

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092759 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.04.09(22) Дата подачи заявки  
2019.05.20(51) Int. Cl. C07D 413/12 (2006.01)  
C07C 57/15 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)

(54) ФУМАРАТНАЯ СОЛЬ 5-((5-МЕТИЛ-2-((3,4,5-ТРИМЕТИЛФЕНИЛ)АМИНО)ПИРИМИДИН-4-ИЛ)АМИНО)БЕНЗО[d]ОКСАЗОЛ-2(3H)-ОНА

(31) 62/675,820

(32) 2018.05.24

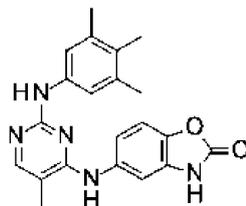
(33) US

(86) PCT/EP2019/062935

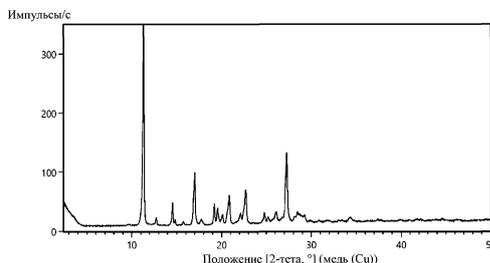
(87) WO 2019/224141 2019.11.28

(71) Заявитель:  
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)(72) Изобретатель:  
Шульц Хокан, Смит Рид Уоррен (SE)(74) Представитель:  
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Описаны фумаратная соль, в частности гемифумаратная соль 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она соединения (I), композиции, содержащие такую соль, и способы изготовления такой соли, в частности гемифумаратной соли соединения (I). Соль является пригодной для лечения состояний, таких как астма и CORD, включающего модуляцию пути JAK или ингибирование киназ JAK, в частности JAK1.



Соединение (I).



XRPD гемифумаратной соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)она

A1

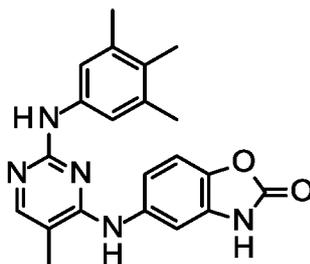
202092759

202092759

A1

**ФУМАРАТНАЯ СОЛЬ 5-((5-МЕТИЛ-2-((3,4,5-  
ТРИМЕТИЛФЕНИЛ)АМИНО)ПИРИМИДИН-4-ИЛ)АМИНО)-  
БЕНЗО[D]ОКСАЗОЛ-2(3H)-ОНА**

Настоящее изобретение относится к соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она, далее в данном документе называемой "соединением (I)", более конкретно к фумаратной соли соединения (I).



**Соединение (I)**

Ожидают, что фумаратная соль будет пригодной для лечения или профилактики состояний, опосредованных полностью или частично Янус-киназами (или JAK), которые представляют собой семейство цитоплазматических белковых тирозинкиназ, включающее JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Каждая из киназ JAK является селективной в отношении рецепторов определенных цитокинов, хотя несколько киназ JAK могут взаимодействовать с определенным цитокином или сигнальным путем. Исследования указывают на то, что JAK3 связывается с общей гамма-цепью ( $\gamma$ ) различных цитокиновых рецепторов. В частности, JAK3 селективно связывается с рецепторами и является частью пути передачи сигнала цитокинов IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21. Киназа JAK1, среди прочих, взаимодействует с рецепторами цитокинов IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 и IL-21. При связывании некоторых цитокинов с их рецепторами (например, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21) происходит олигомеризация рецепторов, что приводит к тому, что цитоплазматические хвосты связанных киназ JAK оказываются на близком расстоянии и способствуют трансфосфорилированию остатков тирозина киназы JAK. Данное транс-фосфорилирование приводит к активации киназы JAK.

Фосфорилированные киназы JAK связываются с различными белками-переносчиками сигнала и активаторами транскрипции (STAT). Такие белки STAT, которые представляют собой ДНК-связывающие белки, активированные путем фосфорилирования остатков тирозина, выполняют функцию как сигнальных молекул, так и факторов транскрипции, и, наконец, связываются с конкретными последовательностями

ДНК, присутствующими в промоторах цитокин-восприимчивых генов (Leonard et al., (2000), *J. Allergy Clin. Immunol.* 105:877-888). Передача сигнала JAK/STAT вовлечена в опосредование многих видов аномального иммунного ответа, таких как виды аллергии, астма, аутоиммунные заболевания, такие как отторжение трансплантата (аллотрансплантата), ревматоидный артрит, амиотрофический латеральный склероз и рассеянный склероз, а также при солидных злокачественных опухолях и видах гемобластоза, таких как лейкоз и лимфомы. Для обзора фармацевтического вмешательства в работу пути JAK/STAT см. Frank, (1999), *Mol. Med.* 5:432:456, и Seidel et al., (2000), *Oncogene* 19:2645-2656, и Vijayakriishnan et al, *Trends Pharmacol. Sci* **2011**, 32, 25-34, и Flanagan et al, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5023-5038.

Учитывая важность киназ JAK, соединения, которые модулируют путь JAK, могут быть пригодными для лечения заболеваний или состояний, в которые вовлечена функция лимфоцитов, макрофагов или тучных клеток (Kudlacz et al., (2004) *Am. J. Transplant* 4:51-57; Changelian (2003) *Science* 302:875-878). Состояния, при которых нацеливание на путь JAK или модуляция киназ JAK рассматриваются как терапевтически пригодные, включают лейкоз, лимфому, отторжение трансплантата (например, отторжение трансплантата островковых клеток поджелудочной железы, виды применения при трансплантации костного мозга (например, реакцию "трансплантат против хозяина"), аутоиммунные заболевания (например, диабет) и воспаление (например, астму, аллергические реакции).

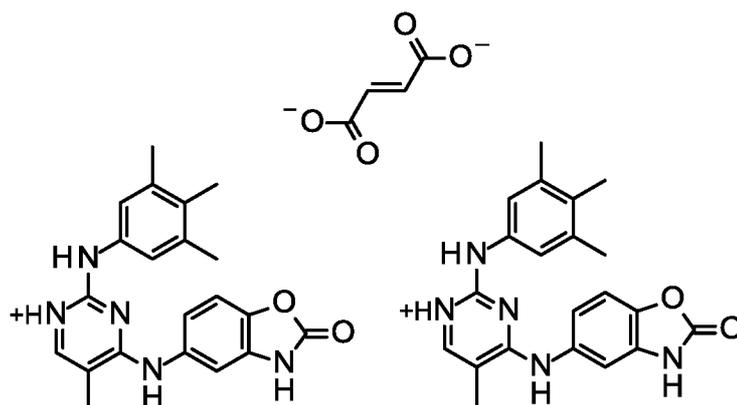
С учетом множества состояний, при которых предполагают пользу от лечения, включающего модуляцию пути JAK, очевидно, что новые соединения и новые формы соединений, которые модулируют пути JAK, и способы применения таких соединений должны обеспечивать значительные терапевтические преимущества для большого количества пациентов.

