

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090500** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2020.11.03**

(51) Int. Cl. *A61K 31/4245* (2006.01)  
*C07D 271/06* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2018.09.27**

---

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ**

---

(31) PCT/CN2017/104485

(32) 2017.09.29

(33) CN

(86) PCT/US2018/053052

(87) WO 2019/067678 2019.04.04

(71) Заявитель:

**КБЮРИС ИНК. (US)**

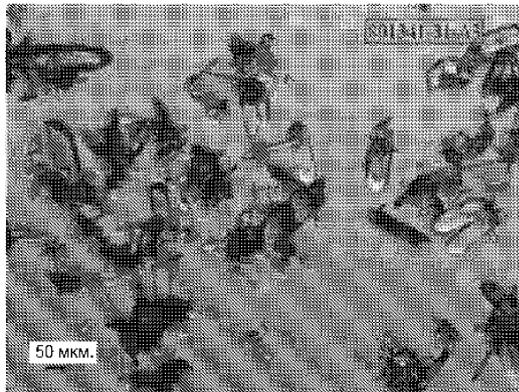
(72) Изобретатель:

**Юй Шу (CN)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам соединения 3-замещенного 1,2,4-оксадиазола, включая безводную кристаллическую форму, способам получения указанных соединений и связанных фармацевтических препаратов указанных соединений. Настоящее изобретение также относится к препаратам, подходящим для фармацевтических, ветеринарных и сельскохозяйственных применений.



**A1**

**202090500**

**202090500**

**A1**

## КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

### РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно международной заявке № PCT/CN2017/104485, поданной 29 сентября 2017 г. Содержание указанной заявки полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

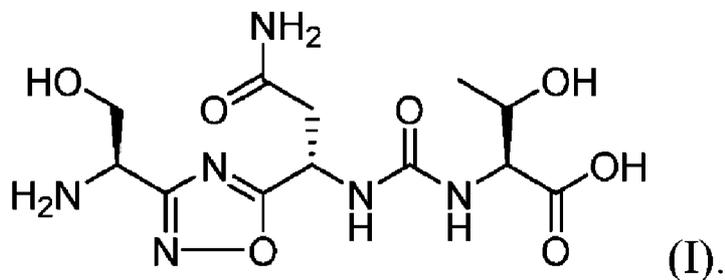
Иммунная система млекопитающих регулирует активацию и инактивацию лимфоцитов посредством различных механизмов во время и после иммунного ответа. В число указанных механизмов входят механизмы специфической модуляции иммунного ответа в случае и по мере необходимости.

Соединения 3-замещенного 1,2,4-оксадиазола действуют как иммуномодуляторы. Так, соединения 3-замещенного 1,2,4-оксадиазола можно применять для лечения рака, иммунных нарушений, иммунодефицитных нарушений, воспалительных нарушений, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.

С учетом терапевтической пользы, ассоциированной с соединениями 3-замещенного 1,2,4-оксадиазола, существует нужда в усовершенствованных композициях указанных соединений. Кроме того, существует нужда в усовершенствованных способах получения и приготовления составов соединений 3-замещенного 1,2,4-оксадиазола.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один из аспектов настоящего изобретения относится к безводному кристаллическому соединению, имеющему структуру формулы (I),



Другой аспект настоящего изобретения относится к способам получения безводных кристаллических соединений формулы (I).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен фармацевтический препарат, подходящий для применения на пациентах людях, содержащий безводное кристаллическое соединение формулы (I), и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтический препарат можно применять для лечения или предотвращения состояния или заболевания согласно настоящему описанию.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На **Фигуре 1** показаны рентгенограммы pРСА безводного соединения формулы (I) Форма А.

На **Фигуре 2** показаны рентгенограммы pРСА безводного соединения формулы (I) Форма А в других условиях кристаллизации.

На **Фигуре 3А** показаны кристаллы из влажного остатка на фильтре с 5 % затравочных кристаллов

и добавлением EtOH в течение 8 ч, изображение получено при помощи микроскопии в поляризованном свете.

На **Фигуре 3В** показаны кристаллы из сухого остатка на фильтре с 5 % затравочных кристаллов и добавлением EtOH в течение 8 ч, изображение получено при помощи микроскопии в поляризованном свете.

На **Фигуре 4А** показаны кристаллы из влажного остатка на фильтре с 5 % затравочных кристаллов и добавлением EtOH в течение 4 ч, изображение получено при помощи микроскопии в поляризованном свете.

На **Фигуре 4В** показаны кристаллы из сухого остатка на фильтре с 5 % затравочных кристаллов и добавлением EtOH в течение 4 ч, изображение получено при помощи микроскопии в поляризованном свете.

На **Фигуре 5А** показаны кристаллы из влажного остатка на фильтре с 1 % затравочных кристаллов и добавлением EtOH в течение 4 ч, изображение получено при помощи микроскопии в поляризованном свете.

На **Фигуре 5В** показаны кристаллы из сухого остатка на фильтре с 1 % затравочных кристаллов и добавлением EtOH в течение 4 ч, изображение получено при помощи микроскопии в поляризованном свете.

На **Фигуре 6А** показаны кристаллы из влажного остатка на фильтре с 5 % затравочных кристаллов и добавлением EtOH/H<sub>2</sub>O в течение 4 ч, изображение получено при помощи микроскопии в поляризованном свете.

На **Фигуре 6В** показаны кристаллы из сухого остатка на фильтре с 5 % затравочных кристаллов и добавлением EtOH/H<sub>2</sub>O в течение 4 ч, изображение получено при помощи микроскопии в поляризованном свете.

На **Фигуре 7** показаны результаты термогравиметрического анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии безводного соединения Форма А.

На **Фигуре 8** показано сравнение рентгенограмм пРСА безводного соединения формулы (I) Форма А исходного, при 25 °С, 60 % относительной влажности (RH); 40 °С, 75 % RH; и 60 °С через три месяца, по сравнению с образцом сравнения Форма А в твердой форме.

На **Фигуре 9** показано сравнение рентгенограмм пРСА безводного соединения формулы (I) Форма А в воде при 20 °С, в воде при 30 °С; и Формы А после испытания на растворимость.

На **Фигуре 10** показана изотерма динамической сорбции паров безводного соединения формулы (I) Форма А.

На **Фигуре 11** показано сравнение рентгенограмм пРСА безводного соединения формулы (I) Форма А до и после динамической сорбции паров.

На **Фигуре 12А** показан асимметричный элемент монокристалла безводного соединения формулы (I) Форма А.

На **Фигуре 12В** показан предполагаемый перенос протона от цвиттер-иона в кристалле безводного соединения формулы (I) Форма А.

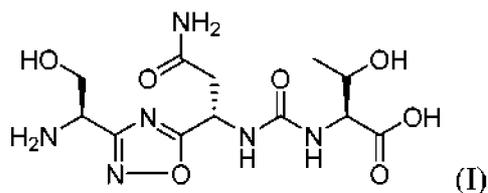
На **Фигуре 12С** показана молекулярная формула безводного соединения формулы (I) Форма А в монокристалле.

На **Фигуре 13** показано сравнение рентгенограмм пРСА безводного соединения формулы (I) Форма А, полученной для образца и рассчитанной на основании структуры монокристалла.

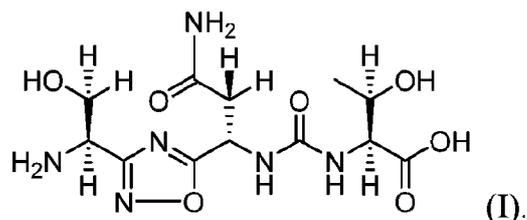
## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено безводное

кристаллическое соединение, имеющее структуру формулы (I),



В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено безводное кристаллическое соединение, имеющее структуру формулы (I), показывающую все атомы,



В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение формулы (I) не является сольватированным (например, кристаллическая решетка не содержит молекул растворителя). В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение формулы (I) является безводным или по существу безводным.

Любое кристаллическое соединение согласно настоящему описанию можно применять для изготовления лекарственного средства для лечения любых заболеваний или состояний согласно настоящему описанию.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению способны организовываться в более чем одну кристаллическую форму. Такие различные формы в настоящем описании называют «полиморфами».

В некоторых вариантах реализации полиморф кристаллического соединения характеризуется при помощи порошкового рентгеноструктурного анализа (РСА). Обозначение  $\theta$  показывает угол дифракции, измеряемый в градусах. В некоторых вариантах реализации дифрактометр, применяемый для РСА, измеряет угол дифракции, составляющий удвоенный угол дифракции  $\theta$ . Так, в некоторых вариантах реализации, описанные дифракционные спектры относятся к интенсивности рентгеновских лучей, измеренной под углом  $2\theta$ .

В некоторых вариантах реализации безводное кристаллическое соединение формулы (I) имеет значения  $2\theta$   $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$ ,  $27,5 \pm 0,2$  и  $32,0 \pm 0,2$ . В других вариантах реализации безводное кристаллическое соединение имеет значения  $2\theta$   $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $26,1 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$ ,  $27,5 \pm 0,2$ ,  $30,6 \pm 0,2$  и  $32,0 \pm 0,2$ . В других вариантах реализации безводное кристаллическое соединение имеет значения  $2\theta$   $15,8 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $25,5 \pm 0,2$ ,  $26,1 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$ ,  $27,5 \pm 0,2$ ,  $30,6 \pm 0,2$  и  $32,0 \pm 0,2$ . В других вариантах реализации безводное кристаллическое соединение имеет значения  $2\theta$   $15,8 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $24,2 \pm 0,2$ ,  $25,5 \pm 0,2$ ,  $26,1 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$ ,  $27,5 \pm 0,2$ ,  $30,4 \pm 0,2$ ,  $30,6 \pm 0,2$  и  $32,0 \pm 0,2$ . В некоторых вариантах реализации безводное кристаллическое соединение имеет

значения  $2\theta$ , выбранные из следующих значений сигналов, перечисленных в Таблице 1,  $\pm 0,2$ .

Таблица 1. Примеры сигналов Формы А

Положение [ $^{\circ}2\theta$ ]	Высота [имп]	ПППВ [ $^{\circ}2\theta$ ]	Межатомное расстояние [А]	Отн. инт. [%]
10,151280	108,265500	0,153504	8,71403	3,15
15,169030	233,352500	0,102336	5,84094	6,78
15,811010	766,866000	0,153504	5,60519	22,29
16,494550	716,396400	0,153504	5,37442	20,82
17,600160	210,694600	0,102336	5,03923	6,12
18,132870	339,663200	0,127920	4,89237	9,87
18,820550	3441,060000	0,153504	4,71513	100,00
20,494370	1153,954000	0,153504	4,33366	33,53
21,789780	459,031400	0,127920	4,07886	13,34
22,335970	447,623700	0,153504	3,98034	13,01
22,935230	293,402500	0,153504	3,87768	8,53
24,235630	427,814300	0,153504	3,67248	12,43
25,446040	679,351300	0,153504	3,50047	19,74
26,095330	820,166200	0,127920	3,41483	23,83
26,444450	1109,730000	0,153504	3,37053	32,25
27,454720	1759,547000	0,153504	3,24876	51,13
28,071180	323,452300	0,179088	3,17880	9,40
28,750540	189,132400	0,179088	3,10521	5,50
29,347520	184,759400	0,204672	3,04339	5,37
30,431090	460,327500	0,127920	2,93745	13,38
30,644910	576,765100	0,127920	2,91744	16,76
31,956340	1212,746000	0,179088	2,80065	35,24
33,361460	285,081400	0,102336	2,68583	8,28
33,604180	270,969400	0,179088	2,66699	7,87
34,606870	310,585900	0,153504	2,59198	9,03
35,841170	145,972200	0,358176	2,50550	4,24
36,746890	117,362000	0,255840	2,44579	3,41
37,315610	48,631210	0,204672	2,40982	1,41

38,218310	211,915300	0,255840	2,35495	6,16
38,584910	122,935200	0,153504	2,33341	3,57
39,160630	71,010390	0,153504	2,30043	2,06

В некоторых вариантах реализации безводное кристаллическое соединение формулы (I) имеет спектрограмму РСА, по существу, показанную на Фиг. 1 как Форма А.

В некоторых вариантах реализации безводное кристаллическое соединение формулы (I) демонстрирует, по данным дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), плавление/разложение при температуре в диапазоне от примерно 197 °С до примерно 210 °С, от примерно 201 °С до примерно 206 °С, и от примерно 202 °С до примерно 205 °С. В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение формулы (I) не является сольватированным (например, кристаллическая решетка не содержит молекул растворителя).

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей безводное кристаллическое соединение формулы (I) и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция выбрана из таблеток, капсул и суспензий.

Термин «по существу чистый» в настоящем описании относится к безводному кристаллическому полиморфу, более чем на 90 % чистому, что означает, что он содержит менее 10 % любых других соединений, включая соответствующее аморфное соединение или альтернативный полиморф кристаллической соли. Предпочтительно, безводный кристаллический полиморф является более чем на 95 % чистым, или даже более чем на 98 % чистым.

#### Способы получения безводных кристаллических форм соединения формулы (I)

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу получения безводного кристаллического соединения, имеющего структуру формулы (I), включающему:

- a) обеспечение смеси, содержащей соединение формулы (I) и растворитель; и
- b) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, содержащей соединение формулы (I).

В некоторых вариантах реализации смесь, содержащая соединение формулы (I) и растворитель, представляет собой реакционную смесь.

В некоторых вариантах реализации смесь, содержащая соединение формулы (I), представляет собой раствор. В некоторых вариантах реализации раствор содержит соединение формулы (I), растворенное в растворителе. В некоторых вариантах реализации раствор содержит неочищенный твердый материал, содержащий соединение формулы (I), растворенный в растворителе. В некоторых вариантах реализации раствор содержит реакционную смесь.

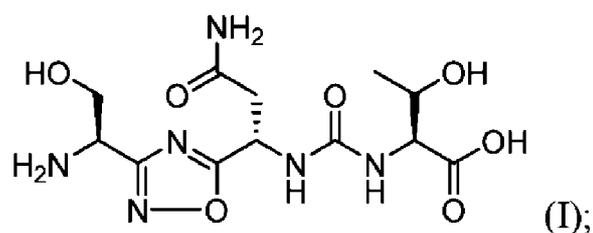
В некоторых вариантах реализации смесь представляет собой взвесь или суспензию. В некоторых

вариантах реализации взвесь или суспензия содержит неочищенный твердый материал, содержащий соединение формулы (I).

В некоторых вариантах реализации растворов, взвесей и суспензий согласно настоящему описанию, неочищенный твердый материал, содержащий соединение формулы (I), является менее чем на 70 % чистым, менее чем на 75 % чистым, менее чем на 80 % чистым, менее чем на 85 % чистым или менее чем на 90 % чистым по отношению к соединению формулы (I). В некоторых вариантах реализации неочищенный твердый материал, содержащий соединение формулы (I), является менее чем на 90 % чистым по отношению к соединению формулы (I). В некоторых вариантах реализации неочищенный твердый материал содержит от примерно 70 % до примерно 90 % соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации чистота неочищенного твердого материала составляет от примерно 70 % до примерно 90 % по отношению к соединению формулы (I).

В некоторых вариантах реализации после кристаллизации соединение формулы (I) является по существу чистым. В некоторых вариантах реализации безводная кристаллическая форма соединения формулы (I) является более чем на 90 % чистой. В некоторых вариантах реализации чистота безводной кристаллической формы соединения формулы (I) выбрана из более 90 %, более 91 %, более 92 %, более 93 %, более 94 %, более 95 %, более 96 %, более 97 %, более 98 % и более 99 %. В некоторых вариантах реализации чистота безводной кристаллической формы соединения формулы (I) составляет более 95 %. В некоторых вариантах реализации чистота безводной кристаллической формы соединения формулы (I) составляет более 98 %. В некоторых вариантах реализации чистота безводной кристаллической формы соединения формулы (I) выбрана из примерно 90 %, примерно 91 %, примерно 92 %, примерно 93 %, примерно 94 %, примерно 95 %, примерно 96 %, примерно 97 %, примерно 98 % и примерно 99 %.

В некоторых вариантах реализации кристаллическое соединение, полученное при помощи способов согласно настоящему изобретению, является безводным. В некоторых вариантах реализации предложен способ получения безводного кристаллического соединения, имеющего структуру формулы (I):



включающий:

- обеспечение смеси, содержащей соединение формулы (I) и растворитель; и
- кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, содержащей соединение формулы (I).

В некоторых вариантах реализации пары растворителя медленно диффундируют в твердый образец.

В некоторых вариантах реализации смесь, содержащая соединение формулы (I), представляет собой раствор, и стадия кристаллизации соединения из смеси включает доведение раствора до состояния перенасыщенности, чтобы вызвать осаждение соединения формулы (I) из раствора.

В некоторых вариантах реализации доведение смеси, содержащей соединение формулы (I), до

состояния перенасыщенности включает медленное добавление антирастворителя, такого как гептан, гексан, этанол или другая полярная или неполярная жидкость, смешивающаяся с водным раствором, обеспечение возможности охлаждения раствора (с добавлением или без добавления затравочных кристаллов в раствор), уменьшение объема раствора или любую комбинацию указанных вариантов. В некоторых вариантах реализации антирастворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах реализации доведение смеси, содержащей соединение формулы (I), до состояния перенасыщенности включает введение антирастворителя, охлаждение раствора до комнатной температуры или ниже, и уменьшение объема раствора, например, путем испарения растворителя из раствора. В некоторых вариантах реализации обеспечение возможности охлаждения раствора может быть пассивной (например, дать раствору постоять при комнатной температуре) или активной (например, охлаждение раствора на ледяной бане или в холодильнике).

