+14+13+6+2+1$ ,  
 $19+14+13+6+3+1$ ,  $19+14+13+6+5+1$ ,  $19+14+13+6+5+2+1$ ,  $19+14+13+6+5+3+1$ ,  
 $19+14+13+7+1$ ,  $19+14+13+7+2+1$ ,  $19+14+13+7+3+1$ ,  $19+14+13+7+5+1$ ,  
 $19+14+13+7+5+2+1$ ,  $19+14+13+7+5+3+1$ ,  $19+14+13+8+1$ ,  $19+14+13+8+2+1$ ,  
25  $19+14+13+8+3+1$ ,  $19+14+13+8+5+1$ ,  $19+14+13+8+5+2+1$ ,  $19+14+13+8+5+3+1$ ,  
 $19+14+13+9+1$ ,  $19+14+13+9+2+1$ ,  $19+14+13+9+3+1$ ,  $19+14+13+9+5+1$ ,  
 $19+14+13+9+5+2+1$ ,  $19+14+13+9+5+3+1$ ,  $19+14+13+9+6+1$ ,  $19+14+13+9+6+2+1$ ,  
 $19+14+13+9+6+3+1$ ,  $19+14+13+9+6+5+1$ ,  $19+14+13+9+6+5+2+1$ ,  
 $19+14+13+9+6+5+3+1$ ,  $19+14+13+9+7+1$ ,  $19+14+13+9+7+2+1$ ,  
30  $19+14+13+9+7+3+1$ ,  $19+14+13+9+7+5+1$ ,  $19+14+13+9+7+5+2+1$ ,  
 $19+14+13+9+7+5+3+1$ ,  $19+14+13+9+8+1$ ,  $19+14+13+9+8+2+1$ ,  
 $19+14+13+9+8+3+1$ ,  $19+14+13+9+8+5+1$ ,  $19+14+13+9+8+5+2+1$ ,  
 $19+14+13+9+8+5+3+1$ ,  $19+14+13+10+1$ ,  $19+14+13+10+2+1$ ,  $19+14+13+10+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+5+1$ ,  $19+14+13+10+5+2+1$ ,  $19+14+13+10+5+3+1$ ,

$19+14+13+10+6+1$ ,  $19+14+13+10+6+2+1$ ,  $19+14+13+10+6+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+6+5+1$ ,  $19+14+13+10+6+5+2+1$ ,  $19+14+13+10+6+5+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+7+1$ ,  $19+14+13+10+7+2+1$ ,  $19+14+13+10+7+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+7+5+1$ ,  $19+14+13+10+7+5+2+1$ ,  $19+14+13+10+7+5+3+1$ ,  
5  $19+14+13+10+8+1$ ,  $19+14+13+10+8+2+1$ ,  $19+14+13+10+8+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+8+5+1$ ,  $19+14+13+10+8+5+2+1$ ,  $19+14+13+10+8+5+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+9+1$ ,  $19+14+13+10+9+2+1$ ,  $19+14+13+10+9+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+9+5+1$ ,  $19+14+13+10+9+5+2+1$ ,  $19+14+13+10+9+5+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+9+6+1$ ,  $19+14+13+10+9+6+2+1$ ,  $19+14+13+10+9+6+3+1$ ,  
10  $19+14+13+10+9+6+5+1$ ,  $19+14+13+10+9+6+5+2+1$ ,  $19+14+13+10+9+6+5+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+9+7+1$ ,  $19+14+13+10+9+7+2+1$ ,  $19+14+13+10+9+7+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+9+7+5+1$ ,  $19+14+13+10+9+7+5+2+1$ ,  $19+14+13+10+9+7+5+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+9+8+1$ ,  $19+14+13+10+9+8+2+1$ ,  $19+14+13+10+9+8+3+1$ ,  
 $19+14+13+10+9+8+5+1$ ,  $19+14+13+10+9+8+5+2+1$ ,  $19+14+13+10+9+8+5+3+1$ ,  
15  $19+14+13+11+1$ ,  $19+14+13+11+2+1$ ,  $19+14+13+11+3+1$ ,  $19+14+13+11+5+1$ ,  
 $19+14+13+11+5+2+1$ ,  $19+14+13+11+5+3+1$ ,  $19+14+13+12+1$ ,  $19+14+13+12+2+1$ ,  
 $19+14+13+12+3+1$ ,  $19+14+13+12+5+1$ ,  $19+14+13+12+5+2+1$ ,  
 $19+14+13+12+5+3+1$ ,  $22+1$ ,  $22+2+1$ ,  $22+3+1$ ,  $22+5+1$ ,  $22+5+2+1$ ,  $22+5+3+1$ ,  
 $22+6+1$ ,  $22+6+2+1$ ,  $22+6+3+1$ ,  $22+6+5+1$ ,  $22+6+5+2+1$ ,  $22+6+5+3+1$ ,  $22+7+1$ ,  
20  $22+7+2+1$ ,  $22+7+3+1$ ,  $22+7+5+1$ ,  $22+7+5+2+1$ ,  $22+7+5+3+1$ ,  $22+8+1$ ,  $22+8+2+1$ ,  
 $22+8+3+1$ ,  $22+8+5+1$ ,  $22+8+5+2+1$ ,  $22+8+5+3+1$ ,  $22+9+1$ ,  $22+9+2+1$ ,  $22+9+3+1$ ,  
 $22+9+5+1$ ,  $22+9+5+2+1$ ,  $22+9+5+3+1$ ,  $22+9+6+1$ ,  $22+9+6+2+1$ ,  $22+9+6+3+1$ ,  
 $22+9+6+5+1$ ,  $22+9+6+5+2+1$ ,  $22+9+6+5+3+1$ ,  $22+9+7+1$ ,  $22+9+7+2+1$ ,  
 $22+9+7+3+1$ ,  $22+9+7+5+1$ ,  $22+9+7+5+2+1$ ,  $22+9+7+5+3+1$ ,  $22+9+8+1$ ,  
25  $22+9+8+2+1$ ,  $22+9+8+3+1$ ,  $22+9+8+5+1$ ,  $22+9+8+5+2+1$ ,  $22+9+8+5+3+1$ ,  $22+10+1$ ,  
 $22+10+2+1$ ,  $22+10+3+1$ ,  $22+10+5+1$ ,  $22+10+5+2+1$ ,  $22+10+5+3+1$ ,  $22+10+6+1$ ,  
 $22+10+6+2+1$ ,  $22+10+6+3+1$ ,  $22+10+6+5+1$ ,  $22+10+6+5+2+1$ ,  $22+10+6+5+3+1$ ,  
 $22+10+7+1$ ,  $22+10+7+2+1$ ,  $22+10+7+3+1$ ,  $22+10+7+5+1$ ,  $22+10+7+5+2+1$ ,  
 $22+10+7+5+3+1$ ,  $22+10+8+1$ ,  $22+10+8+2+1$ ,  $22+10+8+3+1$ ,  $22+10+8+5+1$ ,  
30  $22+10+8+5+2+1$ ,  $22+10+8+5+3+1$ ,  $22+10+9+1$ ,  $22+10+9+2+1$ ,  $22+10+9+3+1$ ,  
 $22+10+9+5+1$ ,  $22+10+9+5+2+1$ ,  $22+10+9+5+3+1$ ,  $22+10+9+6+1$ ,  $22+10+9+6+2+1$ ,  
 $22+10+9+6+3+1$ ,  $22+10+9+6+5+1$ ,  $22+10+9+6+5+2+1$ ,  $22+10+9+6+5+3+1$ ,  
 $22+10+9+7+1$ ,  $22+10+9+7+2+1$ ,  $22+10+9+7+3+1$ ,  $22+10+9+7+5+1$ ,  
 $22+10+9+7+5+2+1$ ,  $22+10+9+7+5+3+1$ ,  $22+10+9+8+1$ ,  $22+10+9+8+2+1$ ,