Соединение (I) описано в международной заявке на патент WO 2010/085684, где раскрыта группа соединений, ингибирующих JAK, и 700+ конкретных соединений (в том числе N2-(3,4,5-триметил)фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-

бензоксазол-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин в форме свободного основания, см. пример I-365). N2-(3,4,5-Триметил)-фенил-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиримидиндиамин также может называться 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-бензо[d]оксазол-2(3H)-оном. В международной заявке на патент WO 2012/15972 описано примерно 250 дополнительных соединений, ингибирующих JAK, в том числе различные соли N2-(3,4,5-триметил)фенил-

5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-2,4-пиримидиндиамина. В WO 2010/085684 или WO 2012/15972 отсутствует описание соли соединения (I) с фумаровой кислотой.

Авторы настоящего изобретения в данной работе обнаружили, что соединение (I) можно получать в виде фумаратной соли, в частности, в виде гемифумаратной соли, пригодной при лечении состояний, при которых нацеливание на путь JAK или ингибирование киназ JAK, в частности, JAK1, является терапевтически полезным.



**Гемифумаратная соль 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она**

Гемифумаратная соль соединения (I) характеризуется стехиометрическим соотношением соединение (I) : фумаровая кислота, составляющим 1 : 2 (как показано выше). Возможны другие стехиометрические соотношения для фумаратной соли соединения (I), например, соотношение соединение (I) : фумаровая кислота, составляющее 1 : 1, и следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие стехиометрические соотношения соединение (I) : фумаровая кислота.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что гемифумаратная соль, в частности, соединения (I), обладает предпочтительными свойствами по сравнению со свободным основанием соединения (I). Например, гемифумаратная соль соединения (I) характеризуется предпочтительным проявляемым профилем растворения, высокой растворимостью в воде и надлежащей истинной скоростью растворения.

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предусмотрена фумаратная соль соединения (I), в частности, гемифумаратная соль соединения (I).

Соответствующим образом, гемифумаратная соль соединения (I) является кристаллической. В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена кристаллическая гемифумаратная соль соединения (I).

Фумаратная соль соединения (I), в частности, гемифумаратная соль соединения (I), может существовать в сольватированных, а также в несольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные и несольватированные формы фумаратной соли соединения (I), в частности, гемифумаратной соли соединения (I).

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что кристаллическая форма гемифумаратной соли соединения (I), далее в данном документе называемая "формой А", характеризуется тем, что она обеспечивает порошковую рентгеновскую дифрактограмму (XRPD), по сути показанную на фиг. 1. Наиболее выраженные пики для формы А показаны в таблице 1 (см. пример 1).

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусматривается форма А, где указанная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с конкретными пиками при значениях угла  $2\theta$ , составляющих приблизительно 11,3, 16,9, 27,2°.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусматривается форма А, где указанная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с конкретными пиками при значениях угла  $2\theta$ , составляющих приблизительно 11,3, 14,5, 16,9, 22,6, 27,2°.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предусматривается форма А, где указанная форма А характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути аналогичной порошковой рентгеновской дифрактограмме, показанной на фигуре 1.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (фигура 2) для гемифумаратной соли соединения (I) демонстрирует эндотермическое плавление с температурой начала плавления, составляющей 307°C.

Соответствующим образом, форма А по сути не содержит других форм гемифумаратной соли соединения (I). Например, по меньшей мере 80% гемифумаратной соли соединения (I) представлено в форме формы А, конкретно по меньшей мере 90%, более конкретно по меньшей мере 95% и наиболее конкретно по меньшей мере 99% гемифумаратной соли соединения (I) представлено в форме формы А. В конкретном варианте осуществления по меньшей мере 98% гемифумаратной соли соединения (I) представлено в форме формы А. Ссылки в данном документе, например, на то, что 80% гемифумаратной соли соединения (I) представлено в форме формы А, означают % по весу гемифумаратной соли соединения (I).

Гемифумаратная соль соединения (I), описанная в данном документе, является кристаллической. Соответствующим образом, степень кристалличности, определенная с помощью данных порошковой рентгеновской дифракции, составляет, например, более чем приблизительно 60%, например, более чем приблизительно 80%, конкретно более чем приблизительно 90% и более конкретно более чем приблизительно 95%. В вариантах осуществления по настоящему изобретению степень кристалличности, определенная с помощью данных порошковой рентгеновской дифракции, составляет более чем приблизительно 98%, где % кристалличности означает % значение по весу от всей массы образца, которое является кристаллическим.

В предыдущих абзацах и в формуле изобретения, где определены пики порошковой рентгеновской дифракции для кристаллических форм соединения (I), термин "приблизительно" используют для указания того, что точное положение пиков (т. е. приведенные значения угла 2-тета) не следует воспринимать как абсолютные значения, поскольку, как будет понятно специалисту в данной области техники, точное положение пиков может слегка варьироваться в зависимости от измерительного устройства, в зависимости от образца или в результате незначительных колебаний в применяемых условиях для измерения. В предыдущих абзацах также изложено, что форма А гемифумаратной соли соединения (I) характеризуется порошковыми рентгеновскими дифрактограммами, "по сути" такими же, как порошковые рентгеновские дифрактограммы, показанные на фигуре 1, и характеризуется по сути наиболее выраженными пиками (значениями угла 2-тета), показанными в таблице 1. Следует понимать, что использование термина "по сути" в данном контексте также предназначено для указания того, что значения угла 2-тета порошковых рентгеновских дифрактограмм могут незначительно варьироваться в зависимости от устройства, в зависимости от образца или в результате незначительных колебаний в применяемых условиях для измерения, так что положения пиков, показанные на фигуре или приведенные в тексте, опять же, не следует рассматривать как абсолютные значения.

Известно из уровня техники, что может быть получена порошковая рентгеновская дифрактограмма, которая характеризуется одной или несколькими погрешностями измерения в зависимости от условий измерения (таких как оборудование, способ подготовки образца или применяемый прибор). В частности, общеизвестно, что значения интенсивности на порошковой рентгеновской дифрактограмме могут колебаться в зависимости от условий измерения и способа подготовки образца. Например, специалисту в области порошковой рентгенографии будет понятно, что относительные значения

интенсивности пиков могут различаться в зависимости от ориентации образца во время теста и от типа и установки применяемого устройства. Специалисту в данной области техники также будет понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой находится образец в дифрактометре, и калибровка нуля дифрактометра. Плоскостность поверхности образца также может оказывать незначительный эффект. Следовательно, специалисту в данной области техники будет понятно, что представленные в данном документе данные дифрактограммы не следует понимать как абсолютные, и любая кристаллическая форма, которая обеспечивает получение порошковой рентгеновской дифрактограммы, по сути, идентичной раскрываемой в данном документе, находится в пределах объема настоящего раскрытия (для дополнительной информации см. Jenkins, R & Snyder, R.L. "Introduction to X-Ray Powder Diffraction" John Wiley & Sons, 1996).