В некоторых вариантах реализации доведение смеси, содержащей соединение формулы (I), до состояния перенасыщенности включает введение антирастворителя, поддержание температуры раствора на уровне комнатной температуры или выше и уменьшение объема раствора, например, путем испарения растворителя из раствора. В некоторых вариантах реализации стадия доведения раствора до состояния перенасыщенности включает поддержание температуры раствора на уровне комнатной температуры или выше. В некоторых вариантах реализации стадия доведения раствора до состояния перенасыщенности включает поддержание температуры раствора выше примерно 20 °С. В некоторых вариантах реализации стадия доведения раствора до состояния перенасыщенности включает поддержание температуры раствора выше примерно 20 °С, примерно 25 °С, примерно 30 °С, примерно 35 °С, примерно 40 °С, примерно 45 °С, примерно 50 °С, примерно 55 °С, примерно 60 °С, примерно 65 °С или примерно 70 °С.

В некоторых вариантах реализации способ получения дополнительно включает выделение кристаллов, например, путем фильтрования кристаллов, путем декантации жидкости с кристаллов или при помощи любой другой подходящей методики отделения. В некоторых вариантах реализации способ получения дополнительно включает промывку кристаллов.

В некоторых вариантах реализации способ получения дополнительно включает кристаллизацию. Способ может также включать высушивание кристаллов, например, при пониженном давлении. В некоторых вариантах реализации индуцирование осаждения или кристаллизации включает вторичное зародышеобразование, причем зародышеобразование происходит в присутствии затравочных кристаллов или при воздействии на среду (взаимодействие со стенками кристаллизатора, импеллерами мешалок, ультразвуковое воздействие, и т.д.).

В других вариантах реализации растворитель представляет собой ацетонитрил, диэтиловый эфир, N,N-диметилацетамид (ДМАА), диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), дихлорметан, этанол, этилацетат, гептан, гексан, изопропилацетат, метанол, метилэтилкетон, N-метил-2-пирролидон (НМП), тетрагидрофуран, толуол, 2-пропанол (изопропанол), 1-бутанол, воду или любую комбинацию указанных растворителей. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой тетрагидрофуран.

В некоторых вариантах реализации антирастворитель выбран из тетрагидрофурана, метанола, изопропанола, диэтилового эфира, этанола, 1,4-диоксана, ацетонитрила и ацетона. В некоторых вариантах реализации к водному раствору, содержащему соединение формулы (I), медленно добавляют антирастворитель.

В некоторых вариантах реализации антирастворитель выбран из тетрагидрофурана, метанола,

изопропанола, 1,4-диоксана, ацетонитрила и ацетона. В некоторых вариантах реализации антирастворитель медленно диффундирует в водный раствор, содержащий соединение формулы (I).

В некоторых вариантах реализации взвесь, содержащую соединение формулы (I), и растворитель смешивали перед выделением твердых веществ. В некоторых вариантах реализации выделение твердых веществ осуществляют путем фильтрования или центрифугирования.

В некоторых вариантах реализации температуру взвеси поддерживают на уровне комнатной температуры или выше. В некоторых вариантах реализации температуру взвеси поддерживают выше 20 °С. В некоторых вариантах реализации температуру взвеси поддерживают примерно 20 °С, примерно 25 °С, примерно 30 °С, примерно 35 °С, примерно 40 °С, примерно 45 °С, примерно 50 °С, примерно 55 °С, примерно 60 °С, примерно 65 °С или примерно 70 °С

В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую воду. В некоторых предпочтительных вариантах реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую воду и этанол, изопропанол, метанол или тетрагидрофуран. В некоторых предпочтительных вариантах реализации, например, для получения Формы А, растворитель представляет собой смесь, содержащую воду и изопропанол или воду и этанол.

В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую EtOH:H<sub>2</sub>O в объемном соотношении, выбранном из 19:2, 5:1, 2:1, 1:1 и 1:9. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь, содержащую этанол и воду, к которой добавляют дополнительный этанол или смесь этанола и воды. В некоторых вариантах реализации смесь содержит соединение формулы (I) и растворитель 2:1 EtOH:H<sub>2</sub>O (об./об.), тогда как для кристаллизации добавляют смесь 19:2 EtOH:H<sub>2</sub>O.

В некоторых вариантах реализации предложен способ получения безводного кристаллического соединения, имеющего структуру формулы (I), включающий:

- a) обеспечение смеси, содержащей соединение формулы (I) и растворитель;
- b) добавление к смеси антирастворителя; и
- c) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, содержащей соединение формулы (I).

В некоторых вариантах реализации указанный способ дополнительно включает введение затравочных кристаллов.

В некоторых вариантах реализации кристаллизации способствуют при помощи затравки или затравливания, то есть введения в смесь затравочных кристаллов. В некоторых вариантах реализации затравочные кристаллы вводят в массовом процентном отношении к общей смеси, выбранном из примерно 1 % масс., примерно 2 % масс., примерно 3 % масс., примерно 4 % масс., примерно 5 % масс., примерно 6 % масс., примерно 7 % масс., примерно 8 % масс., примерно 9 % масс. и примерно 10 % масс. В некоторых вариантах реализации затравочные кристаллы вводят в массовом процентном отношении к общей смеси, выбранном из примерно 1 % масс., примерно 2 % масс., примерно 3 % масс., примерно 4 % масс., примерно 5 % масс. и примерно 6 % масс. В некоторых вариантах реализации затравочные кристаллы вводят в массовом процентном отношении к общей смеси, выбранном из 3 % масс., 4 % масс. и 5 % масс.

В некоторых вариантах реализации затравочные кристаллы представляют собой затравочные кристаллы соединения формулы (I) Форма А.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает введение дополнительного антирастворителя.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ получения

безводного кристаллического соединения структуры формулы (I), включающий:

- a) обеспечение смеси, содержащей соединение формулы (I) и растворитель;
- b) добавление к смеси антирастворителя;
- c) добавление к смеси затравочных кристаллов;
- d) добавление к смеси дополнительного антирастворителя; и
- e) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, содержащей соединение формулы (I).

В некоторых вариантах реализации промывка кристаллов включает промывку жидкостью, выбранной из антирастворителя, ацетонитрила, этанола, гептана, гексана, метанола, тетрагидрофурана, толуола, воды или комбинации указанных растворителей. В настоящем описании «антирастворитель» обозначает растворитель, в котором кристаллы соединения нерастворимы, минимально растворимы или частично растворимы. На практике, добавление антирастворителя к раствору, в котором растворены кристаллы соли, уменьшает растворимость кристаллов соли в растворе, благодаря чему вызывает осаждение соли. В некоторых вариантах реализации кристаллы промывают комбинацией антирастворителя и органического растворителя. В некоторых вариантах реализации антирастворитель представляет собой воду, тогда как в других вариантах реализации он представляет собой алкановый растворитель, такой как гексан или пентан, или ароматический углеводородный растворитель, такой как бензол, толуол или ксилол. В некоторых вариантах реализации антирастворитель представляет собой метанол.

В некоторых вариантах реализации промывка кристаллов включает промывку безводного кристаллического соединения формулы (I) растворителем или смесью одного или более растворителей, описанных выше. В некоторых вариантах реализации растворитель или смесь растворителей перед промывкой охлаждают.

В некоторых вариантах реализации способы получения безводных кристаллических форм соединения формулы (I) применяют для удаления одной или более примесей из соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации способы кристаллизации согласно настоящему описанию применяют для очистки соединения формулы (I), например, в качестве конечной стадии очистки при производстве соединения.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) очищают при помощи кристаллизации. В некоторых вариантах реализации при очистке соединения формулы (I) не используют высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), включая препаративную ВЭЖХ. В некоторых вариантах реализации очистка соединения формулы (I) при помощи кристаллизации является масштабируемой. Выгоды очистки при помощи кристаллизации включают, без ограничения, удаление растворимых примесей, легкость осуществления очистки, применимость для крупномасштабных синтезов, приемлемые выходы и высокая чистота продукта.

В некоторых вариантах реализации безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А является стабильным в ходе всего способа производства. В некоторых вариантах реализации содержание воды и физические свойства безводного кристаллического соединения формулы (I) Форма А не меняются в зависимости от влажности. В некоторых вариантах реализации безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А не является гигроскопичным. Например, кристаллы безводного кристаллического соединения формулы (I) Форма А могут сохранять кристаллическую структуру и не изменять массу более чем на 0,5 % при воздействии окружающей среды с влажностью 75 % и температурой 40 °C в течение месяца.

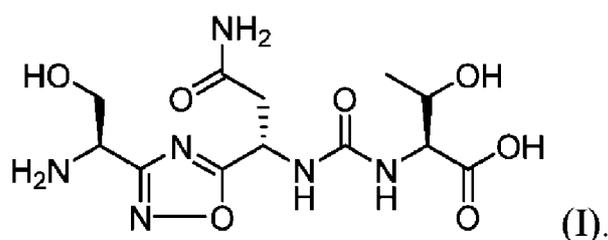
В некоторых вариантах реализации безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А

представляет собой форму с наибольшей стабильностью. В некоторых вариантах реализации безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А получают в воде или в смеси этанола и воды. В некоторых вариантах реализации температура составляет выше примерно 10 °С, выше примерно 15 °С, выше примерно 20 °С, выше примерно 25 °С, выше примерно 30 °С, выше примерно 35 °С, выше примерно 40 °С, выше примерно 45 °С, выше примерно 50 °С, выше примерно 55 °С, выше примерно 60 °С, выше примерно 65 °С или выше примерно 70 °С. В некоторых вариантах реализации температура составляет примерно 10 °С, примерно 15 °С, примерно 20 °С, примерно 25 °С, примерно 30 °С, примерно 35 °С, примерно 40 °С, примерно 45 °С, примерно 50 °С, примерно 55 °С, примерно 60 °С, примерно 65 °С или примерно 70 °С. В некоторых вариантах реализации температура составляет примерно 10 °С, примерно 15 °С, примерно 20 °С, примерно 25 °С или примерно 30 °С. В некоторых вариантах реализации температура составляет примерно 20 °С.

В некоторых вариантах реализации конверсия в безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А завершается в течение примерно 4 ч, примерно 8 ч, примерно 12 ч, примерно 16 ч, примерно 20 ч, примерно 1 суток, примерно 2 суток, примерно 3 суток, примерно 4 суток, примерно 5 суток, примерно 6 суток, примерно 7 суток. В некоторых вариантах реализации конверсия в безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А завершается в течение примерно 2 ч, примерно 3 ч, примерно 4 ч, примерно 5 ч, примерно 6 ч, примерно 7 ч, примерно 8 ч, примерно 9 ч, примерно 10 ч, примерно 11 ч, примерно 12 ч, примерно 13 ч, примерно 14 ч, примерно 15 ч, примерно 16 ч, примерно 17 ч, примерно 18 ч, примерно 19 ч, примерно 20 ч, примерно 21 ч, примерно 22 ч, примерно 23 ч, примерно 24 ч, примерно 25 ч или примерно 26 ч. Например, при 20 °С, конверсия в безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А завершается в течение примерно одних суток.

#### Применения безводных кристаллических форм соединения формулы (I)

Соединение формулы (I) представляет собой соединение 3-замещенного 1,2,4-оксадиазола, имеющее следующую структуру,



Функциональное «истощение» (иммунная дисфункция) субпопуляций Т- и В-клеток является хорошо описанной особенностью хронических вирусных инфекций, таких как инфекции, вызванные вирусами гепатита В и С и ВИЧ. Истощение Т-клеток первоначально было описано для CD8 Т-клеток у мышей, хронически инфицированных вирусом лимфоцитарного хориоменингита клон 13. В модели на мышцах с вирусом лимфоцитарного хориоменингита, многократная стимуляция антигеном посредством Т-клеточных рецепторов антигена приводит к замедленной экспрессии ингибиторных рецепторов Т-клеток, включая рецепторы программируемой гибели клеток -1 (PD-1) и гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3), в специфичных к вирусу CD8 Т-клетках (J. Illingworth et al., J. Immunol. 2013, 190(3): 1038-1047).

Таким образом, заболевания, модулируемые иммунным ответом, включая, без ограничения, рак, иммунные нарушения, иммунодефицитные нарушения, воспалительные нарушения, инфекционные заболевания и отторжение трансплантата, можно лечить путем введения иммуномодулятора, такого как соединение формулы (I) и композиции согласно настоящему описанию. Соединения 3-замещенного 1,2,4-

оксадиазола действуют как иммуномодуляторы.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) модулирует иммунный ответ в клетке.

В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ модулирования иммунного ответа в клетке, включающий осуществление контакта клетки с композицией, содержащей безводную кристаллическую форму соединения формулы (I), согласно любому из вышеуказанных вариантов реализации. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ модулирования иммунного ответа в клетке, включающий осуществление контакта клетки с композицией, содержащей безводную кристаллическую форму соединения формулы (I), согласно любому из вышеуказанных вариантов реализации.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены применения безводной кристаллической формы соединения формулы (I) для получения лекарственного средства, например, для лечения рака, иммунных нарушений, иммунодефицитных нарушений, воспалительных нарушений, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.

Согласно любому из вышеуказанных вариантов реализации, в некоторых вариантах реализации, осуществление контакта клетки происходит у субъекта, нуждающегося в указанном воздействии, благодаря чему осуществляется лечение заболевания или нарушения, выбранного из рака, иммунных нарушений, иммунодефицитных нарушений, воспалительных нарушений, инфекционных заболеваний и отторжения трансплантата.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы лечения рака, включающие введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей безводную кристаллическую форму соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в указанном лечении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы ингибирования роста опухолевых клеток и/или метастазирования путем введения терапевтически эффективного количества композиции, содержащей безводную кристаллическую форму соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в указанном лечении.

Примеры опухолевых клеток включают, без ограничения, клетки таких видов рака, как бластома (например, глиобластома), рак молочной железы (например, карцинома молочной железы, первичная протоковая карцинома, трижды негативный рак молочной железы, эстроген-рецептор-положительный (ER+), прогестерон-рецептор-положительный (PR+), и/или рецептор-эпидермального-фактора-роста-человека-2-положительный (HER2+) рак молочной железы), эпителиальный рак (например, карциномы), рак толстой кишки, рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), аденокарцинома легкого и плоскоклеточная карцинома), меланома (например, меланома кожи, меланома глаз, кожная или внутриглазная злокачественная меланома и меланома, ассоциированная с лимфатическими узлами), рак простаты (например, аденокарцинома простаты), рак почки (например, рак почечных клеток (RCC) и рак почек), рак кости (например, остеосаркома), рак поджелудочной железы (например, аденокарцинома поджелудочной железы), рак кожи, рак головы и шеи (например, плоскоклеточная карцинома головы и шеи), рак матки, рак яичника (например, карцинома яичника), колоректальный рак (например, колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью и колоректальная аденокарцинома), ректальный рак, рак анальной области, рак брюшины, рак желудка (например, карцинома желудка и желудочно-кишечный рак), рак яичка, карцинома фаллопиевых труб, карцинома эндометрия, рак шейки матки (например, карцинома шейки матки), рак вагины (например, карцинома вагины), рак вульвы (например, карцинома вульвы), рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак

эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркома (например, саркома мягких тканей или саркома Капоши), рак уретры, рак пениса, хронический или острый лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, ворсисто-клеточный лейкоз и хронический миелобластный лейкоз), солидные опухоли детского возраста, лимфома Ходжкина (HL) (например, с лимфоцитарным преобладанием (LRCHL), нодулярным склерозом (NSHL), смешанноклеточная (MCHL) и с лимфоцитарной недостаточностью (LDHL)), В-клеточные лимфомы (например, диффузная большая В-клеточная лимфома (DLBCL)), неходжкинская лимфома (NHL) (например, (низкозлокачественная/фолликулярная неходжкинская лимфома, мелкоклеточная лимфоцитарная (SL) NHL, среднезлокачественная/фолликулярная NHL, среднезлокачественная диффузная NHL, высокозлокачественная иммунобластная NHL, высокозлокачественная лимфобластная NHL, высокозлокачественная мелкоклеточная лимфома с нерассечёнными ядрами NHL, NHL с генерализованной лимфаденопатией, лимфома Буркитта, мантийноклеточная лимфома), связанная со СПИД лимфома, кожная Т-клеточная лимфома (например, грибовидная гранулема) и макроглобулинемия Вальденстрема, посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство (PTLD), лимфоцитарная лимфома, первичная лимфома ЦНС и Т-клеточная лимфома), мезотелиома, карцинома тимуса, миелома (например, множественная миелома), рак мочевого пузыря (например, карцинома мочевого пузыря), рак уретры, карцинома почечной лоханки, рак печени (например, гепатоклеточный рак, карцинома печени, гепатома), рак поджелудочной железы, посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство (PTLD), новообразование в центральной нервной системе (ЦНС), опухолевый ангиогенез, опухоль оси позвоночника, глиома ствола мозга, аденома гипофиза, эпидермоидный рак, карцинома слюнной железы, плоскоклеточный рак, аномальная сосудистая пролиферация, связанная с факоматозами, отек (такой как отек, связанный с опухолями головного мозга), синдром Мейгса, карцинома клеток Меркеля, рак, вызванный воздействием среды (включая рак, вызванный асбестом), и комбинации указанных видов рака.

В других вариантах реализации, например, опухолевые клетки могут включать клетки рака, выбранного из рака простаты, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака легкого, рака почек, рака поджелудочной железы, карциномы желудка, рака мочевого пузыря, рака пищевода, мезотелиомы, рака щитовидной железы, карциномы тимуса, саркомы, глиобластомы, хронического или острого лейкоза, лимфомы, миеломы, карциномы клеток Меркеля, эпителиального рака, колоректального рака, рака вагины, рака шейки матки, рака яичника и рака головы и шеи.

В других вариантах реализации опухолевые клетки могут включать клетки рака, выбранного из меланомы, трижды негативного рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, почечноклеточной карциномы, рака поджелудочной железы, карциномы желудка, рака мочевого пузыря, мезотелиомы, лимфомы Ходжкина, рака шейки матки, рака яичника и плоскоклеточной карциномы головы и шеи.