$22+10+9+8+3+1$ ,  $22+10+9+8+5+1$ ,  $22+10+9+8+5+2+1$ ,  $22+10+9+8+5+3+1$ ,  
 $22+11+1$ ,  $22+11+2+1$ ,  $22+11+3+1$ ,  $22+11+5+1$ ,  $22+11+5+2+1$ ,  $22+11+5+3+1$ ,  
 $22+12+1$ ,  $22+12+2+1$ ,  $22+12+3+1$ ,  $22+12+5+1$ ,  $22+12+5+2+1$ ,  $22+12+5+3+1$ ,  
 $22+13+1$ ,  $22+13+2+1$ ,  $22+13+3+1$ ,  $22+13+5+1$ ,  $22+13+5+2+1$ ,  $22+13+5+3+1$ ,  
5  $22+13+6+1$ ,  $22+13+6+2+1$ ,  $22+13+6+3+1$ ,  $22+13+6+5+1$ ,  $22+13+6+5+2+1$ ,  
 $22+13+6+5+3+1$ ,  $22+13+7+1$ ,  $22+13+7+2+1$ ,  $22+13+7+3+1$ ,  $22+13+7+5+1$ ,  
 $22+13+7+5+2+1$ ,  $22+13+7+5+3+1$ ,  $22+13+8+1$ ,  $22+13+8+2+1$ ,  $22+13+8+3+1$ ,  
 $22+13+8+5+1$ ,  $22+13+8+5+2+1$ ,  $22+13+8+5+3+1$ ,  $22+13+9+1$ ,  $22+13+9+2+1$ ,  
 $22+13+9+3+1$ ,  $22+13+9+5+1$ ,  $22+13+9+5+2+1$ ,  $22+13+9+5+3+1$ ,  $22+13+9+6+1$ ,  
10  $22+13+9+6+2+1$ ,  $22+13+9+6+3+1$ ,  $22+13+9+6+5+1$ ,  $22+13+9+6+5+2+1$ ,  
 $22+13+9+6+5+3+1$ ,  $22+13+9+7+1$ ,  $22+13+9+7+2+1$ ,  $22+13+9+7+3+1$ ,  
 $22+13+9+7+5+1$ ,  $22+13+9+7+5+2+1$ ,  $22+13+9+7+5+3+1$ ,  $22+13+9+8+1$ ,  
 $22+13+9+8+2+1$ ,  $22+13+9+8+3+1$ ,  $22+13+9+8+5+1$ ,  $22+13+9+8+5+2+1$ ,  
 $22+13+9+8+5+3+1$ ,  $22+13+10+1$ ,  $22+13+10+2+1$ ,  $22+13+10+3+1$ ,  $22+13+10+5+1$ ,  
15  $22+13+10+5+2+1$ ,  $22+13+10+5+3+1$ ,  $22+13+10+6+1$ ,  $22+13+10+6+2+1$ ,  
 $22+13+10+6+3+1$ ,  $22+13+10+6+5+1$ ,  $22+13+10+6+5+2+1$ ,  $22+13+10+6+5+3+1$ ,  
 $22+13+10+7+1$ ,  $22+13+10+7+2+1$ ,  $22+13+10+7+3+1$ ,  $22+13+10+7+5+1$ ,  
 $22+13+10+7+5+2+1$ ,  $22+13+10+7+5+3+1$ ,  $22+13+10+8+1$ ,  $22+13+10+8+2+1$ ,  
 $22+13+10+8+3+1$ ,  $22+13+10+8+5+1$ ,  $22+13+10+8+5+2+1$ ,  $22+13+10+8+5+3+1$ ,  
20  $22+13+10+9+1$ ,  $22+13+10+9+2+1$ ,  $22+13+10+9+3+1$ ,  $22+13+10+9+5+1$ ,  
 $22+13+10+9+5+2+1$ ,  $22+13+10+9+5+3+1$ ,  $22+13+10+9+6+1$ ,  $22+13+10+9+6+2+1$ ,  
 $22+13+10+9+6+3+1$ ,  $22+13+10+9+6+5+1$ ,  $22+13+10+9+6+5+2+1$ ,  
 $22+13+10+9+6+5+3+1$ ,  $22+13+10+9+7+1$ ,  $22+13+10+9+7+2+1$ ,  
 $22+13+10+9+7+3+1$ ,  $22+13+10+9+7+5+1$ ,  $22+13+10+9+7+5+2+1$ ,  
25  $22+13+10+9+7+5+3+1$ ,  $22+13+10+9+8+1$ ,  $22+13+10+9+8+2+1$ ,  
 $22+13+10+9+8+3+1$ ,  $22+13+10+9+8+5+1$ ,  $22+13+10+9+8+5+2+1$ ,  
 $22+13+10+9+8+5+3+1$ ,  $22+13+11+1$ ,  $22+13+11+2+1$ ,  $22+13+11+3+1$ ,  
 $22+13+11+5+1$ ,  $22+13+11+5+2+1$ ,  $22+13+11+5+3+1$ ,  $22+13+12+1$ ,  $22+13+12+2+1$ ,  
 $22+13+12+3+1$ ,  $22+13+12+5+1$ ,  $22+13+12+5+2+1$ ,  $22+13+12+5+3+1$ ,  $22+14+1$ ,  
30  $22+14+2+1$ ,  $22+14+3+1$ ,  $22+14+5+1$ ,  $22+14+5+2+1$ ,  $22+14+5+3+1$ ,  $22+14+6+1$ ,  
 $22+14+6+2+1$ ,  $22+14+6+3+1$ ,  $22+14+6+5+1$ ,  $22+14+6+5+2+1$ ,  $22+14+6+5+3+1$ ,  
 $22+14+7+1$ ,  $22+14+7+2+1$ ,  $22+14+7+3+1$ ,  $22+14+7+5+1$ ,  $22+14+7+5+2+1$ ,  
 $22+14+7+5+3+1$ ,  $22+14+8+1$ ,  $22+14+8+2+1$ ,  $22+14+8+3+1$ ,  $22+14+8+5+1$ ,  
 $22+14+8+5+2+1$ ,  $22+14+8+5+3+1$ ,  $22+14+9+1$ ,  $22+14+9+2+1$ ,  $22+14+9+3+1$ ,