В общем, погрешность измерения угла дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме может составлять примерно плюс или минус  $0,1^\circ 2\text{-тета}$ , и такой уровень погрешности измерения (т. е. плюс или минус  $0,1^\circ$ ) следует принимать во внимание при рассмотрении данных порошковой рентгеновской дифракции в данном документе. Кроме того, следует понимать, что интенсивности могут колебаться в зависимости от экспериментальных условий и способа получения образца (например, предпочтительной ориентации).

Известно, что на температуру начала плавления могут оказывать влияние несколько параметров, таких как содержание примесей, размер частиц, условия получения образцов и измерения (например, скорость нагревания). Будет понятно, что могут быть получены альтернативные показания температуры плавления с помощью других типов оборудования или с применением условий, отличных от описанных в данном документе. Следовательно, значения температуры плавления и эндотермы, приведенные в данном документе, не должны восприниматься как абсолютные значения, и такие погрешности измерения следует учитывать при расшифровке данных DSC. Как правило, значения температуры плавления могут отклоняться на  $\pm 0,5^\circ\text{C}$  или меньше.

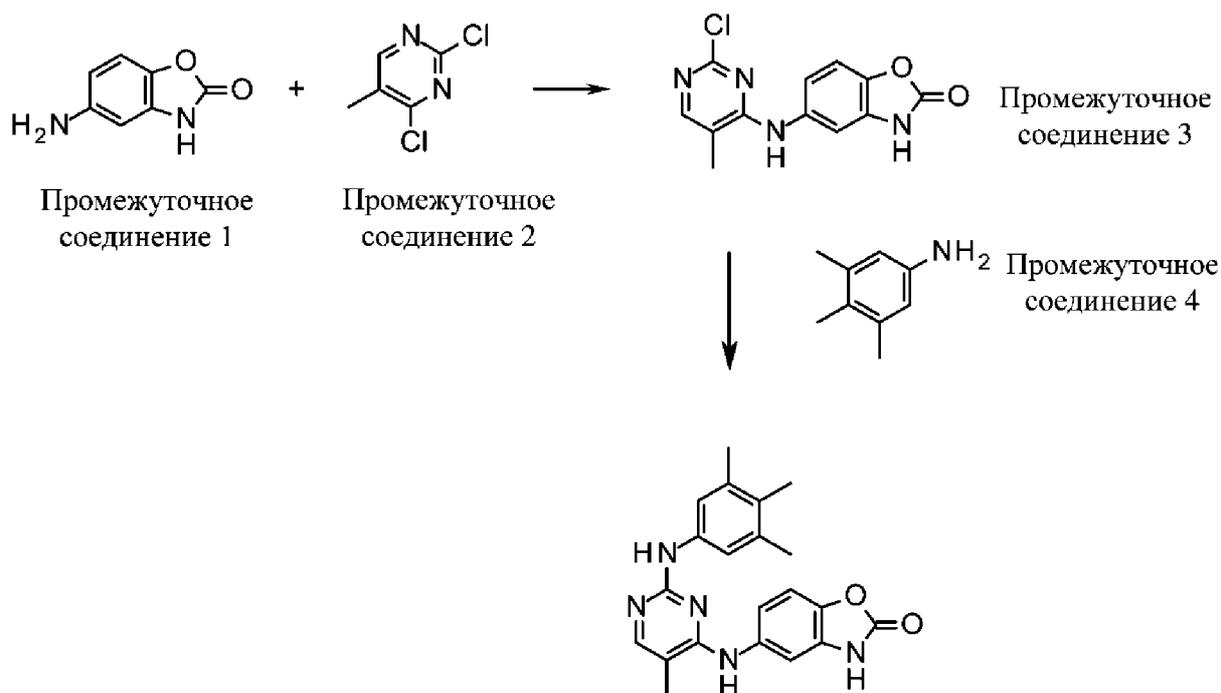
В случае кристаллической формы гемифумаратной соли соединения (I), такой как форма А в соответствии с настоящим изобретением, можно также описать ее характеристики и/или отличать ее от других физических форм с применением других подходящих методик анализа, например, NIR-спектроскопии или твердотельной спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

Химическую структуру фумаратной соли соединения (I), в частности, гемифумаратной соли соединения (I), по настоящему изобретению можно подтвердить с помощью стандартных способов, например, анализа на основе протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

#### Синтез свободного основания соединения (I)

Соединение (I) можно синтезировать с применением способов, описанных в WO 2010/085684, или как проиллюстрировано в примерах в данном документе.

Свободное основание соединения (I) также было получено в соответствии со способом, проиллюстрированным на реакционной схеме 1, где промежуточное соединение 1 загружают в реактор с метанолом с последующим добавлением бикарбоната натрия и воды и вводят в реакцию с промежуточным соединением 2.



Свободное основание соединения (I)

#### **Реакционная схема 1**

Промежуточные соединения 3 и 4 вводят в реакцию, как описано в примерах.

Затем в результате перекристаллизации свободного основания соединения (I) из определенных растворителей, таких как DMSO, получали соединение (I) с высокой чистотой. Кроме того, растворение свободного основания соединения (I) в DMSO обеспечивает указанный ниже способ получения гемифумаратной соли соединения (I),

который может быть подходящим для изготовления в большом масштабе гемифумаратной соли соединения (I).

Синтез фумаратной соли соединения (I), в частности, гемифумаратной соли соединения (I). В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусматривается способ получения фумаратной соли соединения (I), в частности, гемифумаратной соли соединения (I), предусматривающий:

- (i) растворение свободного основания соединения (I) в подходящем растворителе;
- (ii) растворение фумаровой кислоты в подходящем растворителе;
- (iii) смешивание двух растворов;
- (iv) необязательно добавление затравочных кристаллов (геми)фумаратной соли соединения (I);
- (v) необязательно добавление антирастворителя, такого как метанол или этанол;
- (vi) обеспечение кристаллизации (геми)фумаратной соли соединения (I);
- (vii) необязательно промывание кристаллов растворителем, таким как вода и/или метанол; и
- (viii) выделение (геми)фумаратной соли соединения (I).

#### Замечания в отношении стадий (i) и (ii)

В целях удобства свободное основание соединения (I) растворяют в подходящем растворителе, таком как DMSO (диметилсульфоксид). В целях удобства фумаровую кислоту растворяют в подходящем растворителе, таком как DMSO.