В некоторых вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из мелкоклеточного рака легкого, множественной миеломы, карциномы мочевого пузыря, первичной протоковой карциномы, карциномы яичника, лимфомы Ходжкина, карциномы желудка, острого миелоидного лейкоза и рака поджелудочной железы.

В других вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из карциномы эндометрия, рака яичника, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы и хронического или острого лейкоза, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфоцитарную лимфому и множественную

миелому.

В некоторых вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из аденокарциномы простаты, аденокарциномы легкого, плоскоклеточной карциномы легкого, аденокарциномы поджелудочной железы, рака молочной железы и колоректальной аденокарциномы. В некоторых вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака молочной железы. В некоторых вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака молочной железы, выбранного из трижды негативного рака молочной железы, эстроген-рецептор-положительного (ER+), прогестерон-рецептор-положительного (PR+), и/или рецептор-эпидермального-фактора-роста-человека-2-положительного (HER2+) рака молочной железы. В других вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки из панели методов определения рака молочной железы PAM50+ (Parker, J.S., et al., *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(8): 1160-1167), выбранные из внутрипросветных А, внутрипросветных В, обогащенных HER2, базально-подобных и нормально-подобных.

В некоторых вариантах реализации опухолевые клетки представляют собой клетки рака, выбранного из трижды негативного рака молочной железы, колоректального рака с высокой микросателлитной нестабильностью, карциномы желудка, мезотелиомы, рака поджелудочной железы и рака шейки матки.

В некоторых вариантах реализации опухолевые клетки и/или субъект не подвергались ранее иммуноонкологической терапии. Иммуноонкология использует иммунную систему субъекта для борьбы с раком. Например, иммуноонкологическая терапия включает, без ограничения, атезолизумаб (моноклональное антитело человека, нацеленное на PD-L1), авелумаб (моноклональное антитело человека, нацеленное на PD-L1), брентуксимаб ведотин (продукт конъюгации лекарственного препарата и антитела, нацеленный на CD30), дурваламаб (моноклональное антитело человека, нацеленное на моноклональное антитело человека, нацеленное на PD-L1), ипилимумаб (моноклональное антитело человека, нацеленное на CTLA-4), ниволумаб (моноклональное антитело человека, нацеленное на PD-L1), пембролизумаб (также известный как ламбролизумаб, моноклональное антитело человека, нацеленное на PD-L1), тремелимумаб (моноклональное антитело человека, нацеленное на CTLA-4), CT-011 (антитело, нацеленное на PD-1), MDX-1106 (антитело, нацеленное на PD-1), MK-3475 (антитело, нацеленное на PD-1), YW243.55.S70 (антитело, нацеленное на PD-L1), MPDL3280A (антитело, нацеленное на PD-L1), MDX-1105 (antibody антитело, нацеленное на PD-L1), и MEDI4736 (антитело, нацеленное на PD-L1). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологическая терапия выбрана из антитела к CTLA-4, антитела к PD-1, антитела к PD-L1, антитела к PD-L2, антитела к TIGIT (например, антитела, описанные в WO 2015/009856).

В других вариантах реализации опухолевые клетки и/или субъект являются восприимчивыми к терапии иммунных контрольных точек. В некоторых вариантах реализации показана чувствительность рака к терапии анти-PD1. Например, рак может включать немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), меланому, почечноклеточный рак (RCC), рак мочевого пузыря, лимфому Ходжкина и плоскоклеточную карциному головы и шеи.

В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения инфекции.

В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения инфекции, включающий введение терапевтически эффективного количества композиции, содержащей безводную кристаллическую форму соединения формулы (I), субъекту, нуждающемуся в указанном лечении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены применения безводной кристаллической формы соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения

инфекционного заболевания, а также способы введения терапевтически эффективного количества композиции, содержащей безводную кристаллическую форму соединения формулы (I), для лечения инфекционного заболевания.

В некоторых вариантах реализации инфекционное заболевание представляет собой бактериальную инфекцию, вирусную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитическую инфекцию, а также способы введения терапевтически эффективного количества композиции, содержащей безводную кристаллическую форму соединения формулы (I), для лечения бактериальной инфекции, вирусной инфекции, грибковой инфекции или паразитической инфекции.

В некоторых вариантах реализации, например, бактериальная инфекция может быть вызвана по меньшей мере одной бактерией, выбранной из сибирской язвы, *Bacilli*, *Bordetella*, *Borrelia*, ботулизма, *Brucella*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, холеры, *Clostridium*, *Gonococcus*, *Corynebacterium*, дифтерии, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Erwinia*, *Escherichia*, *Francisella*, *Haemophilus*, *Heliobacter*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Leptospira*, лептоспироза, *Listeria*, болезни Лайма, *meningococcus*, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Pelobacter*, чумы, *Pneumococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, столбняка, *Treponema*, *Vibrio*, *Yersinia*, и *Xanthomonas*.

В других вариантах реализации, например, вирусная инфекция может быть вызвана по меньшей мере одним вирусом, выбранным из *Adenoviridae*, *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Hepadnaviridae*, *Parvoviridae*, *Astroviridae*, *Caliciviridae*, *Picornaviridae*, *Coronaviridae*, *Flaviviridae*, *Retroviridae*, *Togaviridae*, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Plloviridae*, *Orthomyxoviriclite*, *Paramyxoviridae*, *Rhabdoviridae*, и *Reoviridae*. В некоторых вариантах реализации вирус может представлять собой вирус арбовирусного энцефалита, аденовирус, простой герпес типа 1, простой герпес типа 2, вирус *Varicella zoster*, вирус Эпштейн-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса типа 8, папилломавирус, ВК-вирус, коронавирусы, эховирус, JC-вирус, оспу, гепатит В, бокавирус, парвовирус В19, астровирус, норовирус, вирус Коксаки, гепатит А, полиовирус, риновирус, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, гепатит С, желтую лихорадку, денге, вирус западного Нила, краснуху, гепатит Е, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), Т-лимфотропный вирус человека (HTLV), грипп, вирус Гуанарито, вирус Хунин, вирус Ласса, вирус Мачупо, вирус Сабиа, вирус конго-крымской геморрагической лихорадки, вирус эбола, вирус марбургской болезни, вирус кори, вирус моллюска, вирус свинки, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус человека, вирус Хендра, вирус Нипах, бешенство, гепатит D, ротавирус, орбивирус, кальцивирус, вирус коровьей оспы и вирус Банна.

В других вариантах реализации, например, грибковая инфекция может быть выбрана из кандидоза полости рта, *Aspergillus (fumigatus, niger* и т.д.), *Blastomyces dermatitidis*, *Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis*, и т.д.), *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus (neoformans*, и т.д.), *Histoplasma capsulatum*, *Mucorales (mucor, absidia, rhizopus)*, *Paracoccidioides brasiliensis*, споротрихоза, *Sporothrix schenckii*, зигомикоза, хромобластомикоза, лобомикоза, мицетомы, онихомикоза, трихоспориин, отрубевидного лишая, дерматомикоза бороды и усов, стригущего лишая, дерматомикоза гладкой кожи туловища, дерматомикоза паховой области, фавозного трихомикоза, черного лишая, дерматомикоза стоп, отомикоза, феогифомикоза и риноспоридиоза.

В некоторых вариантах реализации, например, паразитическая инфекция может быть вызвана по меньшей мере одним паразитом, выбранным из *Acanthamoeba*, *Babesia microti*, *Balantidium coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium muris*, *Trypanosomatida gambiense*, *Trypanosomatida rhodesiense*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania tropica*,

*Leishmania donovani, Toxoplasma gondii, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae, Plasmodium falciparum, Pneumocystis carinii, Trichomonas vaginalis, Histomonas meleagridis, Secementea, Trichuris trichiura, Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale, Naegleria fowleri, Necator americanus, Nippostrongylus brasiliensis, Strongyloides stercoralis, Wuchereria bancrofti, Dracunculus medinensis*, шистосом, печеночных сосальщиков, кишечных сосальщиков, легочных сосальщиков, *Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium, Schistosoma japonicum, Fasciola hepatica, Fasciola gigantica, Heterophyes heterophyes, и Paragonimus weslmani*.

Термин «субъект» включает млекопитающих (в частности, человека) и других животных, таких как домашние животные (например, домашние питомцы, включая собак и кошек) и не домашние животные (такие как дикие животные).

В настоящем описании терапия, «предотвращающая» заболевание или состояние, относится к соединению, которое статистически уменьшает распространенность или частоту заболевания или состояния в получающей терапию выборке, по сравнению с не получающей терапию контрольной выборкой, или задерживает возникновение, или снижает тяжесть одного или более симптомов заболевания или состояния, по сравнению с не получающей терапию контрольной выборкой. Так, предотвращение рака включает, например, снижение числа заметных раковых образований в популяции пациентов, получающих профилактическое лечение, по сравнению с не получающей лечение контрольной популяцией, и/или задержка возникновения заметных раковых образований в получающей лечение популяции по сравнению с не получающей лечение контрольной популяцией, например, на статистически и/или клинически значимую величину. Предотвращение инфекций включает, например, уменьшение числа диагнозов инфекции в получающей лечение популяции по сравнению с не получающей лечение контрольной популяцией, и/или задержка возникновении симптомов инфекции в получающей лечение популяции по сравнению с не получающей лечение контрольной популяцией. Предотвращение боли включает, например, уменьшение интенсивности или, альтернативно, задержка возникновении болевых ощущений, испытываемых субъектами в получающей лечение популяции по сравнению с не получающей лечение контрольной популяцией.

Термин «лечение» включает профилактические и/или терапевтическое лечение. Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение является принятым в данной области термином и включает введение в организм одной или более композиций согласно настоящему изобретению. Если введение осуществляют до клинической манифестации нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), лечение является профилактическим (т.е. защищает организм от развития нежелательного состояния), а если введение осуществляют после клинической манифестации нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (т.е. направлено на уменьшение, облегчение или стабилизацию существующего нежелательного состояния или его побочных действий).

#### Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая безводную кристаллическую форму соединения формулы (I) согласно настоящему описанию, факультативно, смешанную с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Также согласно настоящему изобретению предложены способы приготовления составов указанных безводных кристаллических форм соединения формулы (I) для фармацевтического введения.

Композиции и способы согласно настоящему описанию можно применять для лечения индивидуума, нуждающегося в указанном лечении. В некоторых вариантах реализации индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек или другое млекопитающее. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, безводную кристаллическую форму соединения формулы (I) согласно настоящему описанию и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологический буферный раствор, или другие растворители или среды, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или подходящие для инъекций органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте реализации, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных путей введения (т.е. таких путей, как инъекция или имплантация, при которых исключается транспортировка или диффузия через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или по существу апирогенным. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для обеспечения замедленного высвобождения агента, или для селективного нацеливания на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может находиться в единичной дозированной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранулы, лиофилизат для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или подобные формы. Композиция также может содержаться в системе трансдермальной доставки, например, кожном пластыре. Композиция может также содержаться в растворе для топического введения, например, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, действующие, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения поглощения соединения, такого как безводная кристаллическая форма соединения формулы (I) согласно настоящему описанию. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиокислители, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат фармацевтической композиции может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства, или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую включена, например, безводная кристаллическая форма соединения формулы (I) согласно настоящему описанию. Липосомы, например, содержащие фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно легко получать и вводить.

Выражение «фармацевтически приемлемый» в настоящем описании относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые, настолько можно оценить с медицинской точки зрения, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных, без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, сообразно с разумным отношением польза/риск.

Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» в настоящем описании относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или среде, таким как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или капсулирующий материал. Каждый

носитель должен быть «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава, и не вредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза и ее производные, включая карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы; (4) порошок трагаканта; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновая кислота; (16) апирогенная вода; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту при помощи любого из ряда путей введения, включая, например, пероральное (например, жидкие формы для перорального введения, такие как водные или неводные растворы или суспензии, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анальное, ректальное или вагинальное (например, в виде пессарии, крема или пены); парентеральное (включая внутримышечное, внутривенное, подкожное или интратекальное, в виде, например, стерильного раствора или суспензии); назальное; интраперитонеальное; подкожное; трансдермальное (например, в виде пластыря, наклеиваемого на кожу); и топическое (например, в виде крема, мази или спрея, наносимых на кожу, или в виде глазных капель). Соединение может также быть приготовлено в виде состава для ингаляции. В некоторых вариантах реализации соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробности, касающиеся подходящих путей введения и подходящих для них композиций, можно найти, например, в патентах США №№ 6 110 973, 5 763 493, 5 731 000, 5 541 231, 5 427 798, 5 358 970 и 4 172 896, а также в патентах, на которые ссылаются указанные патенты.

Составы могут традиционно быть представлены в единичной дозированной форме, и могут быть получены способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения одной дозированной формы, будет зависеть от получающего лечение организма и конкретного пути введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения одной дозированной формы, в общем случае будет составлять такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтическое действие. В целом, из ста процентов, указанное количество может составлять от примерно 1 процента до примерно 99 процентов активного ингредиента, предпочтительно, от примерно 5 процентов до примерно 70 процентов, наиболее предпочтительно, от примерно 10 процентов до примерно 30 процентов.

Способы получения таких составов или композиций включают стадию осуществления ассоциации активного соединения, такого как безводная кристаллическая форма соединения формулы (I) согласно настоящему описанию, с носителем и, факультативно, одним или более вспомогательными ингредиентами. В целом, составы получают путем однородного и тщательного осуществления ассоциации соединения согласно настоящему описанию с жидкими носителями или с тонкоизмельченными твердыми носителями,

или с обоими указанными вариантами, и затем, при необходимости, формования продукта.

Составы согласно настоящему описанию, подходящие для перорального введения, могут иметь форму капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), саше, пилюль, таблеток, леденцов (с использованием вкусоароматической основы, обычно сахарозы и акации или трагаканта), лиофилизата, порошков, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и акация), и/или в виде ополаскивателей для полости рта и подобных форм, каждая из которых содержит заранее заданное количество соединения согласно настоящему описанию в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения можно также вводить в виде боллуса, электуария или пасты.

Для получения дозированных форм для перорального введения (капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и подобные формы), активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемых носителей, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующих материалов: (1) наполнители или формообразующие добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или акация; (3) мягчители, такие как глицерин; (4) дезинтегрирующие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и смеси указанных соединений; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красящие агенты. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль, фармацевтические композиции могут также включать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа можно также применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и подобные наполнители.

Таблетку можно изготавливать путем прессования или формования, факультативно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получать с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилцеллюлозы), смазывающего агента, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегрирующего агента (например, крахмалгликолята натрия или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки можно получать путем формования на подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного жидким инертным разбавителем.

Таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут, факультативно, быть снабжены риской или покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтических составов. Также они могут быть выполнены с возможностью обеспечения медленного или контролируемого высвобождения активного ингредиента, например, с использованием гидроксипропилметилцеллюлозы в различных соотношениях для

обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, путем фильтрования через не пропускающий бактерии фильтр, или путем включения стерилизующего агента в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде, или в другой стерильной среде для инъекций, непосредственно перед применением. Такие композиции могут также, факультативно, содержать придающие непрозрачность агенты, и могут представлять собой композицию, высвобождающую активные ингредиент(ы) исключительно, или преимущественно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, факультативно, в замедленном режиме. Примеры включающих композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может находиться в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или более из вышеописанных вспомогательных веществ.

Жидкие дозированные формы, подходящие для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизаты для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Кроме активного ингредиента, жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, хорошо известные в данной области техники, например, воду или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, и смеси указанных соединений.

Кроме инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусоароматические добавки, красящие, ароматизирующие и консервирующие агенты.

Суспензии, кроме активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и – сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси указанных соединений.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут представлять собой суппозиторий, который может быть получен путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включая, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, благодаря чему будут плавиться в просвете прямой кишки или вагины и высвободить активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для введения в полость рта могут представлять собой ополаскиватели для полости рта, оральные спреи или оральную мазь.

Альтернативно или дополнительно, композиции можно изготовить для доставки через катетер, стент или другое внутрисветное устройство. Доставка через такие устройства может быть особенно полезной для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Составы, подходящие для вагинального введения, также включают pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие известные в данной области техники подходящие носители.

Дозированные формы для топического или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и составы для ингаляции. Активное соединение

можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем, с любыми необходимыми консервантами, буферными агентами или пропеллентами.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, кроме активного соединения, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка, или смеси указанных соединений.

Порошки и спреи могут содержать, кроме активного соединения, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси указанных веществ. Спреи могут дополнительно содержать пропелленты по желанию заказчика, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри обеспечивают выгоду контролируемой доставки соединения согласно настоящему описанию в организм. Такие дозированные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования активного соединения в подходящей среде. Также можно применять усилители всасывания для увеличения потока соединения через кожу. Скоростью такого потока можно управлять или путем обеспечения управляющей мембраны, или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмические составы, глазные мази, порошки, растворы и тому подобное, также входят в объем настоящего изобретения. Примеры офтальмических составов описаны в опубликованных заявках на патенты США №№ 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и в патенте США № 6 583 124, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылок. При желании, жидкие офтальмические составы обладают свойствами, близкими к свойствам слезной жидкости, водянистой влаги или стекловидного тела, или совместимы с указанными средами. Предпочтительным путем введения является местное введение (например, топическое введение, такое как глазные капли, или введение посредством имплантата).

Суппозиторий также входит в объем настоящего изобретения.

Выражения «парентеральное введение» и «вводить парентерально» обозначают пути введения помимо энтерального и топического введения, обычно путем инъекций, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстекальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интратеральную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены для получения стерильных подходящих для инъекций растворов или дисперсий непосредственно перед применением, которые могут содержать антиокислители, буферные агенты, бактериостатики, растворенные вещества, придающие составу изотоничность по отношению к крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях согласно настоящему описанию, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, и подобные соединения) и их подходящие смеси,

растительные масла, такие как оливковое масло, и подходящие для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем применения материалов покрытий, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий, и путем применения поверхностно-активных веществ.

Композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить путем включения различных антибактериальных и антигрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и подобных соединений. Также может быть желательно включать в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и подобные агенты. Кроме того, продленное всасывание инъекционной фармацевтической формы можно обеспечить путем включения агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства, желательно замедлить всасывание лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществить путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, обладающего плохой растворимостью в воде. При этом скорость всасывания лекарственного средства будет зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы осуществляется путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде.

Инъекционные формы депо получают путем создания микрокапсулированных матриц необходимых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения лекарственного средства к полимеру и от природы конкретного полимера, можно управлять скоростью высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают полиортоэфиры и полиангидриды. Инъекционные составы депо также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для применения в способах согласно настоящему описанию активные соединения пригодны в чистом виде или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5 % (более предпочтительно, от 0,5 до 90 %) активного ингредиента, в комбинации с фармацевтически приемлемым наполнителем.

Способы введения могут быть представлены многообразными или биоразлагаемыми устройствами. Различные полимерные устройства с медленным высвобождением для управляемой доставки лекарственных средств были разработаны и испытаны *in vivo* в последние годы, включая белковую биофармацевтику. Ряд биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно применять для создания имплантата для отсроченного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для обеспечения желаемого терапевтического ответа у конкретного пациента, для конкретной композиции и пути введения, без токсичности для пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации соединений, или сложного эфира, соли или амида указанного соединения, пути введения, времени введения, скорости экскреции конкретного соединения (соединений), длительности

лечения, других лекарственных препаратов, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации с конкретным соединением, возраста, пола, массы, состояния, общего состояния здоровья и предшествующей истории болезни пациента, лечение которого проводят, и подобных факторов, хорошо известных специалистам в области медицины.

Терапевт или ветеринар, являющийся средним специалистом в своей области, легко способен определить и назначить необходимое терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции. Например, терапевт или ветеринар может начать дозирование фармацевтической композиции или соединения с более низких уровней, чем необходимо для получения желаемого терапевтического действия, и постепенно повышать дозировку до достижения желаемого действия. Под «терапевтически эффективным количеством» понимают концентрацию соединения, достаточную для обеспечения желаемого терапевтического действия. В общем понятно, что эффективное количество соединения будет зависеть от массы, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, влияющие на эффективное количество, могут включать, без ограничения, тяжесть состояния пациента, нарушение, лечение которого проводят, стабильность соединения и, при желании, другой тип терапевтического агента, вводимый вместе с безводной кристаллической формой соединения формулы (I) согласно настоящему описанию. Большую суммарную дозу можно доставлять при помощи многочисленных введений агента. Способы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, включенный в настоящее описание посредством ссылки).

В целом, подходящая суточная дозировка активного соединения, применяемая в композициях и способах согласно настоящему описанию, будет представлять собой самую низкую дозу, эффективную для обеспечения терапевтического действия. Такая эффективная доза будет в общем случае зависеть от вышеуказанных факторов.

При желании эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно через соответствующие промежутки в течение суток, факультативно, в виде единичных дозированных форм. В некоторых вариантах реализации активное соединение можно вводить дважды или трижды в сутки. В предпочтительных вариантах реализации активное соединение вводят один раз в сутки.

Пациент, получающий указанное лечение, представляет собой любое животное, нуждающееся в указанном лечении, включая приматов, в частности человека, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы, а также домашнюю птицу и домашних питомцев в целом.

В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделяющие агенты, покровные агенты, подсластители, вкусоароматические и душистые агенты, консерванты и антиокислители.

Примеры фармацевтически приемлемых антиокислителей включают: (1) водорастворимые антиокислители, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и подобные соединения; (2) маслорастворимые антиокислители, такие как аскорбилпальмитат, бутилгидроксианизол (БНА), бутилгидрокситолуол (БНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и подобные соединения; и (3) хелатирующие металлы агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и подобные соединения.

Хотя настоящее изобретение описано в целом, оно будет лучше понятно при рассмотрении

следующих примеров, которые включены только с целью иллюстрации определенных аспектов и вариантов реализации настоящего изобретения, и не предназначены ограничивать настоящее изобретение.

## ПРИМЕРЫ

### Методы анализа

Порошковый рентгеноструктурный анализ

Спектрограммы порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА) записывали на дифрактометре Empyrean или на дифрактометре X'Pert3 с использованием излучения Cu K $\alpha$  (45 кВ, 40 мА), или на дифрактометре PANalytical Empyrean.

Подробности регистрации данных показаны в Таблице 2:

Таблица 2

Параметры порошкового рентгеноструктурного анализа

Прибор	PANalytical		
Модель	Empyrean (режим отражения)	X' Pert3 (режим отражения)	Empyrean (режим пропускания)
Длина волны рентгеновских лучей	Cu, k $\alpha$ , K $\alpha$ 1 (A): 1.540598, K $\alpha$ 2 (A): 1.544426 K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1 отношение интенсивности: 0,50		
Параметры рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА		
Щель расходимости	Автоматическая	Фиксированная 1/8°	Фиксированная 1/2°
Режим сканирования	Непрерывный		
Диапазон сканирования (°2 $\theta$ )	3°-40°		
Время шага сканирования [с]	17,8	46,7	33,02
Размер шага (°2 $\theta$ )	0,0167	0,0263	0,0167
Время записи (с)	5 мин 30 с	5 мин 04 с	10 мин 11 с

### ВЭЖХ

Анализ чистоты проводили на системе Agilent HP 1100, снабженной диодно-лучевым детектором, с использованием программного обеспечения ChemStation vB.04.03 и метода, подробно описанного ниже в Таблице 3.

Таблица 3

Параметры ВЭЖХ

Параметр	Значение
Тип метода	Обращеннофазовая с градиентным элюированием
Подготовка образца	Разбавитель ацетонитрил/Н <sub>2</sub> О =1:1

Колонка	ZIC-HILIC, 250x4,6 мм, 5 мкм	
Температура колонки	30 °С	
Объем инъекции	10 мкл	
Детектор, длина волны, ширина полосы	УФ на 210 нм	
Расход	1,0 мл/мин	
Подвижная фаза А	10 мМ КН <sub>2</sub> РО <sub>4</sub> в Н <sub>2</sub> О	
Подвижная фаза В	Ацетонитрил	
Таблица градиентов	<b>Время (мин)</b>	<b>% Подвижной фазы А</b>
	0,0	80
	2,0	80
	20,0	60
	20,1	80
	30,0	80

#### Термогравиметрический анализ и дифференциальная сканирующая калориметрия

Данные термогравиметрического анализа (ТГА) регистрировали на приборе TA Q500/Q5000 TGA от TA Instruments. Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили на приборе TA Q200/Q2000 DSC от TA Instruments. Параметры методов представлены в Таблице 4 ниже.

Таблица 4  
Параметры ТГА и ДСК

Параметры	ТГА	ДСК
Метод	Линейное изменение	Линейное изменение
Поддон	Платиновый, открытый	Алюминиевая пластина, с загнутым краем
Температура	КТ – заданная температура	25 °С – заданная температура
Скорость изменения	10 °С/мин	10°С/мин
Газ продувки	N <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>

#### Пример 1: Синтез Формы А путем кристаллизации из смеси изопропанол/вода

Соединение формулы (I) (1,00 г) помещали в стеклянный сосуд и добавляли деионизированную воду (10 мл), получая прозрачный раствор после перемешивания при 35 °С. Добавляли изопропанол (2 мл), а затем затравочные кристаллы соединения формулы (I) Форма А. Добавляли 18 мл изопропанола при 35 °С в течение 8 ч, затем выдерживали 1 ч. Охлаждали до 25 °С в течение 2 ч и выдерживали при 25 °С в течение ~1 ч. Затем выделяли фильтрованием образовавшееся белое твердое вещество, ПРСА показал, что это безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А (Фиг. 1). Твердое вещество высушивали в вакууме при 40 °С в течение примерно 20 ч (выход

не определяли).

Пример 2: Синтез Формы А путем кристаллизации из смеси этанол/вода

*A. 5 % масс. затравочных кристаллов, 8 ч добавления EtOH*

Соединение формулы (I) (1,02 г) помещали в реактор объемом 100 мл с деионизированной водой (10 мл). Смесь перемешивали (примерно 300 об./мин, примерно 40 м/мин) мешалкой с верхним мотором при 35 °С, получая прозрачный раствор. В раствор добавляли 2 мл EtOH, а затем 1 – 2 мг затравочных кристаллов (соединение формулы (I) Форма А). В момент введения затравки отношение EtOH:H<sub>2</sub>O составляло 1:5 об./об. Мv затравочных кристаллов составлял 34,2 мкм с частично агломерированными кристаллами, а D50 сухих измельченных затравочных кристаллов составлял 14,9 мкм. Получали мутную суспензию. Добавляли еще 50,0 мг затравочных кристаллов (соединение формулы (I) Форма А) и выдерживали полученную смесь при 35 °С без перемешивания в течение примерно 10 мин. Полученную взвесь перемешивали при 35 °С в течение примерно 8 ч, медленно добавляя 18 мл EtOH. Затем выдерживали смесь при 35 °С без перемешивания в течение примерно 1 часа. Смесь охлаждали до 20 °С в течение 1 часа и выдерживали при этой температуре без перемешивания в течение примерно 1 часа. Затем выделяли фильтрованием образовавшееся белое твердое вещество и промывали 2x10 мл EtOH. Остаток на фильтре высушивали при 40 °С в вакууме в течение 20 ч, получая 0,86 г твердого вещества (выход твердого вещества 86 %). пРСА показал, что твердое вещество представляет собой безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А (Фиг. 1).

*B. 5 % масс. затравочных кристаллов, 4 ч добавления EtOH*

Следовали методике, описанной в Примере 2А с 1,00 г соединения формулы (I) в 10 мл воды, дополнительно 50,1 мг затравочных кристаллов (соединения формулы (I) Форма А), и медленным добавлением 18 мл EtOH в течение 4 ч, получая 0,85 г твердого вещества (выход твердого вещества 85 %). пРСА показал, что твердое вещество представляет собой безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А (Фиг. 2).

*C. 1 % масс. затравочных кристаллов, 4 ч добавления EtOH Addition*

Следовали методике, описанной в Примере 2А с 1,03 г соединения формулы (I) в 10 мл воды, дополнительно 10,6 мг затравочных кристаллов (соединения формулы (I) Форма А), и медленным добавлением 18 мл EtOH в течение 4 ч, получая 0,87 г твердого вещества (выход твердого вещества 87 %). пРСА показал, что твердое вещество представляет собой безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А (Фиг. 2).

*D. 5 % масс. затравочных кристаллов, 4 ч добавления EtOH Addition*

Соединение формулы (I) (1,01 г) помещали в реактор объемом 100 мл с деионизированной водой (8 мл). Смесь перемешивали (примерно 450 об./мин, примерно 60 м/мин) мешалкой с верхним мотором при 35 °С, получая прозрачный раствор. В раствор добавляли 1 мл EtOH, а затем 1 – 2 мг затравочных кристаллов (соединение формулы (I) Форма А). В момент введения затравки отношение EtOH:H<sub>2</sub>O составляло 1:8 об./об. Мv затравочных кристаллов составлял 34,2 мкм с частично агломерированными кристаллами, а D50 сухих измельченных затравочных кристаллов составлял 14,9 мкм. Получали мутную суспензию. Добавляли еще 50,6 мг затравочных кристаллов (соединение формулы (I) Форма А) и выдерживали полученную смесь при 35 °С без перемешивания в течение примерно 20 мин. Полученную взвесь перемешивали при 35 °С в течение примерно 4 ч, медленно

добавляя 21 мл EtOH:H<sub>2</sub>O (19:1 об./об.). Затем выдерживали смесь при 35 °С без перемешивания в течение примерно 1 часа. Смесь охлаждали до 20 °С в течение 1 часа и выдерживали при этой температуре без перемешивания в течение примерно 1 часа. Затем выделяли фильтрованием образовавшееся белое твердое вещество и промывали 2x10 мл EtOH. Остаток на фильтре высушивали при 40 °С в вакууме в течение 7 ч, получая 0,87 г твердого вещества (выход твердого вещества 87 %). ИРСА показал, что твердое вещество представляет собой безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А (Фиг. 2).

*Е. Измельченные затравочные кристаллы*

В V-образный реактор объемом 100 мл помещали соединение формулы (I) Форма А (1,2 г) и выдерживали при 10 °С при перемешивании с использованием крестообразного якоря магнитной мешалки. В реактор помещали 20 мл EtOH и ультразвуковой излучатель. Смесь облучали ультразвуком в течение примерно 100 мин. Затем выделяли фильтрованием образовавшееся белое твердое вещество и промывали 2x10 мл EtOH. Остаток на фильтре высушивали в вакууме при комнатной температуре в течение 10 ч.

Во всех опытах получали агломераты палочковидных кристаллов (соединение формулы (I) Форма А), с Mv в диапазоне от 76,2 до 97,6 мкм и насыпной плотностью 0,13 – 0,16 г/мл (плотность утряски: 0,19 – 0,30 г/мл). Не наблюдалось значимых различий в морфологии, распределении частиц по размерам (PSD) и насыпной плотности в этих трех опытах (Примеры 2А-2С). Морфология и размер частиц продуктов оставались неизменными до и после высушивания. Не ограничиваясь никакой конкретной теорией, предполагают, что агломераты могут быть вызваны локальным перенасыщением в точке поступления антирастворителя. Другие опыты проводили с использованием EtOH:H<sub>2</sub>O (19:2 об./об.) в качестве антирастворителя для снижения локального перенасыщения (Пример 2D). Агломерация уменьшилась по сравнению с использованием EtOH в качестве антирастворителя. Mv полученных кристаллов составлял 63,1 мкм и насыпная плотность составляла 0,16 г/мл. Плотность утряски возросла до 0,38 г/мл. Палочковидные кристаллы наблюдали в системах EtOH/вода при помощи микроскопии в поляризованном свете, во влажном остатке и высушенном остатке (Фиг. 3А-6В). Распределение частиц по размерам для безводной кристаллической Формы А соединения формулы (I) в различных условиях кристаллизации показано в Таблице 5. Размер части остается неизменным до и после высушивания с ультразвуковым воздействием 30 Вт в течение 30 с. Наблюдались различия в размере частиц до и после ультразвуковой обработки (например, 4С сухой до – 4С сухой после).

Таблица 5

Распределение по размерам частиц безводной кристаллической Формы А соединения формулы (I)

Растворитель	Пр.	Mv (μм)	CO	D10 (μм)	D50 (μм)	D90 (μм)	Насыпная пл. (г/мл)	Пл. утряски (г/мл)
EtOH	4А влажный	76,3	39,0	26,2	68,3	132,1	0,15	0,29
	4А сухой	76,2	39,1	25,7	68,2	131,9	0,15	0,29
	4В влажный	80,7	39,6	29,5	74,2	136,1	0,16	0,30
	4В сухой	81,1	40,9	27,3	73,8	138,4	0,16	0,30
	4С сухой до	168,7	53,0	97,4	167,4	244,5		

	4С сухой после	97,6	62,2	24,1	98,2	171,4	0,13	0,26
EtOH/H <sub>2</sub> O (19:2, об./об.)	4D сухой до	76,1	31,1	34,4	70,8	120,8		
	4D сухой после	63,1	29,8	22,7	58,3	104,0	0,16	0,38
Измельченная затравка	4E сухой до	145,2	164,1	6,43	56,6	391,5		
	4E сухой после	34,2	19,2	3,1	14,9	69,9		

*F. Затравочные кристаллы, добавление EtOH*

Навеску соединения формулы (I) (1,02 г) помещали в стеклянный сосуд и добавляли деионизированную воду (10 мл), после перемешивания при 35 °С получая прозрачный раствор. Добавляли EtOH (2 мл), а затем затравочные кристаллы соединения формулы (I) Форма А. Добавляли 18 мл EtOH при 35 °С, а затем выдерживали в течение 1 ч. Охлаждали до 20 °С, выдерживали при 20 °С в течение ~1 ч. Затем выделяли фильтрованием образовавшееся белое твердое вещество, ПРСА показал, что оно представляет собой безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А. Затем полученное твердое вещество высушивали в вакууме при КТ в течение примерно 22 ч (0,86 г, выход 80 %).

*G. Затравочные кристаллы, добавление 19:2 EtOH:H<sub>2</sub>O*

Навеску соединения формулы (I) (1,01 г) помещали в стеклянный сосуд и добавляли деионизированную воду (8 мл), после перемешивания при 35 °С получая прозрачный раствор. Добавляли EtOH (1 мл), а затем затравочные кристаллы соединения формулы (I) Форма А. Добавляли 21 мл EtOH:H<sub>2</sub>O (19:2 об./об.), а затем выдерживали в течение 1 ч. Охлаждали до 20 °С, выдерживали при 20 °С в течение ~1 ч. Затем выделяли фильтрованием образовавшееся белое твердое вещество, ПРСА показал, что оно представляет собой безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А. Затем полученное твердое вещество высушивали в вакууме при 40 °С в течение примерно 7 ч (0,87 г, выход 82 %).

*H. Затравочные кристаллы, добавление 5:1 EtOH:H<sub>2</sub>O*

Навеску соединения формулы (I) (1,01 г) помещали в стеклянный сосуд и добавляли деионизированную воду (8 мл), после перемешивания при 35 °С получая прозрачный раствор. Добавляли EtOH (1 мл), а затем затравочные кристаллы соединения формулы (I) Форма А. Добавляли 30 мл EtOH:H<sub>2</sub>O (5:1 об./об.), а затем выдерживали в течение ~1 ч. Охлаждали до 20 °С, выдерживали при 20 °С в течение ~1 ч. Затем выделяли фильтрованием образовавшееся белое твердое вещество, ПРСА показал, что оно представляет собой безводное кристаллическое соединение формулы (I) Форма А. Затем полученное твердое вещество высушивали в вакууме при 40 °С в течение примерно 6 ч (0,84 г, выход 80 %).