- $22+14+9+5+1$ ,  $22+14+9+5+2+1$ ,  $22+14+9+5+3+1$ ,  $22+14+9+6+1$ ,  $22+14+9+6+2+1$ ,  
 $22+14+9+6+3+1$ ,  $22+14+9+6+5+1$ ,  $22+14+9+6+5+2+1$ ,  $22+14+9+6+5+3+1$ ,  
 $22+14+9+7+1$ ,  $22+14+9+7+2+1$ ,  $22+14+9+7+3+1$ ,  $22+14+9+7+5+1$ ,  
 $22+14+9+7+5+2+1$ ,  $22+14+9+7+5+3+1$ ,  $22+14+9+8+1$ ,  $22+14+9+8+2+1$ ,  
5  $22+14+9+8+3+1$ ,  $22+14+9+8+5+1$ ,  $22+14+9+8+5+2+1$ ,  $22+14+9+8+5+3+1$ ,  
 $22+14+10+1$ ,  $22+14+10+2+1$ ,  $22+14+10+3+1$ ,  $22+14+10+5+1$ ,  $22+14+10+5+2+1$ ,  
 $22+14+10+5+3+1$ ,  $22+14+10+6+1$ ,  $22+14+10+6+2+1$ ,  $22+14+10+6+3+1$ ,  
 $22+14+10+6+5+1$ ,  $22+14+10+6+5+2+1$ ,  $22+14+10+6+5+3+1$ ,  $22+14+10+7+1$ ,  
 $22+14+10+7+2+1$ ,  $22+14+10+7+3+1$ ,  $22+14+10+7+5+1$ ,  $22+14+10+7+5+2+1$ ,  
10  $22+14+10+7+5+3+1$ ,  $22+14+10+8+1$ ,  $22+14+10+8+2+1$ ,  $22+14+10+8+3+1$ ,  
 $22+14+10+8+5+1$ ,  $22+14+10+8+5+2+1$ ,  $22+14+10+8+5+3+1$ ,  $22+14+10+9+1$ ,  
 $22+14+10+9+2+1$ ,  $22+14+10+9+3+1$ ,  $22+14+10+9+5+1$ ,  $22+14+10+9+5+2+1$ ,  
 $22+14+10+9+5+3+1$ ,  $22+14+10+9+6+1$ ,  $22+14+10+9+6+2+1$ ,  $22+14+10+9+6+3+1$ ,  
 $22+14+10+9+6+5+1$ ,  $22+14+10+9+6+5+2+1$ ,  $22+14+10+9+6+5+3+1$ ,  
15  $22+14+10+9+7+1$ ,  $22+14+10+9+7+2+1$ ,  $22+14+10+9+7+3+1$ ,  $22+14+10+9+7+5+1$ ,  
 $22+14+10+9+7+5+2+1$ ,  $22+14+10+9+7+5+3+1$ ,  $22+14+10+9+8+1$ ,  
 $22+14+10+9+8+2+1$ ,  $22+14+10+9+8+3+1$ ,  $22+14+10+9+8+5+1$ ,  
 $22+14+10+9+8+5+2+1$ ,  $22+14+10+9+8+5+3+1$ ,  $22+14+11+1$ ,  $22+14+11+2+1$ ,  
 $22+14+11+3+1$ ,  $22+14+11+5+1$ ,  $22+14+11+5+2+1$ ,  $22+14+11+5+3+1$ ,  $22+14+12+1$ ,  
20  $22+14+12+2+1$ ,  $22+14+12+3+1$ ,  $22+14+12+5+1$ ,  $22+14+12+5+2+1$ ,  
 $22+14+12+5+3+1$ ,  $22+14+13+1$ ,  $22+14+13+2+1$ ,  $22+14+13+3+1$ ,  $22+14+13+5+1$ ,  
 $22+14+13+5+2+1$ ,  $22+14+13+5+3+1$ ,  $22+14+13+6+1$ ,  $22+14+13+6+2+1$ ,  
 $22+14+13+6+3+1$ ,  $22+14+13+6+5+1$ ,  $22+14+13+6+5+2+1$ ,  $22+14+13+6+5+3+1$ ,  
 $22+14+13+7+1$ ,  $22+14+13+7+2+1$ ,  $22+14+13+7+3+1$ ,  $22+14+13+7+5+1$ ,  
25  $22+14+13+7+5+2+1$ ,  $22+14+13+7+5+3+1$ ,  $22+14+13+8+1$ ,  $22+14+13+8+2+1$ ,  
 $22+14+13+8+3+1$ ,  $22+14+13+8+5+1$ ,  $22+14+13+8+5+2+1$ ,  $22+14+13+8+5+3+1$ ,  
 $22+14+13+9+1$ ,  $22+14+13+9+2+1$ ,  $22+14+13+9+3+1$ ,  $22+14+13+9+5+1$ ,  
 $22+14+13+9+5+2+1$ ,  $22+14+13+9+5+3+1$ ,  $22+14+13+9+6+1$ ,  $22+14+13+9+6+2+1$ ,  
 $22+14+13+9+6+3+1$ ,  $22+14+13+9+6+5+1$ ,  $22+14+13+9+6+5+2+1$ ,  
30  $22+14+13+9+6+5+3+1$ ,  $22+14+13+9+7+1$ ,  $22+14+13+9+7+2+1$ ,  
 $22+14+13+9+7+3+1$ ,  $22+14+13+9+7+5+1$ ,  $22+14+13+9+7+5+2+1$ ,  
 $22+14+13+9+7+5+3+1$ ,  $22+14+13+9+8+1$ ,  $22+14+13+9+8+2+1$ ,  
 $22+14+13+9+8+3+1$ ,  $22+14+13+9+8+5+1$ ,  $22+14+13+9+8+5+2+1$ ,  
 $22+14+13+9+8+5+3+1$ ,  $22+14+13+10+1$ ,  $22+14+13+10+2+1$ ,  $22+14+13+10+3+1$ ,