Кристаллизацию можно осуществлять с применением известных способов кристаллизации соединения из раствора, например, путем добавления затравочных кристаллов или путем перенасыщения раствора, содержащего (геми)фумаратную соль. Перенасыщенность можно достигнуть, например, путем охлаждения раствора, выпаривания растворителя из раствора или путем добавления подходящего антирастворителя в раствор.

Кристаллическую гемифумаратную соль соединения (I) можно получать, например, с помощью способов, описанных в данном документе в примерах. Продукт, получаемый с помощью любого из способов из описания и/или примеров, является дополнительным аспектом настоящего изобретения.

#### Фармацевтические композиции

Фумаратную соль соединения (I), в частности, гемифумаратную соль соединения (I), можно вводить путем ингаляции в виде микронизированных твердых частиц без

каких-либо дополнительных вспомогательных веществ, разбавителей или носителей. Фумаратную соль соединения (I), в частности, гемифумаратную соль соединения (I), также можно вводить в виде подходящей фармацевтической композиции.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, которая содержит фумаратную соль соединения (I), в частности, гемифумаратную соль соединения (I), в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. Гемифумаратную соль соединения (I) можно применять в композиции в любой форме, описанной в данном документе, например, в форме А.

Композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме, подходящей для введения путем ингаляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля) или для введения путем инсуффляции (например, в виде тонкодисперсного порошка) с применением подходящего устройства.

Композиции по настоящему изобретению можно получать с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, общеизвестных в данной области техники. Таким образом, композиции, предназначенные для ингаляции, могут содержать, например, микронизированную лактозу или другие подходящие вспомогательные вещества, например, в количестве не более 90% вес/вес композиции.

При необходимости фумаратную соль соединения (I), в частности, гемифумаратную соль соединения (I), можно подвергать размалыванию или микронизировать перед составлением для обеспечения однородного распределения частиц по размерам для гемифумаратной соли соединения (I). Например, гемифумаратную соль соединения (I) можно подвергать размалыванию с обеспечением среднего размера частиц, составляющего от приблизительно 1 мкм до 3 мкм. Подходящие способы размалывания и микронизации являются общеизвестными.

Количество активного ингредиента, объединенное с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, будет неизбежно варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению реципиента и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для ингаляции человеком, обычно будет содержать, например, от примерно 0,005 мг до 10 мг активного средства, смешанного с подходящим и допустимым количеством вспомогательного(вспомогательных) вещества(веществ), которое может изменяться от приблизительно 5 до приблизительно 95 процентов по весу от всей композиции.

Размер дозы фумаратной соли соединения (I), в частности, гемифумаратной соли соединения (I), для терапевтических или профилактических целей, разумеется, будет изменяться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и пути введения в соответствии с общеизвестными основами медицины.

В случае введения путем ингаляции, как правило, будут применять дозу в диапазоне, например, от 0,1 мкг/кг до 0,1 мг/кг веса тела, например, 5 мкг/кг.

Фумаратная соль соединения (I), в частности, гемифумаратная соль соединения (I), диссоциирует в водной среде до свободного основания соединения (I), которое обладает биологической активностью, которую оценивали в тестах и анализах, описанных в WO 2010/085684 (см., например, страницу 314, где показано, что в соответствии с клеточным анализом, соединение из примера I-365 характеризуется активностью в отношении JAK, составляющей  $IC_{50} < 0,5$  мкМ).

Соответственно, ожидают, что фумаратная соль соединения (I), в частности, гемифумаратная соль соединения (I), по настоящему изобретению, будет применимой в лечении заболеваний или медицинских состояний, полностью или частично опосредованных JAK, в частности, JAK1, т. е. фумаратную соль соединения (I), в частности, гемифумаратную соль соединения (I), можно применять для получения JAK-ингибирующего эффекта у теплокровных животных, нуждающихся в таком лечении.

Важно, что фумаратную соль соединения (I), в частности, гемифумаратную соль соединения (I), по настоящему изобретению можно применять для ингибирования киназ JAK *in vivo* в качестве терапевтического подхода к лечению или предупреждению заболеваний, опосредованных, полностью или частично, активностью киназ JAK (называемых в данном документе "заболеваниями, опосредованными киназой JAK"). Неограничивающие примеры заболеваний, опосредованных киназой JAK, которые можно лечить или предотвращать, включают таковые, указанные в WO 10/085684, такие как виды аллергии и астма.

В дополнение к нарушениям, перечисленным выше, фумаратная соль соединения (I), в частности, гемифумаратная соль соединения (I), может быть пригодной для лечения обструктивных, рестриктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей каких-либо типа, этиологии или патогенеза, в частности, обструктивного, рестриктивного или воспалительного заболевания дыхательных путей, в том числе, как указано выше, астмы, в частности, атопической астмы, аллергической астмы, неатопической астмы, бронхиальной астмы, неаллергической астмы, эмфизематозной астмы, астмы, вызванной физической нагрузкой, астмы, вызванной эмоциональным состоянием, приобретенной

астмы, обусловленной факторами окружающей среды, инфекционной астмы, ассоциированной с бактериальной, грибковой, протозойной и/или вирусной инфекцией, бронхиолита, кашлевого варианта астмы, астмы, индуцированной лекарственным средством, и т. п., ринита или синусита с различными этиологиями, в том числе без ограничения сезонного аллергического ринита, круглогодичного аллергического ринита, вазомоторного ринита, синусита, в том числе острого, хронического синусита, этмоидита, гайморита или сфероидального синусита; хронического обструктивного заболевания легких (COPD), хронического обструктивного заболевания легкого (COLD), хронического обструктивного заболевания дыхательных путей (COAD) или обструкции малых дыхательных путей, в том числе без ограничения хронического бронхита, эмфиземы легких, бронхоэктаза, муковисцидоза, облитерирующего бронхиолита; бронхита, в том числе, в частности, острого бронхита, острого гортанно-трахеального бронхита, хронического бронхита, сухого бронхита, продуктивного бронхита, инфекционного астматического бронхита, стафилококкового или стрептококкового бронхита и везикулярного бронхита.

Соответственно, предусматривается фумаратная соль соединения (I), в частности, гемифумаратная соль соединения (I), для применения в качестве лекарственного препарата.

В соответствии с дополнительным аспектом предусматривается фумаратная соль соединения (I), в частности, гемифумаратная соль соединения (I), для применения в обеспечении JAK-ингибирующего эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

Таким образом, в соответствии с данным аспектом предусматривается применение фумаратной соли соединения (I), в частности, гемифумаратной соли соединения (I), в изготовлении лекарственного препарата для применения в обеспечении JAK-ингибирующего эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта предусматривается способ обеспечения JAK-ингибирующего эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фумаратной соли соединения (I), в частности, гемифумаратной соли соединения (I).