*I. 5 % масс. затравочных кристаллов, 8 ч добавления EtOH*

Навеску соединения формулы (I) (1,02 г) помещали в реактор объемом 100 мл и добавляли 10 мл деионизированной воды. После перемешивания в течение 10 мин получали прозрачный раствор,

добавляли 2 мл EtOH, а затем 1 – 2 мг затравочных кристаллов соединения формулы (I) Форма А. Наблюдали грязный или мутный вид. Продолжали перемешивание раствора в течение 10 мин, после чего добавляли еще ~50 мг затравочных кристаллов соединения формулы (I) Форма А. Перемешивали раствор еще в течение примерно 20 мин. Добавляли 18 мл EtOH при помощи инъекционного насоса в течение восьми часов при 35 °С. Затем полученный мутный раствор выдерживали в течение одного часа при 35 °С. Наконец, мутный раствор охлаждали до 20 °С в течение одного часа, и выдерживали при 20 °С в течение примерно 11 часов.

### Пример 3: Синтез Формы А во взвеси

#### *A. 1:9 EtOH/H<sub>2</sub>O*

Навеску соединения формулы (I) (340,8 мг) помещали в стеклянный сосуд. Добавляли 1 мл растворителя (вода/EtOH = 9/1, об./об.). Полученную взвесь перемешивали при 50 °С в течение примерно 15 ч. Образовавшееся влажное твердое вещество выделяли путем центрифугирования, ПРСА показал, что оно представляет собой безводное соединение формулы (I) Форма А (выход не определяли).

#### *B. 2:1 EtOH/H<sub>2</sub>O*

Навеску соединения формулы (I) (29,4 мг) помещали в стеклянный сосуд. Добавляли 1 мл растворителя (вода/EtOH = 1/2, об./об.). Полученную взвесь перемешивали при 50 °С в течение примерно 15 ч. Образовавшееся влажное твердое вещество выделяли путем центрифугирования, ПРСА показал, что оно представляет собой безводное соединение формулы (I) Форма А (выход не определяли).

#### *C. 1:9 ИПС/H<sub>2</sub>O*

Навеску соединения формулы (I) (327,3 мг) помещали в стеклянный сосуд. Добавляли 1 мл растворителя (вода/изопропанол = 9/1, об./об.). Полученную взвесь перемешивали при 50 °С в течение примерно 15 ч. Образовавшееся влажное твердое вещество выделяли путем центрифугирования, ПРСА показал, что оно представляет собой безводное соединение формулы (I) Форма А (выход не определяли)

#### *D. 2:1 ИПС/H<sub>2</sub>O*

Навеску соединения формулы (I) (29,8 мг) помещали в стеклянный сосуд. Добавляли 1 мл растворителя (вода/изопропанол = 1/2, об./об.). Полученную взвесь перемешивали при 50 °С в течение примерно 15 ч. Образовавшееся влажное твердое вещество выделяли путем центрифугирования, ПРСА показал, что оно представляет собой безводное соединение формулы (I) Форма А (выход не определяли).

### Пример 4: Термогравиметрический анализ и дифференциальная сканирующая калориметрия соединения формулы (I)

Термогравиметрический анализ (ТГА) безводного соединения формулы (I) Форма А показал потерю массы 0,5 % до 150 °С, что соответствует безводной форме. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) показала эндотерму при 203,5 °С (наступление температуры), обусловленную плавлением/разложением (Фиг. 7).

Примерно 40 мг образца соединения формулы (I) Форма А выдерживали в каждом из

соответствующих условий в течение одного месяца без значительных изменений. Плечо А сигнала наблюдалось на кривых ДСК в исходном образце и в образцах после хранения при 25 °С/60 % относительной влажности (RH) и 40 °С/75 % RH в течение одного или трех месяцев. Не наблюдалось значительного влияния на форму пиков или чистоту по ВЭЖХ. См. Таблицу 6.

Таблица 6

Стабильность в твердом виде безводной кристаллической Формы А соединения формулы (I)

Условия	Конечная форма	ТГА (%)	ДСК (°С, наступление)	
			Пик плавления	Плечо пика
Исходный	Форма А	0,40	200,6	193,7
25 °С, 60% RH, 1 месяц	Форма А	0,60	200,7	192,9
25 °С, 60% RH, 3 месяца	Форма А	2,8	201,4	194,3
40 °С, 75% RH, 1 месяц	Форма А	1,0	201,1	193,4
40 °С, 75% RH, 3 месяца	Форма А	1,9	200,9	194,1
60 °С, закрытый, 1 месяц	Форма А	0,6	201,0	нет
60 °С, закрытый, 3 месяца	Форма А	2,1	200,2	нет
Затравка (после размола), 5 °С, закрытый	Форма А	0,4	199,9	нет

Пример 5: Изучение стабильности и вынужденного разложения для безводного кристаллического соединения формулы (I)

*Стабильность в твердом состоянии*

Образцы Формы А безводного кристаллического соединения формулы (I) хранили в твердом виде при 25 °С/60% RH, 30 °С/~56% и 40 °С/75% RH в течение указанного ниже времени. Образцы готовили в двух повторениях с разницей в 2 недели. Каждое повторение хранили в отдельном контейнере.

Форма А безводного кристаллического соединения формулы (I) осталась неизменной с точки зрения твердой формы и морфологии частиц после хранения в течение одного месяца и трех месяцев при 25 °С/60% RH, 40 °С/75% RH, и 60 °С. См. Фиг. 8 через 3 месяца. Также оценивали химическую чистоту образца примерно 40 мг, и не обнаружили значительного разложения после хранения в течение одного месяца. См. Таблицу 7.

Таблица 7

Профили чистоты по ВЭЖХ стабильности в твердом состоянии Формы А безводного кристаллического соединения формулы (I)

Сигнал	ОВУ	Исходный (площадь, %)	1 месяц, чистота (площадь, %)		
			25 °С, 60% RH	40 °С, 75% RH	60 °С, закрытый
Примесь 1	0,63	0,63	<0,05	<0,05	<0,05
Примесь 2	0,75	<0,05	0,07	0,08	0,07

Примесь 3	0,79	0,07	0,11	0,11	0,08
Форма А	1,00	99,86	99,83	99,81	99,85
3 месяца, чистота (площадь, %)					
Примесь 1	0,63	0,63	<0,05	<0,05	<0,05
Примесь 2	0,75	<0,05	0,10	0,12	0,11
Примесь 3	0,79	0,07	0,10	0,09	0,09
Форма А	1,00	99,86	99,80	99,79	99,74

*Стабильность в растворе*

Образцы Формы А безводного кристаллического соединения формулы (I) хранили в виде растворов в смеси воды с ацетонитрилом, тетрагидрофураном, изопропиловым спиртом или этанолом при комнатной температуре и 35 °С в течение 7 – 8 суток. Концентрации образцов составляли примерно 10 мг/мл, поддерживали перемешивание.

При комнатной температуре снижение химической чистоты наблюдалось от примерно 99,6 % (момент 0) до примерно 99,1 % - 99,2 % (момент 24 ч). Наибольшее увеличение наблюдалось для примеси, элюируемой в ходе ВЭЖХ с ОВУ 0,72 (примерно 0,36 % - 0,40 % в момент времени 24 ч). См. Таблицу 8.

Таблица 8

Профили чистоты по ВЭЖХ стабильности в растворе Формы А безводного кристаллического соединения формулы (I) при КТ

Растворитель	Время (ч)	Примесь 1 (ОВУ 0,42)	Примесь 2 (ОВУ 0,53)	Примесь 3 (ОВУ 0,72)	Примесь 4 (ОВУ 0,81)	Примесь 5 (ОВУ 0,82)	Примесь 6 (ОВУ 0,94)	АФИ (ОВУ 1,00)
АСН/Н <sub>2</sub> О (1:1, об./об.)	0	0,05	<0,05	0,05	<0,05	0,25	<0,05	99,65
	4	0,05	<0,05	0,12	0,07	0,20	0,06	99,51
	24	0,05	0,05	0,36	<0,05	0,20	0,10	99,24
ТГФ/Н <sub>2</sub> О (1:1, об./об.)	0	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	0,26	<0,05	99,64
	4	0,05	<0,05	0,15	<0,05	0,26	0,06	99,47
	24	0,05	<0,05	0,38	<0,05	0,23	0,10	99,19
ИПС/Н <sub>2</sub> О (1:2, об./об.)	0	0,05	<0,05	0,06	<0,05	0,25	0,05	99,59
	4	<0,05	<0,05	0,15	0,06	0,22	0,06	99,52
	24	0,05	0,05	0,38	<0,05	0,22	0,08	99,21
EtOH/Н <sub>2</sub> О (1:1, об./об.)	0	0,05	<0,05	0,08	<0,05	0,24	0,05	99,58
	4	0,05	<0,05	0,16	<0,05	0,26	0,06	99,47
	24	0,05	0,08	0,40	<0,05	0,22	0,14	99,11

При 35 °С наблюдалось снижение химической чистоты от примерно 99,6 % (момент 0) до примерно 98,2 % - 98,4 % (момент 24 ч). Наибольшее увеличение наблюдалось для примеси, элюируемой в ходе ВЭЖХ с ОВУ 0,72 (примерно 1,10 % - 1,32 % в момент времени 24 ч). См. Таблицу

Таблица 9

Профили чистоты по ВЭЖХ стабильности в растворе Формы А безводного кристаллического соединения формулы (I) при 35 °С

Растворитель	Время (ч)	Примесь 1 (ОВУ 0,42)	Примесь 2 (ОВУ 0,53)	Примесь 3 (ОВУ 0,72)	Примесь 4 (ОВУ 0,81)	Примесь 5 (ОВУ 0,82)	Примесь 6 (ОВУ 0,94)	АФИ (ОВУ 1,00)
АСN/H <sub>2</sub> O (1:1, об./об.)	0	0,05	<0,05	0,08	<0,05	0,25	0,05	99,58
	4	<0,05	<0,05	0,21	<0,05	0,20	0,05	99,44
	24	0,09	<0,05	1,10	0,06	0,17	0,15	98,42
ТГФ/H <sub>2</sub> O (1:1, об./об.)	0	<0,05	<0,05	0,08	<0,05	0,27	0,06	99,56
	4	0,05	<0,05	0,25	0,07	0,21	0,06	99,37
	24	0,08	<0,05	1,24	0,05	0,17	0,16	98,30
ИПС/H <sub>2</sub> O (1:2, об./об.)	0	<0,05	<0,05	0,10	<0,05	0,24	0,05	99,57
	4	0,05	<0,05	0,25	0,07	0,20	0,08	99,35
	24	0,05	0,05	0,38	<0,05	0,22	0,08	99,21
EtOH/H <sub>2</sub> O (1:1, об./об.)	0	0,05	<0,05	0,08	<0,05	0,24	0,05	99,58
	4	0,05	<0,05	0,16	<0,05	0,26	0,06	99,47
	24	0,05	0,08	0,40	<0,05	0,22	0,14	99,11

Пример 6: Измерения растворимости для безводного кристаллического соединения формулы (I)

Форма А безводного кристаллического соединения формулы (I) показала хорошую растворимость в имитации желудочного сока (ИЖС), более 114,0 мг/мл при комнатной температуре. В водных растворах с регулировкой pH при помощи растворов NaOH и HCl при комнатной температуре растворимость Формы А безводного кристаллического соединения формулы (I) составила  $87,5 < S < 116,7$  при pH 7,08 и  $83,5 < S < 111,3$  мг/мл при pH 9,14. Значения pH после испытания на растворимость составили 5,13 и 5,15, соответственно.

Равновесную растворимость Формы А безводного кристаллического соединения формулы (I) измеряли в воде при 20 °С и 30 °С. Все образцы уравнивали при указанной температуре в течение 6 ч, после чего растворимость в надосадочной жидкости измеряли при помощи ВЭЖХ, в то время как твердые вещества проверяли при помощи ПРСА (см. Таблицу 10).

Таблица 10

Равновесная растворимость Формы А безводного кристаллического соединения формулы (I)

Исходная форма	Растворитель	Темп. (°С)	Конечная форма	Растворимость (мг/мл)
Форма А	Вода	20	Форма А	125,0
Форма А		30	Форма А	137,2

Не наблюдалось изменений формы в Форме А во время испытания на растворимость (Фиг. 9).

Пример 7: Динамическая сорбция паров для Формы А безводного кристаллического соединения формулы (I)

Результаты динамической сорбции паров (ДСП) показали непрерывное увеличение массы с увеличением влажности для Формы А соединения формулы (I) (Фиг. 10). Безводная Форма А также показала примерно 0,66 % масс. изменения массы при переходе к 80 % RH, что указывает на некоторую гигроскопичность образца. Не наблюдалось изменения формы в ходе испытаний ДСП (Фиг. 11).

Пример 8: Определение структуры монокристалла

*Форма А*

Форму А кристаллизовали из смеси этанола/воды, как описано в Примере 2I. Кристаллы имели палочковидную форму (Фиг. 3 А). Данные рентгеноструктурного анализа монокристалла регистрировали при 296 К при помощи дифрактометра Bruker® D8 VENTURE (Mo/K $\alpha$  излучение;  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ). Структурная информация и параметры обработки показаны в Таблице 11.

Таблица 11

Структурная информация и параметры обработки для кристалла Формы А соединения формулы (I)

Эмпирическая формула	$C_{12}H_{20}N_6O_7$
Температура	296 К
Длина волны	Mo/K $\alpha$ ( $\lambda=0,71073 \text{ \AA}$ )
Сингония, группа симметрии	Моноклиная, P2 <sub>1</sub>
Размеры ячейки	$a = 10,197(6) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 6,815(4) \text{ \AA}$ $\beta = 106,355(12)^\circ$ $c = 11,676(5) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Объем	778,6(7) $\text{ \AA}^3$
Z, расчетная плотность	2, 1,537 г/см <sup>3</sup>
Коэффициент поглощения	0,127 мм <sup>-1</sup>
F(000)	380,0
Размер кристалла	0,08 x 0,04 x 0,02 мм <sup>3</sup>
2 тета диапазон для регистрации данных	От 6,252 до 55,072°
Ограничительные индексы	$-13 \leq h \leq 8$ $-8 \leq k \leq 6$ $-12 \leq l \leq 13$
Собранные отражения / Независимые отражения	4208/2897 [R(int) = 0,0424]
Полнота	80,67 %
Метод обработки	Методика наименьших квадратов в полноматричном приближении по F <sup>2</sup>
Данные / ограничения / параметры	2897/1/230
Степень согласия по F <sup>2</sup>	1,022

Конечные индексы R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0,0568, wR_2 = 0,0918$
Наибольшая разница пик/впадина	$0,24 / -0,28 \text{ e.Å}^{-3}$
Параметр Флэка	$-0,1(10)$

Структурный анализ монокристалла подтвердил, что кристаллическая Форма А соединения формулы (I) является безводной с асимметричным звеном, содержащимся в одной молекуле формулы (I) (Фиг. 12А). Длины связей С-О/С=О в карбоксильной группе были близки (С-О/С=О: 1,256 Å/1,241 Å). Наблюдается три пика остаточной электронной плотности (0,35, 0,31 и 0,25  $\text{e.Å}^{-3}$ ), отнесенных к атомам водорода вокруг атома N1 на расстояниях 1,031 Å, 0,887 Å и 0,940 Å, соответственно. Поэтому полагают, что молекула формулы (I) содержит цвиттер-ион в безводном кристалле Формы А (Фиг. 12В и 12С). В безводной кристаллической Форме А, соседние молекулы соединения формулы (I) соединены между собой с образованием трехмерной структуры посредством водородных связей (O-H $\cdots$ O, N-H $\cdots$ O).

Абсолютная конфигурация молекулы формулы (I) не может быть определена по данным дифракции по причине слабого аномального рассеяния молекулы формулы (I). Экспериментальные данные пРСА, при сравнении с расчетной картиной пРСА, полученной на основании структуры монокристалла, показали соответствие сигналов (Фиг. 13).

#### Включение посредством ссылок

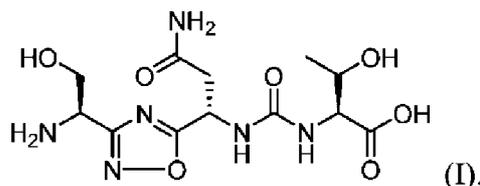
Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем описании, полностью включены в настоящее описание посредством ссылок, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и отдельно указанные как включенные посредством ссылки. В случае противоречий преимуществом будет обладать настоящая заявка, включая все приведенные в ней определения.

#### Эквиваленты

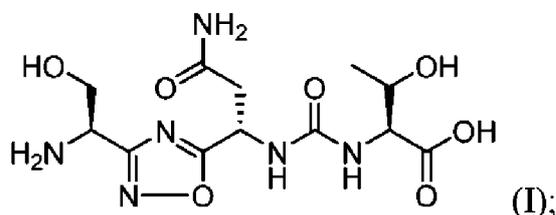
Хотя были рассмотрены конкретные варианты реализации предмета настоящего изобретения, приведенное выше описание является только иллюстративным, а не ограничивающим. Любые варианты настоящего изобретения будут понятны специалисту в данной области после ознакомления с настоящим описанием и формулой изобретения ниже. Полный объем настоящего изобретения должен определяться формулой изобретения, вместе с полным объемом ее эквивалентов, и описанием, вместе с указанными вариантами.