- 22+14+13+10+5+1, 22+14+13+10+5+2+1, 22+14+13+10+5+3+1,  
 22+14+13+10+6+1, 22+14+13+10+6+2+1, 22+14+13+10+6+3+1,  
 22+14+13+10+6+5+1, 22+14+13+10+6+5+2+1, 22+14+13+10+6+5+3+1,  
 22+14+13+10+7+1, 22+14+13+10+7+2+1, 22+14+13+10+7+3+1,  
 5 22+14+13+10+7+5+1, 22+14+13+10+7+5+2+1, 22+14+13+10+7+5+3+1,  
 22+14+13+10+8+1, 22+14+13+10+8+2+1, 22+14+13+10+8+3+1,  
 22+14+13+10+8+5+1, 22+14+13+10+8+5+2+1, 22+14+13+10+8+5+3+1,  
 22+14+13+10+9+1, 22+14+13+10+9+2+1, 22+14+13+10+9+3+1,  
 22+14+13+10+9+5+1, 22+14+13+10+9+5+2+1, 22+14+13+10+9+5+3+1,  
 10 22+14+13+10+9+6+1, 22+14+13+10+9+6+2+1, 22+14+13+10+9+6+3+1,  
 22+14+13+10+9+6+5+1, 22+14+13+10+9+6+5+2+1, 22+14+13+10+9+6+5+3+1,  
 22+14+13+10+9+7+1, 22+14+13+10+9+7+2+1, 22+14+13+10+9+7+3+1,  
 22+14+13+10+9+7+5+1, 22+14+13+10+9+7+5+2+1, 22+14+13+10+9+7+5+3+1,  
 22+14+13+10+9+8+1, 22+14+13+10+9+8+2+1, 22+14+13+10+9+8+3+1,  
 15 22+14+13+10+9+8+5+1, 22+14+13+10+9+8+5+2+1, 22+14+13+10+9+8+5+3+1,  
 22+14+13+11+1, 22+14+13+11+2+1, 22+14+13+11+3+1, 22+14+13+11+5+1,  
 22+14+13+11+5+2+1, 22+14+13+11+5+3+1, 22+14+13+12+1, 22+14+13+12+2+1,  
 22+14+13+12+3+1, 22+14+13+12+5+1, 22+14+13+12+5+2+1,  
 22+14+13+12+5+3+1.

- 20 В приведенном выше перечне числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, указанной выше, в то время как “+” указывает зависимость от другого варианта осуществления. Разные индивидуализированные варианты осуществления отделены запятыми. Другими словами, например, “5+2+1” относится к варианту осуществления 5),  
 25 зависящему от варианта осуществления 2), зависящего от варианта осуществления 1), то есть, вариант осуществления “5+2+1” соответствует варианту осуществления 5), дополнительно характеризующемуся признаками вариантов осуществления 2) и 1).

**Сокращения** (которые используются выше или ниже):

	водн.	водный
	атм	атмосфера
	Bu	бутил, такой как в tBu = <i>трет</i> -бутил = третичный бутил
5	ELSD	детектирование рассеивания света при испарении
	экв	эквивалент(-ы)
	ES	распыление электронов
	FC	флэш-хроматография на силикагеле
	Фиг	Фигура
10	ч	час(-ы)
	<sup>1</sup> H-ЯМР	ядерный магнитный резонанс протона
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	ЖХ-МС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
	М	точный масс-спектр (как используется для ЖХ-МС)
15	MeCN	ацетонитрил
	MeOH	метанол
	МГц	мегагерц
	мкл	микролитр
	мин	минута(-ы)
20	МС	масс-спектрометрия
	N	нормальность
	преп.	препаративная
	PSD	распределение частиц по размерам
	ОВ	относительная влажность
25	КТ	комнатная температура
	насыщ.	насыщенный
	t <sub>R</sub>	время удерживания
	УФ	ультрафиолетовый

### Экспериментальная часть

Все температуры указаны в °С.

#### ЖХ-МС

5 Могут применяться, например, следующие условия: аппаратура: Agilent серии 1100 с масс-спектрометрическим детектированием (МС: Finnigan single quadrupole). Колонка: Agilent Zorbax SB-Aq, (3,5 мкм, 4,6 x 50 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0,04 % TFA [элюент Б]. Градиент: 95 % Б → 5 %Б на протяжении 1,5 мин (поток: 4,5 мл/мин.). Детектирование: УФ + МС.

#### 10 Метод порошковой рентгеновской дифрактометрии (ПРД)

Спектры порошковой рентгеновской дифракции получали на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оборудованном детектором Lynxeye, работающим с использованием CuK $\alpha$ -излучения в режиме отражения (связанные два Тета/Тета). Обычно, параметры электропитания рентгеновской трубки составляли 40 кВ/40 мА. Применяли величину шага 0,02° (2 $\theta$ ) и продолжительность шага, составляющую 76,8 сек, в пределах диапазона развертки 3-50° для 2 $\theta$ . Щель расходимости устанавливали на фиксированное значение 0,3. Порошки слегка спрессовывали в монокристаллический кремниевый держатель для образцов глубиной 0,5 мм, и образцы вращались в своей плоскости во время измерения. Дифракционные данные получены посредством применения комбинированного излучения Cu K $\alpha$ 1 и K $\alpha$ 2, без удаления K $\alpha$ 2. Точность значений 2 $\theta$ , как представлено в этой заявке, находится в диапазоне, составляющем +/-0,1-0,2°, как это обычно имеет место для традиционно регистрируемых спектров порошковой рентгеновской дифракции.