В соответствии с дополнительным аспектом предусматривается фумаратная соль соединения (I), в частности, гемифумаратная соль соединения (I), для применения в предупреждении или лечении астмы или COPD.

В соответствии с дополнительным аспектом предусматривается применение fumarатной соли соединения (I), в частности, гемифумаратной соли соединения (I), в изготовлении лекарственного препарата для применения в предупреждении или лечении астмы или COPD.

В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта предусматривается способ предупреждения или лечения астмы или COPD у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества fumarатной соли соединения (I), в частности, гемифумаратной соли соединения (I).

Фумаратную соль соединения (I), в частности, гемифумаратную соль соединения (I), по настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими активными ингредиентами посредством одновременного, отдельного или последовательного введения. В одном аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает одновременное введение. В другом аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает отдельное введение. В дополнительном аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает последовательное введение. Если введение является последовательным или отдельным, то задержка во введении второго компонента не должна быть такой, чтобы был потерян полезный эффект комбинации.

Примеры других активных ингредиентов, которые можно применять в таких комбинациях, включают таковые, указанные как a) – k) в абзаце ниже.

В дополнительном аспекте предусматривается фармацевтическая композиция (например, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения одного из заболеваний или состояний, перечисленных в данном документе, таких как COPD или астма), содержащая fumarатную соль соединения (I), в частности, гемифумаратную соль соединения (I), и по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из:

- a) агониста бета-адренорецептора;
- b) антагониста мускаринового рецептора;
- c) комбинированного антагониста мускаринового рецептора и агониста бета-адренорецептора;
- d) агониста toll-подобного рецептора (такого как агонист TLR7 или TLR9);
- e) антагониста аденозина;
- f) агониста глюкокортикоидного рецептора (стероидного или нестероидного);
- g) антагониста p38;
- h) антагониста IKK2;

- i) антагониста PDE4;
- j) модулятора функции хемокинового рецептора (такого как антагонист рецептора CCR1, CCR2B, CCR5, CXCR2 или CXCR3); или
- k) антагониста CRTh2.

### **Подписи к фигурам**

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) для гемифумаратной соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она.

На фиг. 2 показана кривая дифференциальной сканирующей калориметрии для гемифумаратной соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она. Текст на фигуре показывает температуру начала эндотермических эффектов.

На фиг. 3 показаны профили растворения для микронизированных гемифумаратной соли (A), свободного основания (B) и соли HBr (C) 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-бензо[d]оксазол-2(3H)-она.

### **Примеры**

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано посредством следующих примеров, которые предназначены для пояснения нескольких вариантов осуществления настоящего изобретения. Такие примеры не предназначены и не должны восприниматься как ограничивающие объем настоящего изобретения. Будет ясно, что настоящее изобретение можно осуществлять на практике образом, отличным от конкретно описанных в данном документе. Различные модификации и варианты настоящего описания являются возможными, учитывая идеи в данном документе, и, следовательно, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

В примерах, если не указано иное:

(i) значения выхода приведены только для иллюстрирования и не обязательно являются максимально достигаемыми;

(ii) если они приведены, данные ЯМР представлены в форме значений дельта для основных диагностических протонов, приведенных в частях на миллион (ppm), с применением пердейттеродиметилсульфоксида (DMSO-d<sub>6</sub>) в качестве растворителя, если не указано иное; использовали следующие сокращения: s - синглет; d - дублет; t - триплет; q - квартет; m - мультиплет; br - широкий;

(iii) химические символы имеют их обычные значения; используются единицы и символы СИ;

(iv) соотношения растворителей приведены в виде объем:объем (об./об.);

(v) анализ с помощью порошковой рентгеновской дифракции проводили, как описано в примерах;

(vi) в примерах, приведенных ниже, количество молей и указанный выход относятся к исходным материалам и реагентам, составляющим 100% вес/вес, тем самым учитывается чистота применяемых материалов.

### **Пример 1**

Добавляли раствор фумаровой кислоты (84,9 мкл, 80 мМ) в MeOH (6,8 мкмоль) к твердому свободному основанию соединения (I) (5,4 мг, 14 мкмоль – получали, как описано ниже). Суспензию энергично перемешивали в течение 2 минут с применением вортекс-мешалки. Суспензия загущалась, и добавляли дополнительное количество (200 мкл) чистого MeOH. Суспензию перемешивали в течение дополнительно двух часов с применением магнитной мешалки при температуре окружающей среды. Образование соли и кристалличность подтверждали с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии (см. таблицу 1). Стехиометрию соли определяли с помощью ЯМР.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 2,00 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,31-7,32 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

Пик при 6,63 обусловлен противоионом фумаровой кислоты. Общая площадь под кривой (1H) демонстрирует, что стехиометрическое соотношение соединение (I) : фумаровая кислота составляет 1 : 2, т. е. указывает на гемифумаратную соль.

В случае XRPD, образцы устанавливали на подложках из монокристалла кремния (SSC) и порошковую рентгеновскую дифракцию записывали с помощью Theta-Theta PANalytical X'Pert PRO (длина волны рентгеновского излучения 1,5418 Å, излучение Cu с никелевым фильтром, напряжение 45 кВ, эмиссия нити накала 40 мА). Применяли автоматические изменяемые щели расходимости и противорассеивающие щели и образцы вращали во время измерения. Образцы сканировали в диапазоне значений угла 2-тета 2-50° с использованием ширины шага 0,013° и времени измерения на шаг 233 секунды с применением детектора PIXCEL (рабочая длина при значении угла 2-тета 3,35°).

**Таблица 1. Положения ( $^{\circ}2\theta$ ) и интенсивность пиков XRPD**

Положение	Интенсивность
11,28	vs
12,70	vw
14,48	w
14,76	vw
15,66	vw
16,92	m
17,71	vw
19,14	w
19,49	w
20,06	w
20,82	m
22,09	w
22,64	m
26,05	w
27,21	s
28,43	w
29,20	w
34,37	vw

Следующие определения применяли для относительной интенсивности (%): 81–100%, vs (очень сильная); 41–80%, str (сильная); 21–40%, med (средняя); 10–20%, w (слабая) 1–9%, vw (очень слабая).

#### **Свободное основание соединения (I)**

Свободное основание соединения (I) можно получать, как описано в WO 2010/085684 или как описано в примере 3 ниже. Свободное основание соединения (I) можно подвергать перекристаллизации перед применением, как описано ниже.

#### **Перекристаллизация свободного основания**

Добавляли DMSO (30 мл, 7,1 мл/г) к 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-ону (4,2 г, 11,19 ммоль) и смесь нагревали до 90°C. Нерастворимый материал отфильтровывали и при перемешивании прекращали нагревание с обеспечением постепенного охлаждения смеси до температуры окружающей среды. Смесь перемешивали в течение ночи при

температуре окружающей среды и твердый материал отфильтровывали. Осадок на фильтре тщательно промывали с помощью MeOH с получением примерно 2,7 г (64%) твердого вещества после высушивания в вакууме при температуре окружающей среды.