**Формула изобретения:**

1. Безводное кристаллическое соединение, имеющее структуру формулы (I)



2. Безводное кристаллическое соединение по п. 1, имеющее значения  $20 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$ ,  $27,5 \pm 0,2$  и  $32,0 \pm 0,2$ .
3. Безводное кристаллическое соединение по п. 2, имеющее значения  $20 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $26,1 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$ ,  $27,5 \pm 0,2$ ,  $30,6 \pm 0,2$  и  $32,0 \pm 0,2$ .
4. Безводное кристаллическое соединение по п. 3, имеющее значения  $20 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $25,5 \pm 0,2$ ,  $26,1 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$ ,  $27,5 \pm 0,2$ ,  $30,6 \pm 0,2$  и  $32,0 \pm 0,2$ .
5. Безводное кристаллическое соединение по п. 6, имеющее значения  $20 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $16,5 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $24,2 \pm 0,2$ ,  $25,5 \pm 0,2$ ,  $26,1 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$ ,  $27,5 \pm 0,2$ ,  $30,4 \pm 0,2$ ,  $30,6 \pm 0,2$  и  $32,0 \pm 0,2$ .
6. Безводное кристаллическое соединение по п. 5, имеющее по существу такую спектрограмму РСА, как показано на Фиг. 3.
7. Фармацевтическая композиция, содержащая безводное кристаллическое соединение по любому из пп. 1 – 6 и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
8. Способ получения безводного кристаллического соединения, имеющего структуру формулы (I):



включающий:

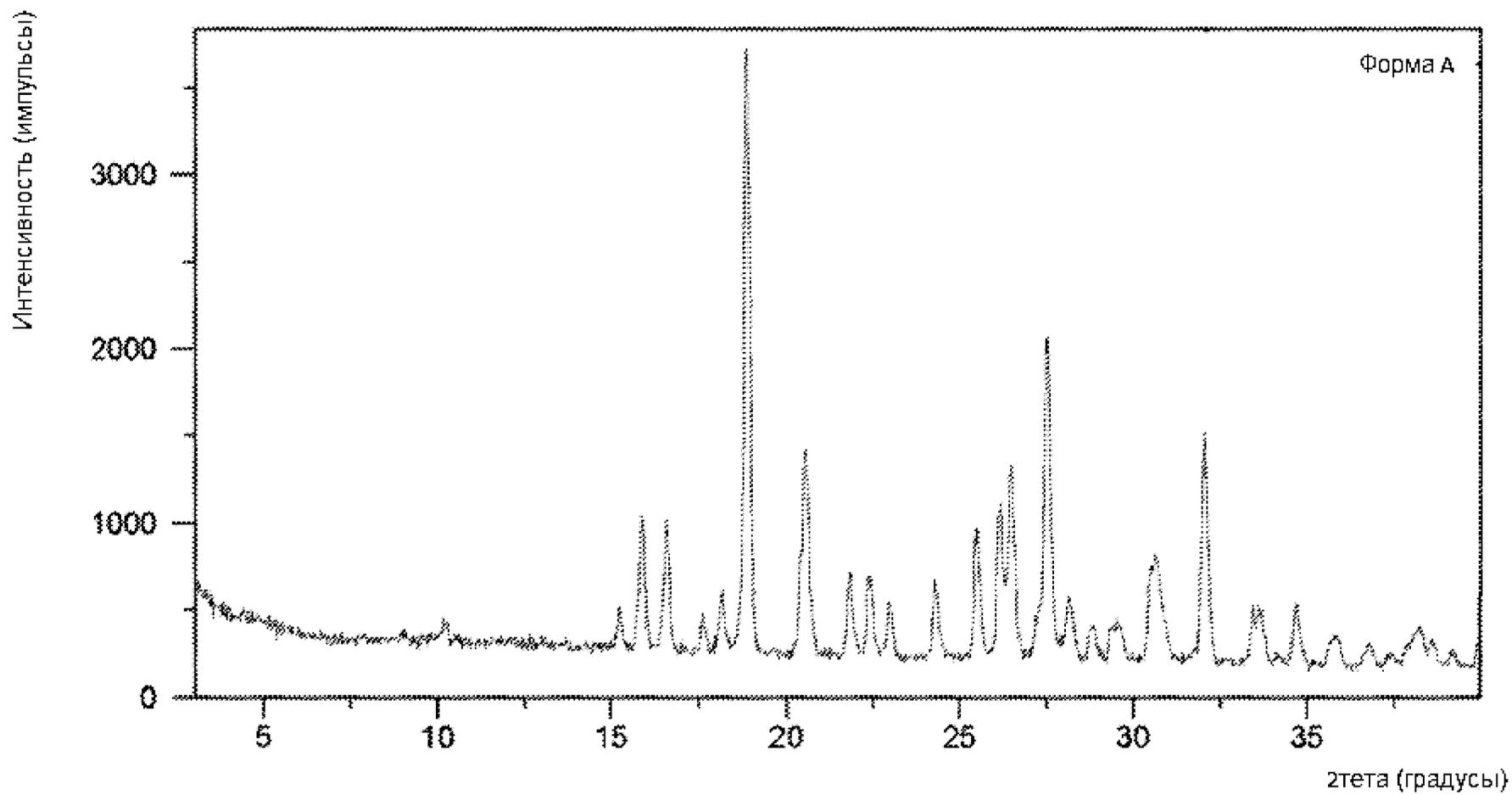
- a) обеспечение смеси, содержащей соединение формулы (I) и растворитель; и
- b) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, содержащей соединение формулы (I).
9. Способ получения безводного кристаллического соединения, имеющего структуру формулы (I), включающий:
- a) обеспечение смеси, содержащей соединение формулы (I) и растворитель;

- b) добавление к смеси антирастворителя; и
- c) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, содержащей соединение формулы (I).
10. Способ получения безводного кристаллического соединения, имеющего структуру формулы (I), включающий:
- a) обеспечение смеси, содержащей соединение формулы (I) и растворитель;
- b) добавление к смеси антирастворителя;
- c) добавление к смеси затравочных кристаллов;
- d) добавление к смеси дополнительного антирастворителя; и
- e) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, содержащей соединение формулы (I).
11. Способ по любому из пп. 8 – 10, отличающийся тем, что растворитель выбран из ацетонитрила, анизола, дихлорметана, этанола, изопропилацетата, метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ), н-гептана, тетрагидрофурана, воды и смесей указанных растворителей.
12. Способ по любому из пп. 8 – 10, отличающийся тем, что растворитель представляет собой смесь, содержащую воду.
13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанная смесь дополнительно содержит растворитель, выбранный из этанола, изопропанола, метанола, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, ацетонитрила и ацетона.
14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что указанная смесь дополнительно содержит растворитель, выбранный из этанола и изопропанола.
15. Способ по любому из пп. 8 – 14, отличающийся тем, что смесь содержит соединение формулы (I), и растворитель представляет собой реакционную смесь.
16. Способ по любому из пп. 9 – 15, отличающийся тем, что антирастворитель выбран из тетрагидрофурана, метанола, изопропанола, диэтилового эфира, этанола, 1,4-диоксана, ацетонитрила и ацетона.
17. Способ по любому из пп. 9 – 16, отличающийся тем, что антирастворитель представляет собой этанол.
18. Способ по любому из пп. 8 – 17, отличающийся тем, что смесь дополнительно содержит затравочные кристаллы.
19. Способ по любому из пп. 10 – 18, отличающийся тем, что затравочные кристаллы вводят в массовом процентном отношении к общей смеси, выбранном из примерно 1 % масс., примерно 2 % масс., примерно 3 % масс., примерно 4 % масс., примерно 5 % масс., примерно 6 % масс., примерно 7 % масс., примерно 8 % масс., примерно 9 % масс. и примерно 10 % масс.

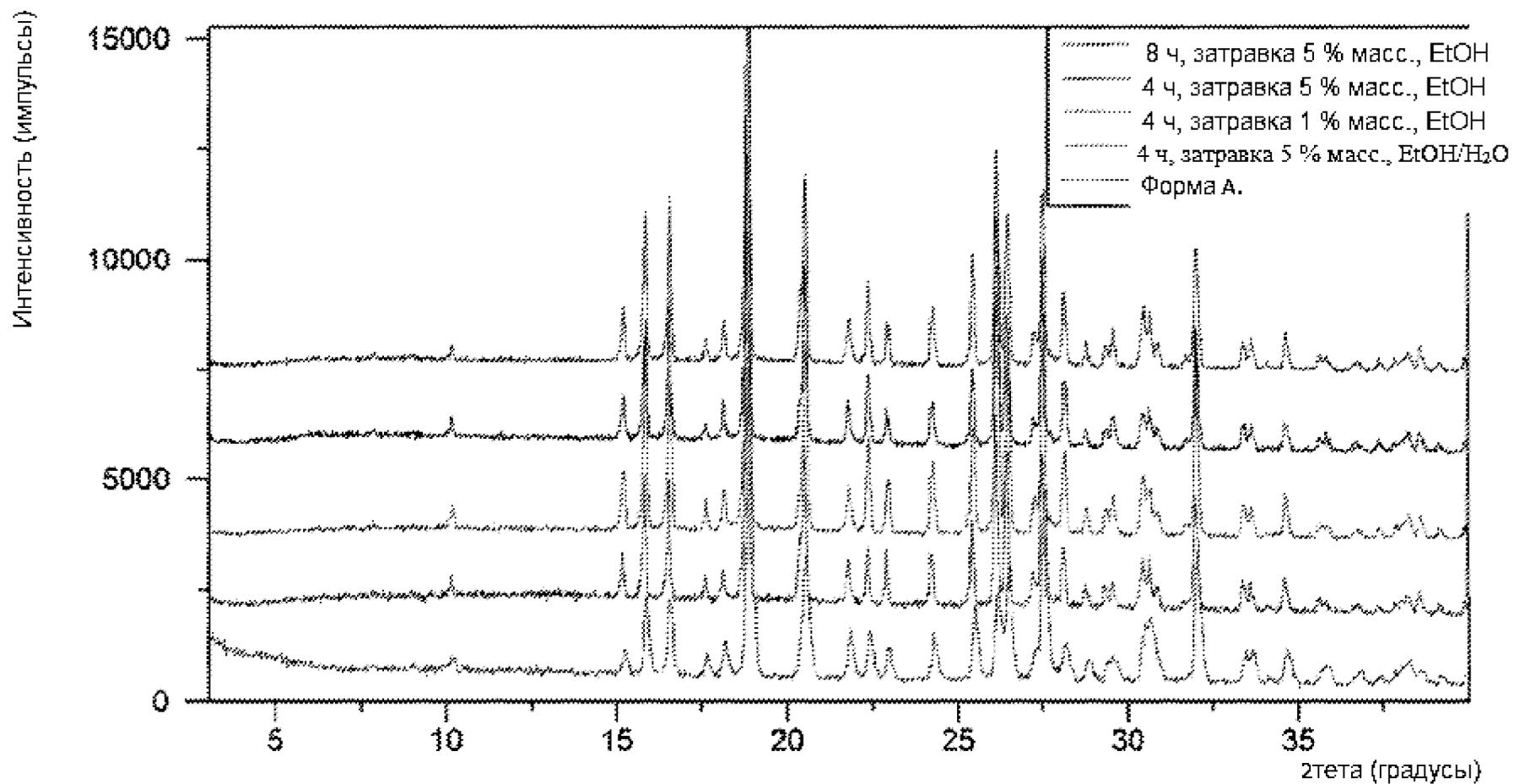
20. Способ по любому из пп. 10 – 19, отличающийся тем, что затравочные кристаллы вводят в массовом процентном отношении к общей смеси, выбранном из примерно 1 % масс., примерно 2 % масс., примерно 3 % масс., примерно 4 % масс., примерно 5 % масс. и примерно 6 % масс.
21. Способ по любому из пп. 10 – 20, отличающийся тем, что затравочные кристаллы представляют собой затравочные кристаллы соединения формулы (I) Форма А.
22. Способ по любому из пп. 10 – 21, отличающийся тем, что затравочные кристаллы измельчают.
23. Способ по любому из пп. 8 – 22, отличающийся тем, что смесь, содержащая соединение формулы (I), представляет собой раствор.
24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что раствор содержит неочищенный твердый материал, содержащий соединение формулы (I), растворенный в растворителе.
25. Способ по п. 23, отличающийся тем, что раствор содержит реакционную смесь.
26. Способ по любому из пп. 8 – 25, отличающийся тем, что смесь, содержащая соединение формулы (I), представляет собой раствор, и стадия кристаллизации соединения формулы (I) из смеси включает приведение раствора в состояние перенасыщенности для обеспечения осаждения соединения формулы (I) из раствора.
27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что стадия приведения раствора в состояние перенасыщенности включает медленное добавление антирастворителя, обеспечение возможности охлаждения раствора, уменьшение объема раствора и любую комбинацию указанных вариантов.
28. Способ по п. 26, отличающийся тем, что стадия приведения раствора в состояние перенасыщенности включает медленное добавление антирастворителя.
29. Способ по п. 26, отличающийся тем, что стадия приведения раствора в состояние перенасыщенности включает охлаждение раствора до комнатной температуры или ниже.
30. Способ по п. 26, отличающийся тем, что стадия приведения раствора в состояние перенасыщенности включает поддержание температуры раствора, равной комнатной температуре или выше.
31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что стадия приведения раствора в состояние перенасыщенности включает поддержание температуры раствора выше примерно 20 °С.
32. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что стадия приведения раствора в состояние перенасыщенности включает поддержание температуры раствора выше примерно 20 °С, примерно 25 °С, примерно 30 °С, примерно 35 °С, примерно 40 °С, примерно 45 °С, примерно 50 °С, примерно 55 °С, примерно 60 °С, примерно 65 °С или примерно 70 °С.

33. Способ по любому из пп. 8 – 22, отличающийся тем, что смесь, содержащая соединение формулы (I), представляет собой взвесь.
34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что взвесь содержит неочищенный твердый материал, содержащий соединение формулы (I).
35. Способ по п. 33 или п. 34, отличающийся тем, что температуру взвеси поддерживают равной комнатной температуре или выше.
36. Способ по любому из пп. 33 – 35, отличающийся тем, что температуру взвеси поддерживают выше примерно 20 °С.
37. Способ по любому из пп. 33 – 36, отличающийся тем, что температуру взвеси поддерживают выше примерно 20 °С, примерно 25 °С, примерно 30 °С, примерно 35 °С, примерно 40 °С, примерно 45 °С, примерно 50 °С, примерно 55 °С, примерно 60 °С, примерно 65 °С или примерно 70 °С.
38. Способ по любому из пп. 24, 26 – 32 и 34 – 37, отличающийся тем, что неочищенный твердый материал содержит от примерно 70 % до примерно 90 % соединения формулы (I).
39. Способ по любому из пп. 8 – 38, дополнительно включающий выделение кристаллического соединения.
40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что выделение кристаллического соединения включает фильтрование кристаллизовавшегося соединения из смеси.
41. Способ по п. 39 или п. 40, дополнительно включающий высушивание кристаллического соединения при пониженном давлении.
42. Способ по любому из пп. 8 – 41, отличающийся тем, что чистота кристаллической формы соединения формулы (I) выбрана из примерно 90 %, примерно 91 %, примерно 92 %, примерно 93 %, примерно 94 %, примерно 95 %, примерно 96 %, примерно 97 %, примерно 98 % и примерно 99 %
43. Способ по любому из пп. 8 – 42, отличающийся тем, что кристаллическое соединение представляет собой кристаллическое соединение по любому из пп. 1 – 6.