#### 25 Анализ гравиметрической сорбции паров (ГСП)

Исследования проводили на приборе с несколькими образцами SPS-100n (компания Projekt Messtechnik, Ульм, Германия), работающем в пошаговом режиме при температуре 25 °С. Образцу давали уравновеситься при 40 % ОВ перед началом предварительно заданной программы изменения влажности (применяли 40-0-95-0-95-40 % ОВ, с шагом  $\Delta$ ОВ 5 % и с максимальным временем уравнивания, составляющим 24 часа на шаг). При этом применяли примерно 20 - 30 мг каждого образца. Классификацию гигроскопичности проводили в соответствии с Европейской Фармакопеей 8.0,

например, слегка гигроскопичный: повышение массы составляет менее 2 % и равно или превышает 0,2 % масс/масс; гигроскопичный: повышение массы составляет менее 15 % и равно или превышает 2 % масс/масс. Учитывается изменение массы в пределах между 40 % относительной влажности и 80 % относительной влажности в первом исследовании адсорбции.

#### Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Данные ДСК получали на системе Mettler Toledo STARe System (модуль DSC822e, измерительная ячейка с керамическим датчиком, и программное обеспечение STAR версии 9.20), оборудованной 34-позиционным автоматическим пробоотборником. Прибор калибровали по энергии и температуре посредством применения сертифицированного индия. Обычно 1-5 мг каждого образца, в автоматически перфорированном алюминиевом тигле, нагревали со скоростью 10 °С мин<sup>-1</sup>, если не указано иное, от -20 °С до 280 °С. При этом над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 20 мл мин<sup>-1</sup>. Для точек плавления приведены пиковые температуры.

#### Термогравиметрический анализ (ТГА)

Данные ТГА получали на системе Mettler Toledo STARe System (модуль TGA851e и программное обеспечение STAR версии 9.20), оборудованной 34-позиционным автоматическим пробоотборником. Обычно, примерно 5 мг образца, в автоматически перфорированном алюминиевом тигле, нагревали со скоростью 10 °С мин<sup>-1</sup>, если не указано иное, от 30 °С до 250 °С. При этом над образцом поддерживали продувку азотом со скоростью 10 мл мин<sup>-1</sup>.

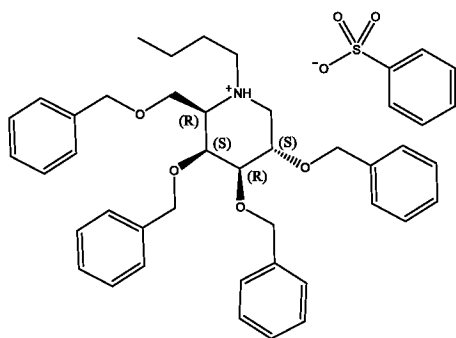
#### Распределение частиц по размерам (PSD)

Измерения PSD выполняли посредством лазерной дифракции, используя метод мокрого диспергирования. Данные получали на приборе Mastersizer 2000 (компания Malvern), оборудованном диспергатором Hydro 2000S, в диапазоне размеров от 0,020 мкм до 2000 000 мкм. Как правило, примерно 100 мг образца в примерно 20 мл Tegiloxan 3 (силиконовое масло, № CAS 9016-00-6) диспергируют в ультразвуковой ванне на протяжении примерно 30 с и затем добавляют в диспергатор, предварительно наполненный Tegiloxan 3, пока не будет достигнуто затемнение, составляющее примерно 10 % - примерно 30 %. По истечении времени циркуляции, составляющего 5 мин, выполняли измерение образца. Полученные в результате значения размеров частиц (D10, D50 и D90) представляют собой среднее значение 3-х измерений.

**Ссылочный Пример 1:**

СОЕДИНЕНИЕ может быть получено в виде от белого до белого с желтоватым оттенком порошка посредством применения способа, раскрытого в WO 2004/054975.

- 5           Способ, раскрытый в WO 2004/054975, может необязательно включать выделение соединения формулы (III), как описано в WO 2004/054975, в виде соли бензолсульфоновой кислоты. Например, (2R,3S,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-бутилпиперидин-1-ийбензолсульфонат следующей формулы



10

может быть получен следующим образом:

- (2R,3S,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-бутилпиперидин (20,0 г) растворяли в ТВМЕ (100 мл) и MeOH (6 мл), затем охлаждали до 0 °С. Получали раствор бензолсульфоновой кислоты (4,37 г) в ТВМЕ (40 мл). Половину этого раствора (20 мл) добавляли при температуре 0 °С на протяжении 30 мин. После выдерживания при 0 °С на протяжении 30 мин, оставшийся раствор бензолсульфоновой кислоты (20 мл) добавляли на протяжении 30 мин. Суспензию перемешивали при температуре 0 °С на протяжении следующих 30 мин, отфильтровывали и промывали холодным ТВМЕ (40 мл). Фильтровальную лепешку сушили до получения (2R,3S,4R,5S)-3,4,5-трис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-бутилпиперидин-1-ийбензолсульфоната (13,15 г, выход 52 %) в виде белых с желтоватым оттенком кристаллов (1Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6): 7,63-7,61 (m, 2H), 7,43-7,28 (m, 23H), 4,87-4,58 (m, 6H), 4,54-4,44 (m, 3H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 3H), 3,15-3,00 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,26-1,12 (m, 2H), 0,85-0,81 (m, 3H); МС (ESI): m/z = 580,4 [M + H]<sup>+</sup>; т.пл. 91,5 °С, как было определено посредством ДСК; и при этом диаграмма порошковой рентгеновской дифракции имела пики при следующих углах преломления 2θ: 6,01°(100 %), 11,1°(11 %),
- 20
- 25

12,0°(11 %), 12,6°(5 %), 13,4°(6 %), 13,9°(9 %), 16,3°(8 %), 16,9°(12 %), 17,8°(9 %), и 20,7°(66 %).

**Пример 1: Получение СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1**

Количества растворителей для кристаллизации рассчитывают на основе содержания установленного (например, посредством ЖХ-МС) содержания СОЕДИНЕНИЯ (масса в кг = М), в неочищенном растворе Ссылочного Примера 1, следующим образом:

- количество метанола (кг):  $S1 = M \times 0,72$
- количество воды (кг):  $S2 = M \times 0,24$
- количество ацетона, первая порция (кг):  $S3 = M \times 3,6$
- количество ацетона, вторая порция (кг):  $S4 = M \times 5,4$
- количество ацетона, промывание (кг):  $S5 = M \times 2$

К маслянистому остатку неочищенного СОЕДИНЕНИЯ, как описано в ВО 2004/054975 (стр. 9, строка 22), при комнатной температуре добавляют соответствующее количество метанола (= S1), соответствующее количество воды (= S2), соответствующее количество сухого ацетона (= S3), для того чтобы получить суспензию. Суспензию нагревают до появления конденсата (55 °С - 57 °С), для того чтобы растворить неочищенный продукт. При поддержании температуры при 55 °С, медленно добавляют (на протяжении 2 часов) соответствующее количество ацетона (= S4). Суспензию охлаждают до 40 °С на протяжении 60 мин, перемешивают при температуре 40 °С на протяжении 15 мин. Если кристаллы не образуются, добавляют затравку кристаллов, затем начинают охлаждение до 0 °С на протяжении 2 ч, и поддерживают перемешивание на протяжении 2 ч при 0 °С. Продукт собирают посредством 25 фильтрования, и фильтровальную лепешку промывают 3 раза соответствующим количеством ацетона (= S5) при 5 °С. Сушат в вакууме при температуре 40 °С на протяжении 20 ч.