В качестве альтернативы, растворяли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (2,7 г) с применением примерно 24 мл DMSO при 90°C. Медленно добавляли MeOH (примерно 5 мл) и обеспечивали медленное охлаждение смеси до температуры окружающей среды. Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, фильтровали и осадок на фильтре тщательно промывали с помощью MeOH с получением 2,27 г (84%) твердого свободного основания соединения (I).

### **Пример 2**

Растворяли соединение (I) (50 мг, 0,13 ммоль – получали, как описано в данном документе) в DMSO (1 мл) при 60°C при перемешивании. Растворяли фумаровую кислоту (8 мг, 0,7 ммоль) в EtOH (1 мл) при 60°C и полученный раствор добавляли по каплям в раствор соединения (I) в DMSO при 60°C. Осаждение не происходило. Нагревание прекращали, и при примерно 55°C начиналось осаждение из раствора. Обеспечивали охлаждение суспензии до температуры окружающей среды при перемешивании в течение ночи. Твердое вещество выделяли путем фильтрации и твердую форму идентифицировали с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Термические события для гемифумаратной соли соединения (I) анализировали с помощью модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) на приборе TA DSC Q2000. Проводили измерения в отношении 2,7 мг материала, содержащегося в стандартной алюминиевой закрытой чашке с крошечным отверстием, в диапазоне температур от 20°C до 380°C при постоянной скорости нагревания 5°C в минуту с перекрывающейся модуляцией 0,6°C при интервале модуляции 45 секунд. Для продувки газом применяли азот (расход 50 мл в минуту).

Дифференциальная сканирующая калориметрия для гемифумаратной соли соединения (I) (фигура 2) демонстрирует эндотермическое плавление с температурой начала плавления, составляющей 307°C.

### **Пример 3**

Растворяли свободное основание соединения (I) (примерно 1,25 кг – получали, как описано ниже) в DMSO (примерно 15,7 л) при нагревании до 70-75°C. Растворяли фумаровую кислоту (примерно 190 г) в DMSO (600 мл) в отдельном сосуде и затем загружали в раствор свободного основания соединения (I). Применяли промывание линии

после того, как раствор фумаровой кислоты проходил через транспортную линию, для обеспечения полного добавления фумаровой кислоты в раствор соединения (I). Загружали затравочные кристаллы гемифумаратной соли соединения (I) (получали, например, как в примере 2) при температуре партии, составляющей примерно 70-75°C, для инициирования кристаллизации соли. Дополнительную кристаллизацию осуществляли путем добавления примерно 25 л этанола в течение длительного периода времени. Последовательно содержание партии охлаждали контролируемым образом до 5°C. Наконец, содержание партии фильтровали, промывали этанолом и высушивали (например, при 55-60°C в вакууме).

### **Свободное основание соединения (I)**

Получали свободное основание 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она (соединения (I)), как описано ниже.

### **Пример 3-А**

Суспендировали 2-хлор-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-4-пиримидинамин (94,3 г, 0,34 моль) и 3,4,5-триметиланилина гидрохлорид (69,2 г, 0,40 моль) в изопропанол (700 мл) и 2,2,2-трифторуксусной кислоте (TFA) (75,5 мл, 0,98 моль). Раствор нагревали при приблизительно 107°C (внешняя рубашка) в течение ночи в закрытом автоклаве. После примерно 36 часов загружали дополнительное количество TFA (3,8 мл) и реакционную смесь дополнительно выдерживали при 125°C (внешняя рубашка) под давлением приблизительно 1,4 бар в течение по меньшей мере 66 часов. Полученную реакционную смесь выгружали в другой реактор. Загружали 7 н. аммиак в метаноле (265 мл) и метанол (510 мл) в реакционную смесь, которую затем выдерживали в течение по меньшей мере 2 часов. Затем содержимое реактора фильтровали, взвесь промывали метанолом (1 л) и высушивали в печи (вес 290,1 г во влажном состоянии). С помощью анализа неочищенного твердого вещества показали чистоту 73,4%. Для повышения чистоты полученное твердое вещество измельчали с помощью ступки и пестика, загружали в метанол (2 л) на ультразвуковой бане и выдерживали в течение по меньшей мере 1 часа. Содержимое сосуда фильтровали и затем высушивали при 50°C в вакууме с получением 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она (чистота которого, как наблюдали, увеличивалась до 80,4%).

В другом варианте получения 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

суспендировали 2-хлор-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-4-пиримидинамин (94,3 г, 0,34 моль) и 3,4,5-триметиланилина гидрохлорид (69,4 г, 0,40 моль) в изопропанол (760 мл) и 2,2,2-трифторуксусной кислоте (TFA) (76 мл, 0,98 моль). Раствор нагревали до 125°C (внешняя рубашка) в течение ночи в закрытом автоклаве в течение по меньшей мере 72 часов. Полученную реакционную смесь выгружали в другой реактор. Загружали 7 н. аммиак в метаноле (265 мл) и метанол (510 мл) в реакционную смесь, которую выдерживали в течение по меньшей мере 2 часов, после чего помещали на ультразвуковую баню на 1 час. Затем содержимое реактора фильтровали, промывали метанолом (3 л) и высушивали в печи при 50°C.

Загружали 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (362 г, 0,96 моль) и метанол (6,5 л) в колбу объемом 10 л. В суспензию в атмосфере азота загружали бензолсульфовую кислоту (184,9 г, 1,17 моль). Раствор получали и выдерживали в течение по меньшей мере 16 часов. Полученную суспензию, которая образовывалась, фильтровали, промывали метанолом (1,0 л) и этилацетатом (1,0 л) и наконец высушивали до постоянного веса при 50°C с получением соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она и бензолсульфоновой кислоты.

Наконец, загружали соль 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она и бензолсульфоновой кислоты (396,2 г), этилацетат (11,0 л) и 2 М гидроксид натрия (2,0 л) в колбу объемом 20 л. Изначально образовывался раствор, после чего осаждалось твердое вещество. Содержимое сосуда выдерживали в течение по меньшей мере 1 часа, фильтровали, промывали метанолом (~3 л) и высушивали до постоянного веса при 50°C в вакууме с получением свободного основания 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она (соединения (I)).