Фигура 1



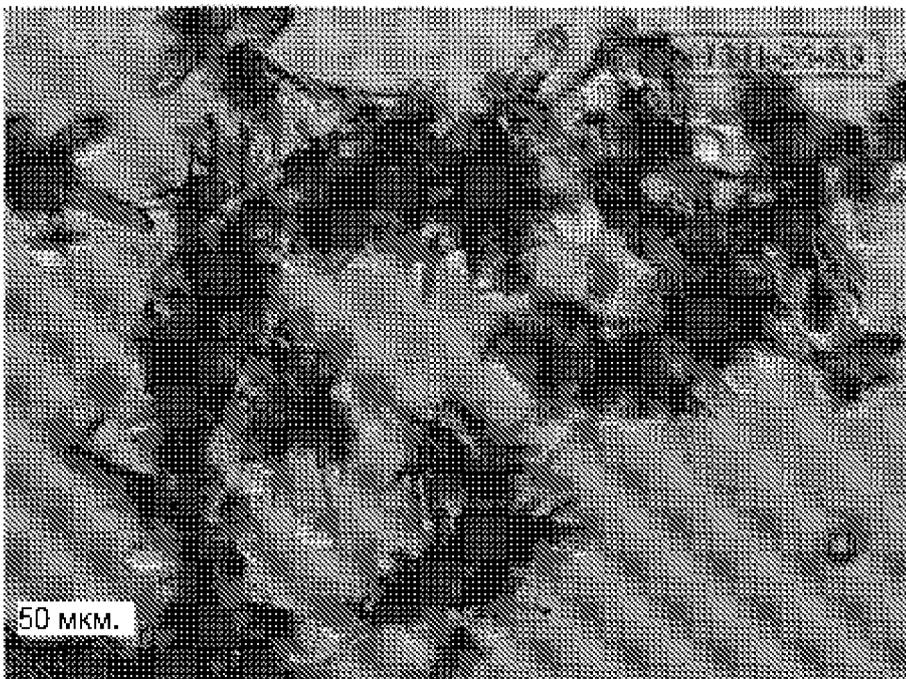
Фигура 2



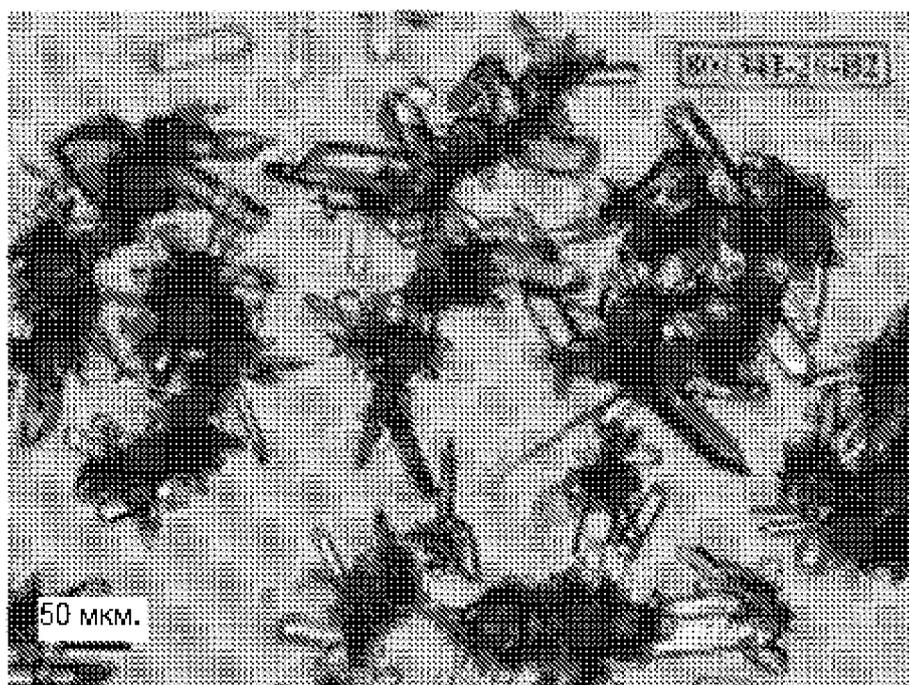
Фигура 3А



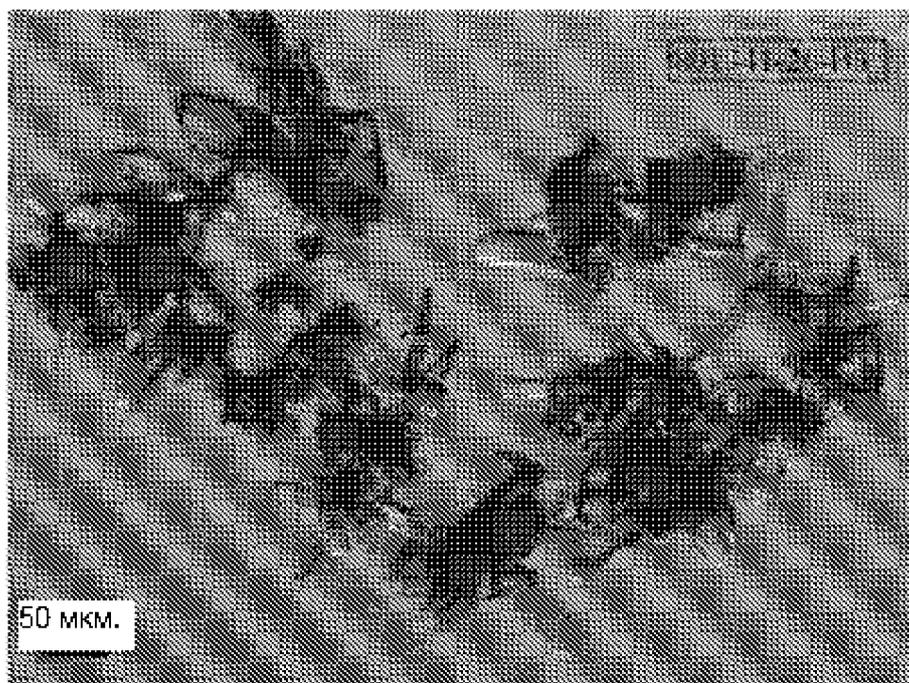
Фигура 3В



Фигура 4А



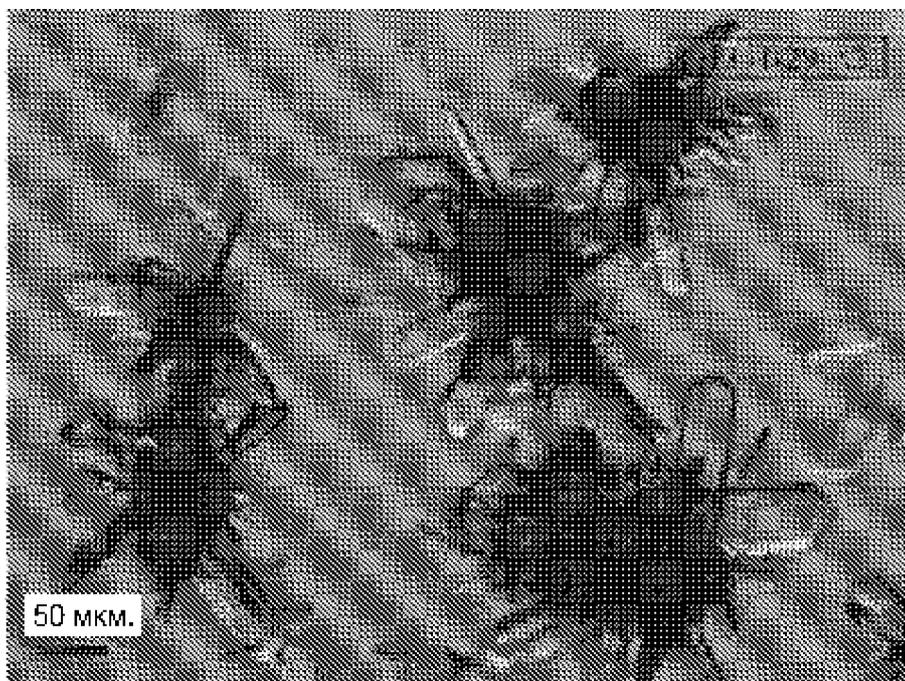
Фигура 4В



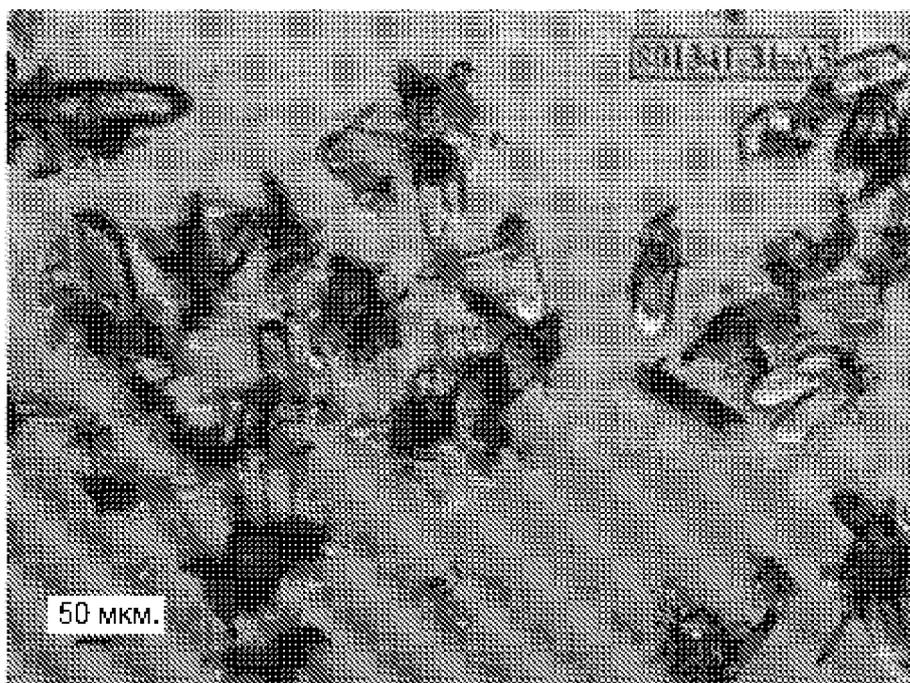
Фигура 5А



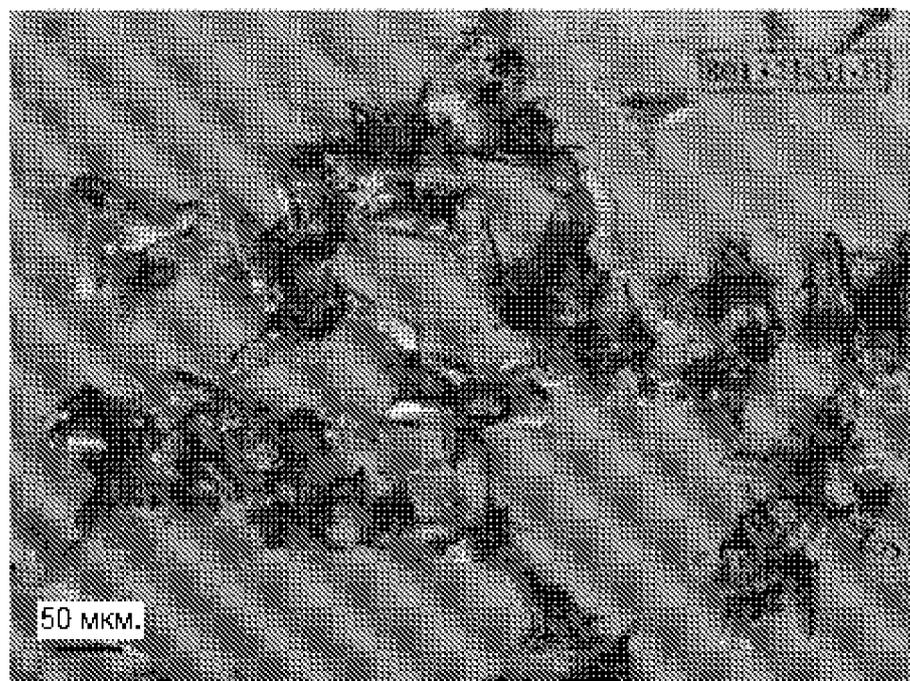
Фигура 5В



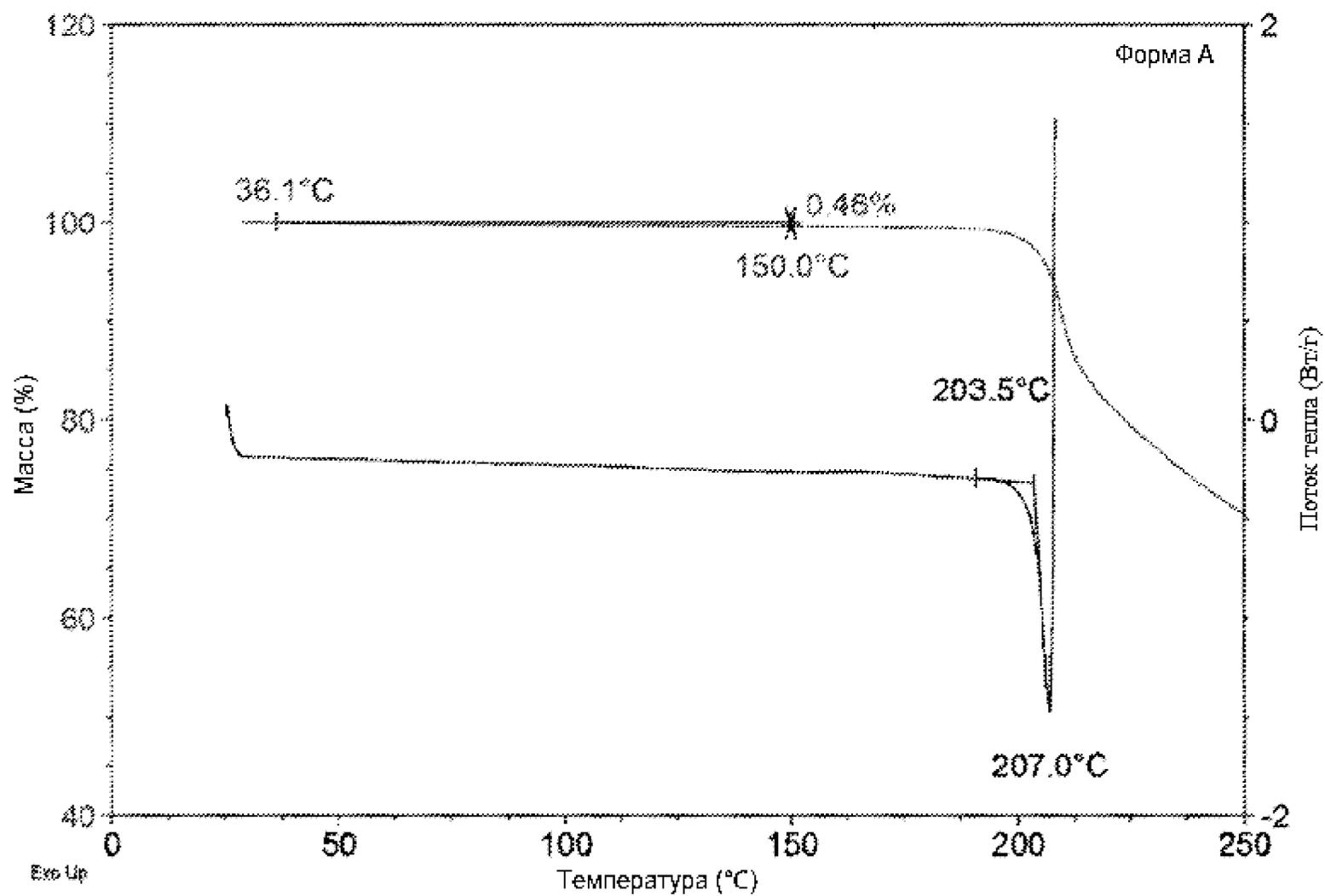
Фигура 6А



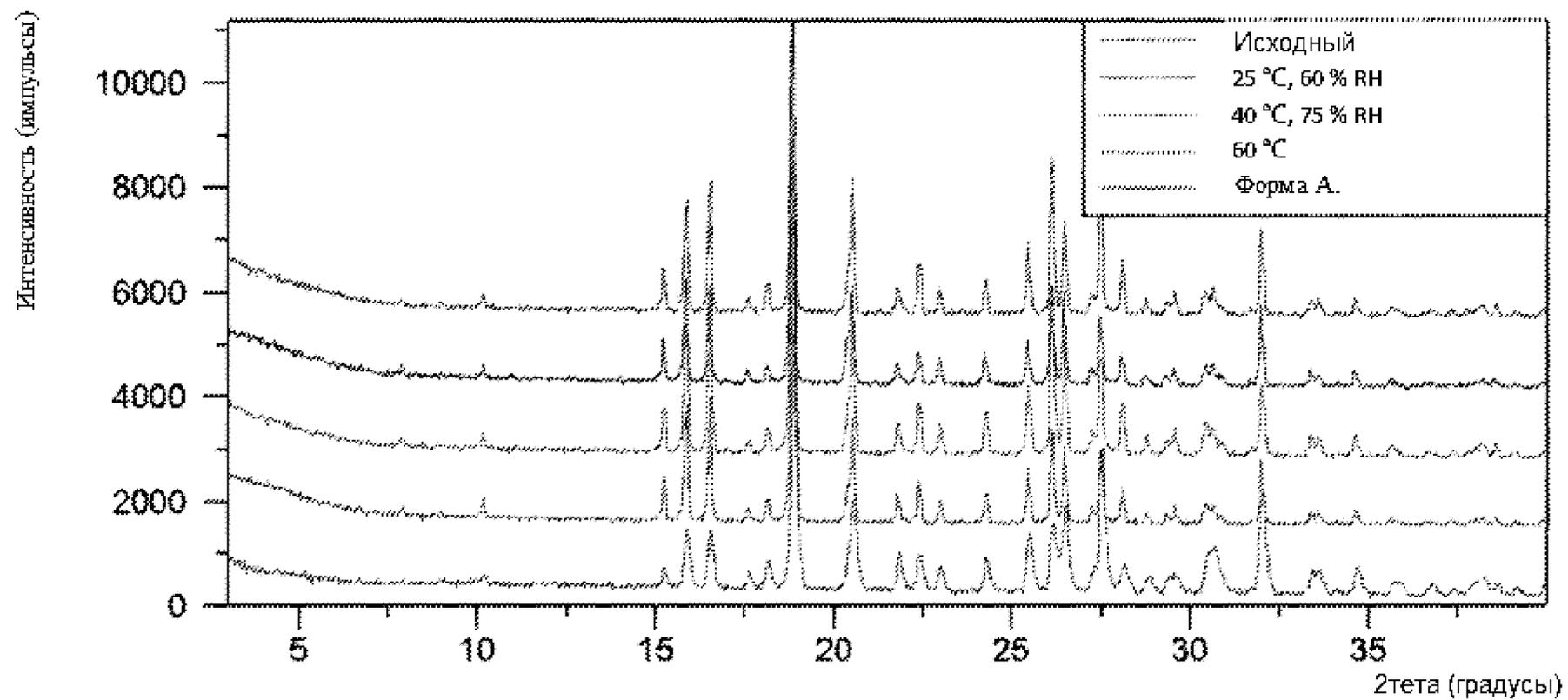