**Пример 2: Получение СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1**

Количества растворителей для кристаллизации рассчитывали на основе содержания установленного (например, посредством ЖХ-МС) содержания СОЕДИНЕНИЯ (масса в кг = М), в неочищенном растворе Ссылочного Примера 1, следующим образом:

- количество изопропанола (кг):  $S1 = M \times 1,18$



- количество безводного ацетона (кг):  $S2 = M \times 4,95$
- количество безводного ацетона (кг):  $S3 = M \times 2,67$
- количество метанола (кг):  $S4 = M \times 2,24$
- количество метанола (кг):  $S5 = M \times 0,88$
- 5 • количество воды (кг):  $S6 = M \times 0,06$
- количество этилацетата (кг)  $S7 = M \times 2,13$
- количество этилацетата (кг)  $S8 = M \times 0,23$
- активированный уголь (кг)  $= M \times 0,13$

**Стадия 1:** Маслянистый остаток неочищенного СОЕДИНЕНИЯ, как  
 10 описано в WO 2004/054975 (стр. 9, строка 22), растворяют в изопропанолe (=S1)  
 и нагревают до 55 °С. Во время поддержания температуры в диапазоне 50 °С -  
 56 °С, на протяжении 30 мин добавляют безводный ацетон (=S2). Полученный  
 раствор охлаждают до 0°С с постоянной скоростью, составляющей 0,27 °С/мин,  
 и полученную суспензию перемешивают на протяжении 2 часов. Продукт  
 15 собирают с помощью фильтрования. Фильтровальную лепешку промывают  
 безводным ацетоном (=S3) при 0 °С, и затем сушат при пониженном давлении,  
 составляющем менее 40 мбар, при 30 °С на протяжении 18 ч.

**Стадия 2:** Продукт стадии 1 растворяют в метаноле (=S4) при температуре  
 45 °С и фильтруют через активированный уголь (Norit™ SX1). Полученный  
 20 раствор упаривают посредством вакуумной дистилляции при температуре 45 °С  
 или ниже, до тех пор, пока дистиллят не будет наблюдаться. Остаток после  
 перегонки растворяют в метаноле (=S5) и воде (=S6), и полученной раствор  
 нагревают до 56 °С. Поддерживая температуру, на протяжении 30 мин  
 добавляют этилацетат (=S7). Полученную суспензию охлаждают до 0 °С с  
 25 постоянной скоростью, составляющей 0,9 °С/мин, и перемешивают на  
 протяжении 2 часов при 0 °С. Белый кристаллический материал СОЕДИНЕНИЯ  
 собирают посредством фильтрования, промывают дважды этилацетатом (=S8)  
 при 0 °С и сушат при пониженном давлении, составляющем менее 40 мбар, при  
 30 °С

### 30 **Ссылочный Пример 3: Получение СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1**

Количества растворителей для кристаллизации рассчитывают на основе  
 содержания установленного (например, посредством ЖХ-МС) содержания

СОЕДИНЕНИЯ (масса в кг = М), в неочищенном растворе Ссылочного

Примера 1, следующим образом:

• количество безводного ацетона (кг):  $S1 = M \times 3,14$

• вода (кг):  $S2 = M \times 0,05$

5 • количество безводного ацетона (кг):  $S3 = M \times 3,14$

• количество безводного ацетона (кг):  $S4 = M \times 3,14$

• метанол (кг):  $S5 = M \times 0,54$

• вода (кг):  $S6 = M \times 0,13$

• активированный уголь (кг):  $S7 = M \times 0,05$

10 • безводный ацетон (кг):  $S8 = M \times 1,28$

• безводный ацетон (кг):  $S9 = M \times 0,85$

• безводный ацетон (кг):  $S10 = M \times 2,96$

• безводный ацетон (кг):  $S11 = M \times 0,85$

**Стадия 1:** К маслянистому остатку неочищенного СОЕДИНЕНИЯ, как  
 15 описано в WO 2004/054975 (стр. 9, строка 22), при комнатной температуре  
 добавляют соответствующее количество безводного ацетона (=S1), для того  
 чтобы получить суспензию. Суспензию нагревают до появления конденсата  
 (57 °C), для того чтобы растворить неочищенный продукт, и осторожно  
 добавляют воду (=S2), до тех пор, пока не получают прозрачный раствор.  
 20 Добавляют дополнительный безводный ацетон (=S3) и охлаждают до 40 °C на  
 протяжении 60 мин, и далее перемешивают при температуре 40 °C на  
 протяжении 15 мин. Если кристаллы не образуются, добавляют затравку  
 кристаллов, затем начинают охлаждение до 0 °C на протяжении 2 ч, в условиях  
 перемешивания, на протяжении дополнительных 2 ч при 0 °C. Продукт собирают  
 25 с помощью фильтрования, и фильтровальную лепешку промывают безводным  
 ацетоном (=S4).

**Стадия 2:** Продукт стадии 1 растворяют в метаноле (=S5) и воде (=S6),  
 нагревают до 60 °C, для того чтобы получить раствор. Необязательно этот  
 раствор обрабатывают активированным углем (=S7) на протяжении 30 минут, и  
 30 фильтруют. К теплому раствору на протяжении 30 мин добавляют безводный  
 ацетон (=S8). Поддерживают нагревание с обратным холодильником на  
 протяжении  $\geq 30$  мин. (прим. 57 °C). К этой смеси добавляют ацетон (=S9), а  
 затем затравку кристаллов (только в том случае, когда образование кристаллов

не наблюдается). Затем перемешивают и на протяжении  $\geq 2$  ч добавляют безводный ацетон (=S10). Суспензию охлаждают до  $-5$  °С на протяжении 4 ч, затем взбалтывают на протяжении 2 ч при  $-5$  °С. Продукт собирают с помощью 5 фильтрования, и фильтровальную лепешку дважды промывают безводным ацетоном (=S11) при  $-5$  °С. Сушат в условиях вакуума до получения постоянной массы.