### **Пример 3-В**

Нагревали суспензию 2-хлор-5-метил-N4-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-5-ил)-4-пиримидинамина (1,0 экв.), 3,4,5-триметиланилина (1,2 экв.) и диметилсульфоксида (DMSO) (10 отн. об.) до приблизительно 85-100°C в течение приблизительно 16-24 часов. После завершения реакции (как показали с помощью анализа HPLC; IPT: <6% для исходного материала пиримидинамина) смесь охлаждали до приблизительно 35°C. Загружали метанол (30 отн. об.), содержимое сосуда охлаждали до 5-7°C и выдерживали в течение приблизительно 45-60 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали метанолом. Влажное твердое вещество загружали обратно в реактор вместе с

триэтиламино (ТЕА) (2,0 экв.) и диметилсульфоксидом (DMSO) (5 отн. об.). Содержимое сосуда нагревали до приблизительно 75-80°C и затем охлаждали до приблизительно 45°C. В сосуд загружали метанол (20 отн. об.) и содержимое сосуда выдерживали в течение по меньшей мере 2-3 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и затем метанолом. Твердое вещество высушивали в печи при приблизительно 55-60°C в вакууме с получением свободного основания 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она (соединения (I)).

#### **Пример 4. Измерение растворения**

Профиль растворения для разных форм соединения (I) исследовали с применением  $\mu$ -DISS Profiler (Pion, Массачусетс) – уменьшенного устройства для тестирования растворения, где используются погружаемые зонды из стекловолокна, соединенные с фотодетектором на диодной матрице для сканирования поглощения в диапазоне от 200 до 700 нм *in situ*. В целом, добавляли 0,5 мг микронизированного материала в перемешиваемую среду для растворения (20 мл 0,1 М ацетатного буфера, рН 4,5, 200 об./мин., при 37°C). Профили растворения генерировали путем измерения УФ-поглощения при длине волны 280 нм. Представляющий интерес материал оценивали в трех повторностях.

Свободное основание соединения (I) и гемифумаратную соль соединения (I) получали, как описано.

Соль НВг соединения (I) получали следующим образом.

Добавляли НВг в растворе MeOH (179,8 мкл, 80 mM, 14,4 мкмоль) к соединению (I) (5,1 мг, 13,6 мкмоль). Суспензию энергично перемешивали в течение 2 минут с применением вортекс-мешалки. Суспензия загущалась, и добавляли дополнительное количество чистого MeOH (200 мкл). Суспензию перемешивали в течение дополнительно двух часов с применением магнитной мешалки при температуре окружающей среды. Образование соли и кристалличность подтверждали с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии.

Размер частиц материалов уменьшали путем микронизации следующим образом: с применением вихревой мельницы с диаметром 2 дюйма или жидкоструйной мельницы MC One с диаметром 1 дюйм с последующим измерением распределения частиц по размерам (PSD).

Тестируемое вещество подавали в камеру струйной мельницы с помощью системы подачи Вентури, посредством вибрационного питателя. Микронизацию обеспечивали

путем сталкивания частиц, осуществляемого с помощью сжатого газа (азота), который нагнетают с помощью форсунок, установленных под углом, в камеру струйной мельницы. Частицы разного размера развивают разную скорость и импульс, и по мере уменьшения размера частиц частицы двигаются по спирали в направлении центра струйной мельницы и выходят через выходное отверстие в собирательную емкость. Параметрами способа, которые влияют на размер частиц, в дополнение к собственным свойствам соединения, подлежащего микронизации, являются скорость подачи, давление при дроблении и давление при эффекте Вентури, и они изложены в таблице 2 ниже.

**Таблица 2. Параметры микронизации**

Тестируемое вещество	Тип мельницы	Скорость подачи	Давление при эффекте Вентури (бар)	Давление при дроблении (бар)	d(0,5) мкм
Свободное основание	Вихревая мельница	Постоянный поток	3	1	1,72
Гемифумаратная соль	Жидкоструйная мельница MC One	Постоянный поток	4	2	2,20
Бромидная соль	Жидкоструйная мельница MC One	Постоянный поток	4	2	2,52

PSD измеряли с применением лазерного дифракционного анализатора Malvern Mastersizer 2000, оснащенного питателем для сухого порошка Scirocco 2000.

Модель рассеяния:	по Фраунгоферу
Модель анализа:	универсальная (тонкодисперсный)
Чувствительность:	нормальная
RI частиц:	0,0
RI диспергирующего вещества:	1,0
Абсорбция:	0,0
Доля вибрационной подачи:	70%
Давление дисперсии:	2,75 бар

Время измерения: 3,105 с

Диапазон измерения: 3105

Время измерения фона: 10 с

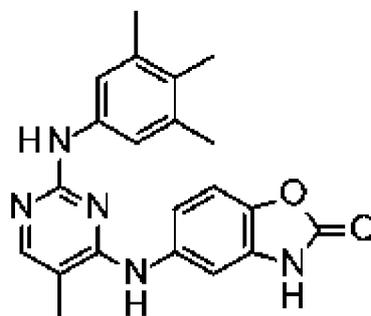
Диапазон измерения фона: 10000

Иллюстративные профили растворения изображены на фиг. 3 для микронизированного свободного основания, микронизированной соли НВг и микронизированной гемифумаратной соли.

Профиль растворения для гемифумаратной соли значительно отличается от такового для свободного основания в отношении исходной скорости растворения, а также измеренной растворимости во время данных экспериментальных условий. Гемифумаратная соль демонстрирует повышенную скорость растворения по сравнению со свободным основанием, а также повышенную растворимость (например, через 50 минут: ~6-кратное увеличение). Кроме того, данное улучшение наблюдали на протяжении всего эксперимента. Для сравнения, соль НВг демонстрировала совсем другой профиль растворения, не демонстрирующий никакого увеличения растворимости по сравнению с микронизированным свободным основанием через 1 час. Обе соли, изображенные на фигуре 3, демонстрировали измененные профили растворения по сравнению со свободным основанием. Другие соли также были исследованы, однако только гемифумаратная соль демонстрировала подходящий профиль растворения. Данный профиль представляет собой подходящий баланс между удовлетворительной (повышенной) растворимостью и подходящей кинетикой диссоциации соли по сравнению со свободным основанием. Соответственно, материал удерживается в легких только в течение подходящего периода времени (что способствует безопасности) и обеспечивает подходящую концентрацию активного материала в форме свободного основания, что также способствует эффективности.

### Формула изобретения

1. Фумаратная соль 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-бензо[d]оксазол-2(3H)-она (соединения (I)):



Соединение (I).

2. Соль по п. 1, которая представляет собой гемифумаратную соль 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она.

3. Соль по п. 2, которая представляет собой гемифумаратную соль 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она в кристаллической форме.

4. Соль по п. 3, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с конкретными пиками при значениях угла  $2\theta$ , составляющих 11,3, 16,9 и  $27,2^\circ (\pm 0,1^\circ)$ .

5. Соль по п. 3 или п. 4, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с конкретными пиками при значениях угла  $2\theta$ , составляющих приблизительно 11,3, 14,5, 16,9, 22,6 и  $27,2^\circ (\pm 0,1^\circ)$ .