Фигура 6В



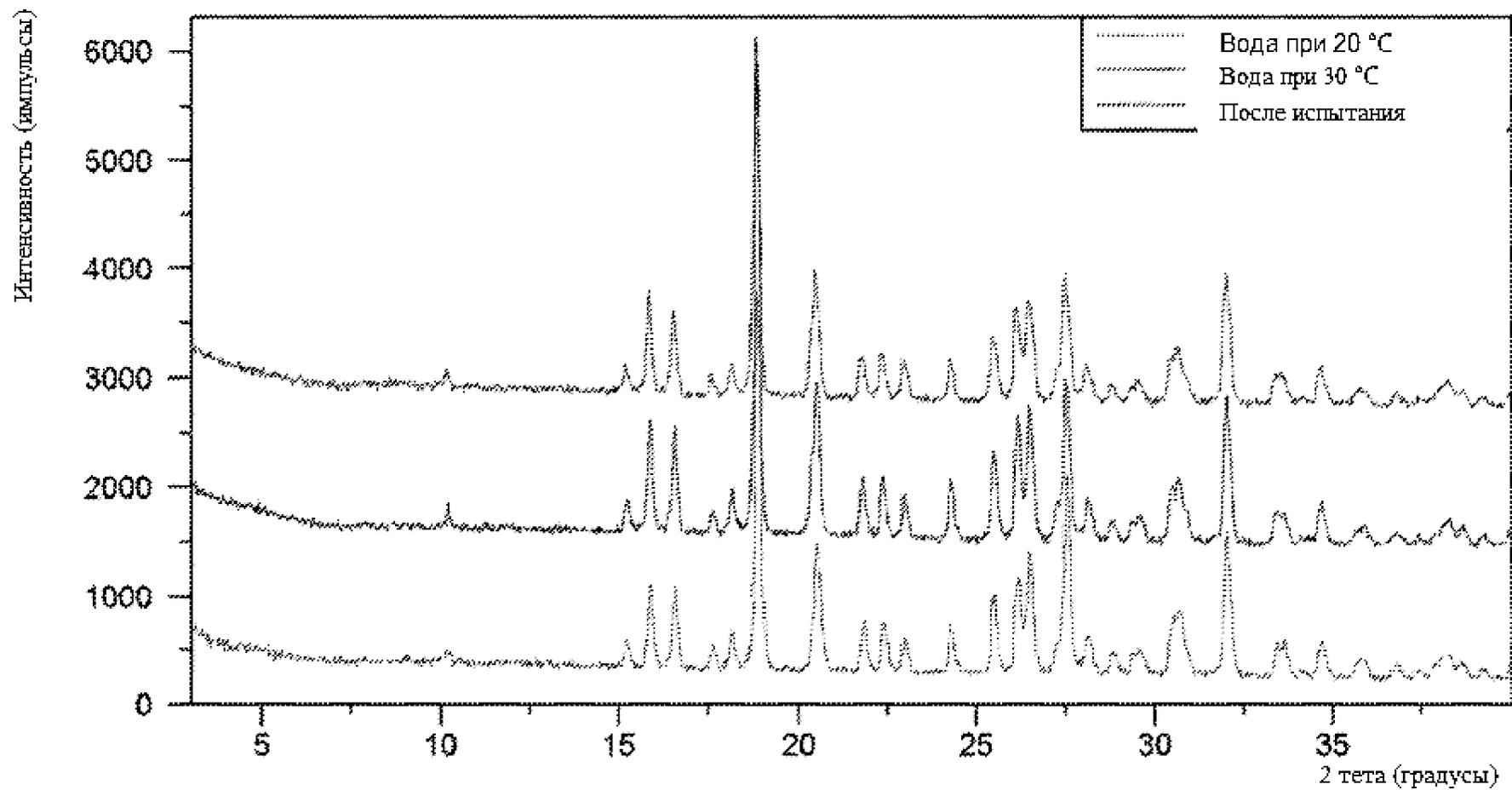
Фигура 7



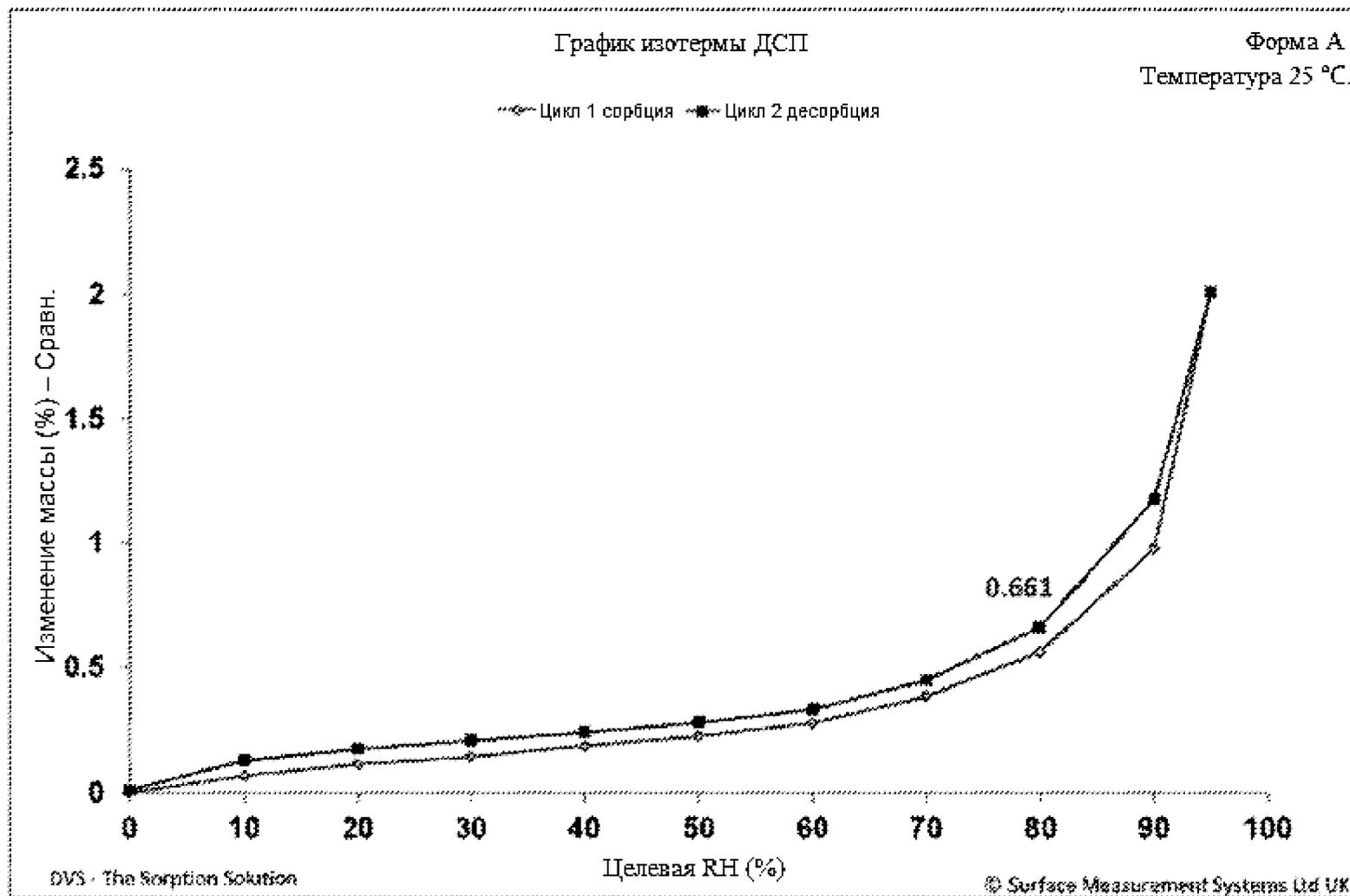
Фигура 8



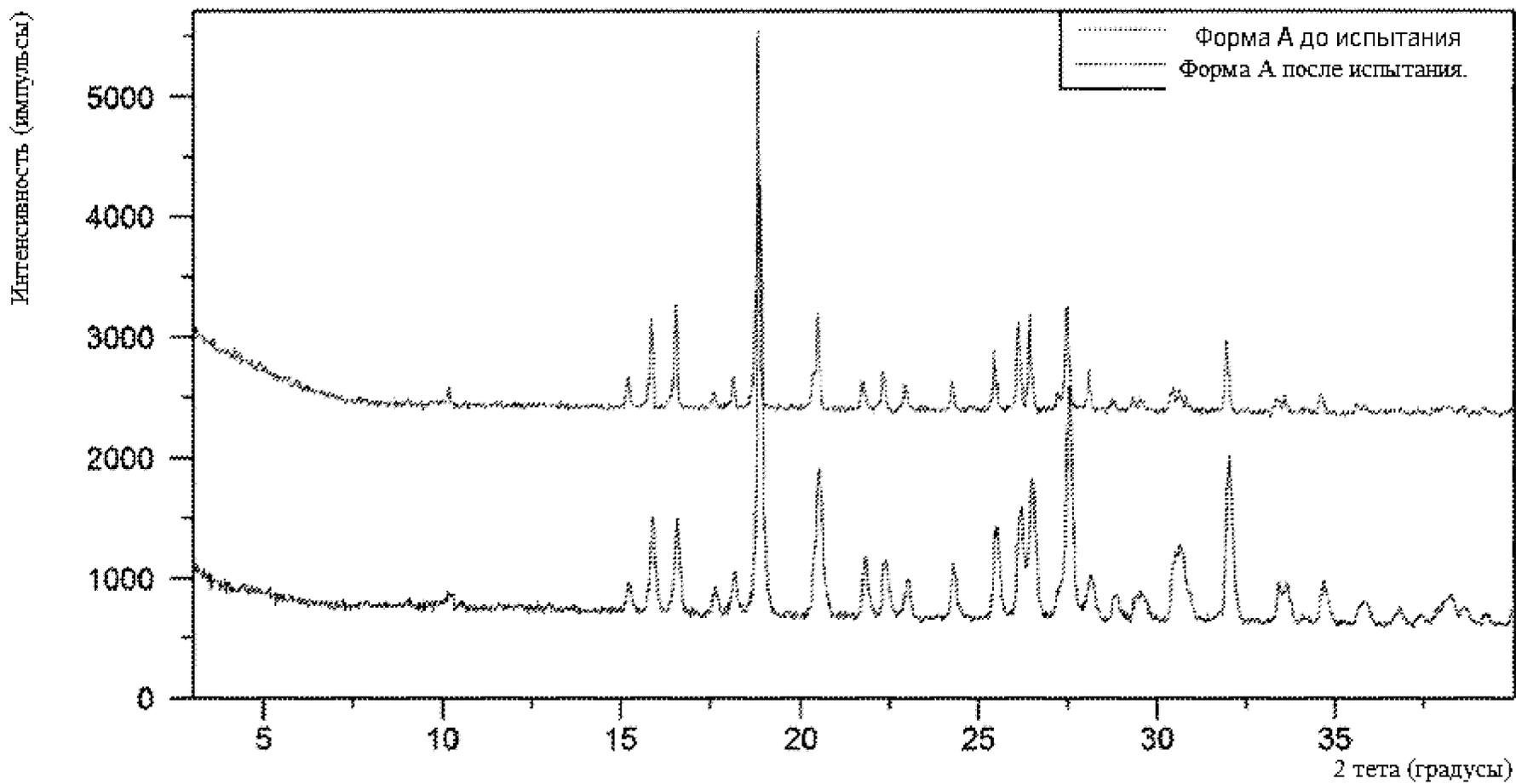
Фигура 9



Фигура 10

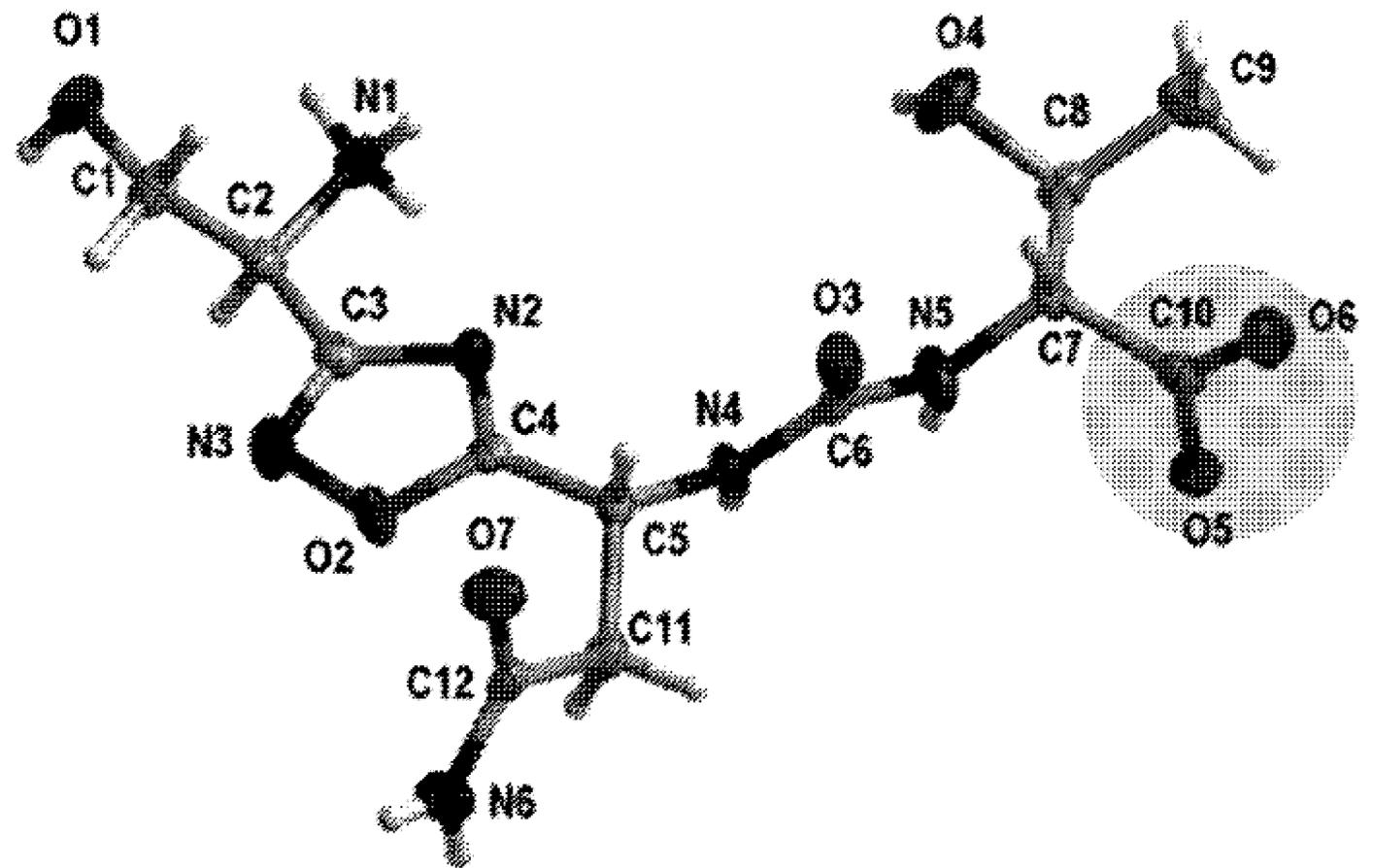


Фигура 11



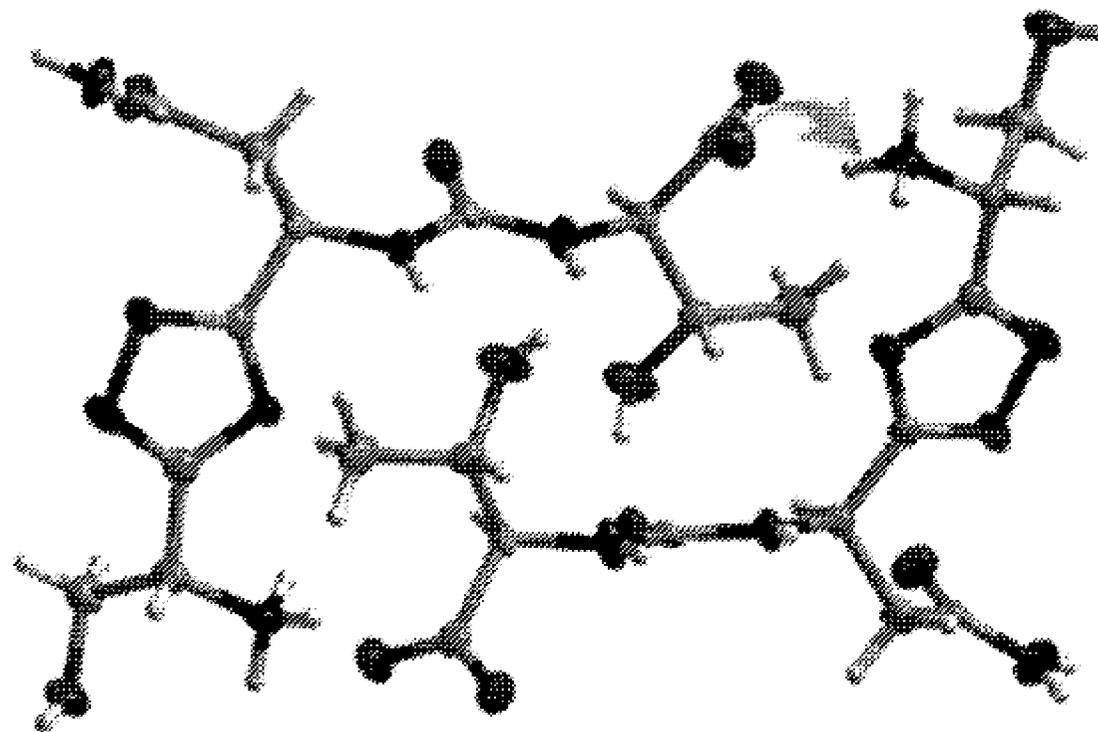
Фигура 12А

асимметричный элемент.

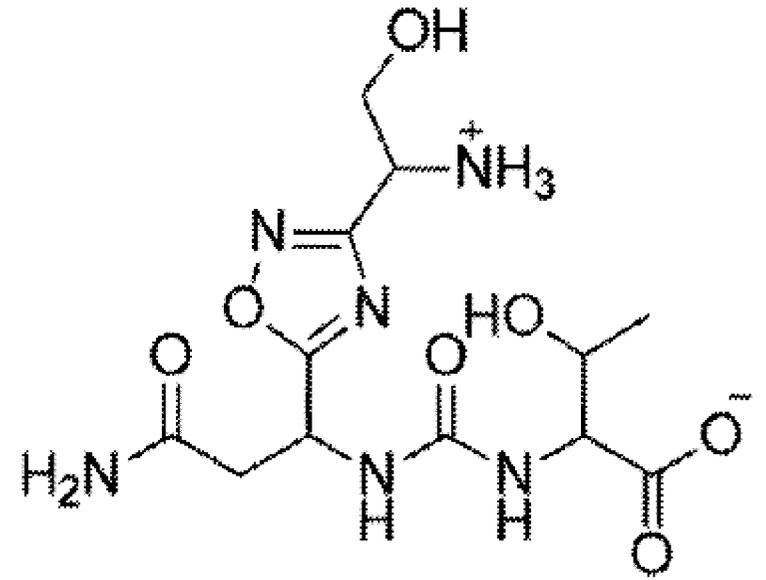


Фигура 12В

перенос протона.



Фигура 12С



Фигура 13