**Таблица 2: Данные определения характеристик СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1**

Метод	Сводные данные	Примечания
ПРД	Кристаллическое	смотри Фиг. 1
1Н-ЯМР	Однородное	-
ДСК	Эндотермическое плавление с пиком при температуре 130 °С	-
ТГА	Потеря массы < 0,1 % в диапазоне от 31,5 до 140 °С	-
Гигроскопичность	Не гигроскопичное	-

10 **Данные относительно размера частиц СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1**

Установление размера частиц СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1, которое получали в Примерах 1, 2 и Ссылочном Примере 3, выполняли 15 посредством использования метода, описанного в этой заявке. Каждое значение в Таблице 3 представляет собой среднее значение, полученное по меньшей мере из пяти отдельных партий кристаллизации, каждая из которых измеряется в трех повторах.

**Таблица 3**

	D10 [мкм]	D50 [мкм]	D90 [мкм]
Пример 1	11	79	169
Пример 2	7	57	138
Ссылочный Пример 3	7	22	42

20 **Пример 4: Изготовление капсул, содержащих СОЕДИНЕНИЕ в кристаллической форме 1**

СОЕДИНЕНИЕ в соответствии с настоящим изобретением и безводную лактозу смешивают, просеивают на ударно-отражательной дробилке (например, с гладким ситом в 1 мм), и смешивают, используя диффузионный смеситель 25 (например, 100 оборотов). На отдельной стадии просеивают (например, с

5 гладким ситом в 1 мм) тальк, и добавляют в смесь. Полученную смесь смешивают еще раз (например, 100 оборотов). Готовую смесь переносят в капсулонаполнительную машину, в частности в машину типа дозатора, и наполняют твердые желатиновые капсулы. Таблица 4 обобщает типичные количества производственного процесса.

**Таблица 4**

Материал	Дополнительная информация	Количество (партия 80 кг)	Стандартная доза
СОЕДИНЕНИЕ в соответствии с настоящим изобретением	Активный ингредиент	45,45 кг	250 мг
Безводная лактоза	Разбавитель	30,55 кг	168 мг
Тальк	Скользящее вещество	4,00 кг	22 мг
Твердые желатиновые капсулы	Размер 0	180 000 капсул	1 капсула

10 Фармацевтические препараты, содержащие кристаллическое СОЕДИНЕНИЕ в соответствии с настоящим изобретением, такие как порошковые смеси (в частности, капсулы, содержащие такие порошковые смеси) могут быть изготовлены различными способами. Однако, определенные физические/химические свойства СОЕДИНЕНИЯ в соответствии с настоящим изобретением и/или определенные физические/химические свойства готовой смеси и/или определенные физические/химические свойства капсулы могут  
15 приводить к получению полезных свойств, таких, которые определены выше. Например, плотность (насыпная плотность после уплотнения и/или насыпная плотность до уплотнения) фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением может быть особенно преимущественной, в частности, для изготовления капсул.

20 **Чистота СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1**

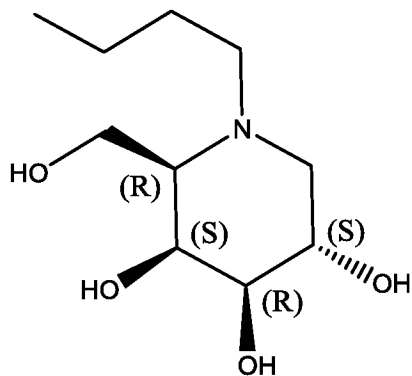
Определение чистоты СОЕДИНЕНИЯ в кристаллической форме 1, которое получали в Примерах 1 и 2, выполняли посредством использования метода ВЭЖХ, описанного в этой заявке. Каждое значение в Таблице 5 представляет среднее значение, полученное по меньшей мере из пяти отдельных партий  
25 кристаллизации.

**Таблица 5**

	Общее содержание примесей [%]	Основная примесь - (2R,3S,4R,5R)-1-бутил-2-(гидроксиметил)-пиперидин-3,4,5-триол [%]
Пример 1	0,52	0,43
Пример 2	0,33	0,18

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения [(2R,3S,4R,5S)-1-бутил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4,5-триол:



5

характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления  $2\theta$ :  $5,6^\circ$ ,  $17,7^\circ$ , и  $21,5^\circ$ ; причем указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения  $\text{Cu K}\alpha 1$  и  $\text{K}\alpha 2$ , без удаления  $\text{K}\alpha 2$ ; и точность значений  $2\theta$  находится в диапазоне, составляющем  $2\theta \pm 0,2^\circ$ .

10

2. Кристаллическая форма соединения по пункту 1, характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления  $2\theta$ :  $5,6^\circ$ ,  $12,4^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $17,7^\circ$ , и  $21,5^\circ$ ; причем указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения  $\text{Cu K}\alpha 1$  и  $\text{K}\alpha 2$ , без удаления  $\text{K}\alpha 2$ ; и точность значений  $2\theta$  находится в диапазоне, составляющем  $2\theta \pm 0,2^\circ$ .

20

3. Кристаллическая форма соединения по пункту 1, характеризующаяся присутствием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах преломления  $2\theta$ :  $5,6^\circ$ ,  $12,4^\circ$ ,  $13,4^\circ$ ,  $14,8^\circ$ ,  $16,8^\circ$ ,  $17,7^\circ$ ,  $19,4^\circ$ ,  $21,5^\circ$ ,  $22,1^\circ$ , и  $24,2^\circ$ ; причем указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного излучения  $\text{Cu K}\alpha 1$  и  $\text{K}\alpha 2$ , без удаления  $\text{K}\alpha 2$ ; и точность значений  $2\theta$  находится в диапазоне, составляющем  $2\theta \pm 0,2^\circ$ .

25

4. Кристаллическая форма соединения по пункту 1, которая по сути показывает спектр порошковой рентгеновской дифракции, как изображено на Фигуре 1.

5

5. Кристаллическая форма соединения по любому из пунктов 1 - 4, причем указанная кристаллическая форма показывает эндотермическое плавление с пиком примерно при температуре 130 °С, как определяют дифференциальной сканирующей калориметрией.

10

6. Кристаллическая форма соединения по любому из пунктов 1 - 5, причем указанная кристаллическая форма по сути состоит из частиц, имеющих распределение частиц по размерам, где D50 равен или превышает 50 мкм.

15

7. Кристаллическая форма соединения по любому из пунктов 1 - 5, причем указанная кристаллическая форма по сути состоит из частиц, имеющих распределение частиц по размерам, где

- D50 составляет от примерно 50 мкм до примерно 150 мкм; и
- D90 составляет от примерно 100 мкм до примерно 400 мкм.

20

8. Способ получения кристаллической формы соединения по любому из пунктов 1 - 7, причем указанный способ включает:

I) Стадию 1, которая включает:

25 I. Получение раствора СОЕДИНЕНИЯ в изопропанол, при этом предпочтительно применяют примерно 100 мас. % - 140 мас. % изопропанола, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ;

II. Подогревание раствора примерно до 45 °С - 60 °С;

30 XII. Добавление безводного ацетона, причем добавляют примерно 450 мас. % - 550 мас. %, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ, и при этом указанный ацетон добавляют на протяжении примерно 30 мин;

III. Охлаждение полученного раствора примерно до -5 °С - +5 °С с постоянной скоростью;

IV. Взбалтывание примерно при температуре 0 °С на протяжении 1 - 3 часов;

V. Выделение продукта посредством разделения твердого вещества и жидкости;

VI. Промывание твердого вещества безводным ацетоном, причем применяют примерно 250 мас. % - 300 мас. % ацетона, из расчета массы

5 СОЕДИНЕНИЯ; и

VII. Сушку; и

II) Стадию 2, которая включает:

I. Растворение продукта первой стадии кристаллизации примерно при температуре 45 °C в примерно 200 мас. % - 250 мас. % метанола, из расчета  
10 массы СОЕДИНЕНИЯ;

II. Фильтрование через активированный уголь;

III. Промывание активированного угля примерно 90 мас. % метанола, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ;

IV. Упаривание раствора в условиях вакуума;

15 V. Растворение остатка после перегонки предыдущей стадии в примерно 60 мас. % - 65 мас. % метанола и примерно 4 мас. % - 8 мас. % воды, из расчета массы СОЕДИНЕНИЯ;

VI. Подогревание раствора примерно до 55 °C - 58 °C.

20 VII. Добавление примерно 200 мас. % - 220 мас. % этилацетата на протяжении примерно 25 мин - 45 мин, во время поддержания температуры в пределах между примерно 55 °C - 58 °C;

VIII. Охлаждение полученной суспензии примерно до -5 - +5 °C с постоянной скоростью.

25 IX. Взбалтывание примерно при температуре 0 °C на протяжении 1,5 - 3 часов;

X. Выделение продукта посредством разделения твердого вещества и жидкости;

XI. Промывание твердого вещества этилацетатом дважды; причем, в частности, применяют примерно 35 мас. % - 55 мас. % этилацетата, из расчета  
30 массы СОЕДИНЕНИЯ; и

XII. Сушку.



9. Фармацевтическая композиция, содержащая:

• от примерно 55 мас. % до примерно 75 мас. % кристаллической формы соединения по любому из пунктов 1 - 7; и

5 • от примерно 25 мас. % до примерно 45 мас. % одного или большего количества разбавителей, выбранных из группы, состоящей из безводной лактозы, силифицированной микрокристаллической целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, вторичного кислого фосфата кальция и изомальта.

10 10. Фармацевтическая композиция по пункту 9, содержащая:

• от примерно 55 мас. % до примерно 75 мас. % кристаллической формы соединения по любому из пунктов 1 - 7;

• от примерно 24 мас. % до примерно 44 мас. % безводной лактозы; и

15 • от 0 мас. % до примерно 6 мас. % компонента, выбранного из группы, состоящей из талька, стеарата магния, стеарилфумарата натрия, диоксида кремния, или их комбинации.

11. Капсула, содержащая фармацевтическую композицию по пункту 9 или 10.

20 12. Кристаллическая форма соединения по любому из пунктов 1 - 7, или фармацевтическая композиция по пункту 9 или 10, или капсула по пункту 11, предназначенная для применения в качестве лекарственного средства.

25 13. Кристаллическая форма соединения по любому из пунктов 1 - 7, или фармацевтическая композиция по пункту 9 или 10, или капсула по пункту 11, предназначенная для применения во время предупреждения/профилактики или  
30 лечения болезни Ниманна-Пика типа С; болезни Гоше типов 1, 2 и 3; GM2-ганглиозидоза, включая болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандхоффа, и AB вариант GM2 ганглиозидоза; GM1 ганглиозидоза; болезни Фабри; болезни Шиндлера; синдрома Смита-Лемли-Опитца; танжерской болезни; муколипидоза IV; мукополисахаридозов; GbA1-синуклеопатий и их синдромов; болезни Гантингтона; поликистозной болезни почек; болезни Дарье; синдрома Гийена-

Барре; воспалительных компонентов злокачественных новообразований человека; инфекционных заболеваний, включая инфекцию мочевыводящих путей; нейрональных расстройств и нейродегенеративных процессов, включая болезнь Альцгеймера, эпилепсию, болезнь Паркинсона и их синдромы, инсульт, повреждение спинного мозга, заболевание мотонейрона (ALS), множественный склероз, и деменцию с тельцами Леви; воспалительных заболеваний и других расстройств, связанных с накоплением и активацией макрофагов, включая ревматоидный артрит, болезнь Крона, астму и сепсис; болезни Краббе; или кистозного фиброза.

10

14. Кристаллическая форма соединения по любому из пунктов 1 - 7, или фармацевтическая композиция по пункту 9 или 10, или капсула по пункту 11, предназначенная для применения во время предупреждения/профилактики или лечения болезни Фабри.

15

15. Кристаллическая форма соединения по любому из пунктов 1 - 7, или фармацевтическая композиция по пункту 9 или 10, или капсула по пункту 11, предназначенная для применения в качестве ингибитора биосинтеза гликолипидов в субстрат-редуцирующем методе для уменьшения количества гликолипидов у пациента, страдающего болезнью накопления гликолипидов или связанным с ней расстройством.

20

16. Применение кристаллической формы соединения по любому из пунктов 1 - 7, или фармацевтической композиции по пункту 9 или 10, или капсулы по пункту 11, для изготовления лекарственного средства для предупреждения/профилактики или лечения болезни Фабри.

25

17. Способ лечения или профилактики болезни Фабри, включающий введение пациенту эффективного количества кристаллической формы соединения по любому из пунктов 1 - 7, или фармацевтической композиции по пункту 9 или 10, или капсулы по пункту 11.

30

Фигура 1