6. Соль по любому из пп. 3-5, которая характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии с эндотермой плавления с температурой начала плавления, составляющей  $307^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

7. Способ получения гемифумаратной соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она по любому из пп. 2-6, предусматривающий:

(i) растворение свободного основания 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она в подходящем растворителе, таком как DMSO;

(ii) растворение фумаровой кислоты в подходящем растворителе, таком как DMSO;

(iii) смешивание двух растворов;

(iv) необязательно добавление затравочных кристаллов гемифумаратной соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она;

(v) обеспечение кристаллизации гемифумаратной соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она и

(vi) выделение гемифумаратной соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она.

8. Фармацевтическая композиция, которая содержит фумаратную соль 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она по любому из пп. 1-6 в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или носителем.

9. Фумаратная соль 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она по любому из пп. 1-6 для применения в качестве лекарственного препарата.

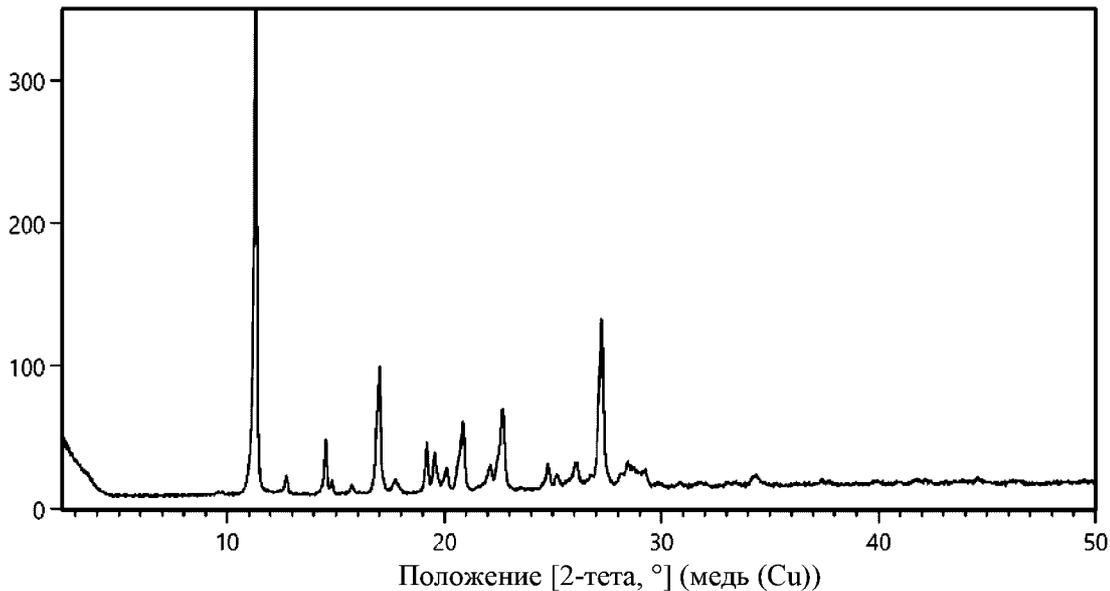
10. Применение фумаратной соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она

по любому из пп. 1-6 в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении астмы или COPD.

11. Фумаратная соль 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она по любому из пп. 1-6 для применения в лечении астмы или COPD.

12. Способ лечения астмы или COPD у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества фумаратной соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)-она по любому из пп. 1-6.

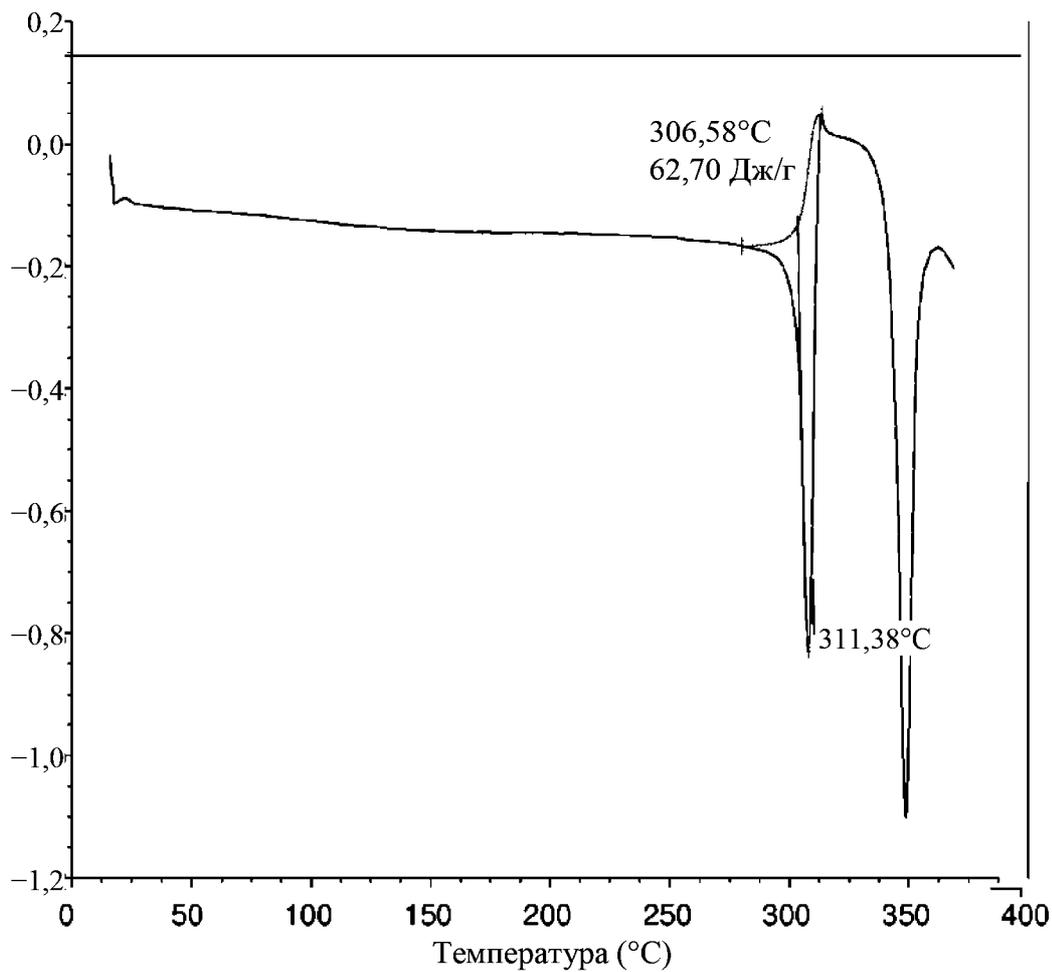
Импульсы/с



**Фиг. 1**

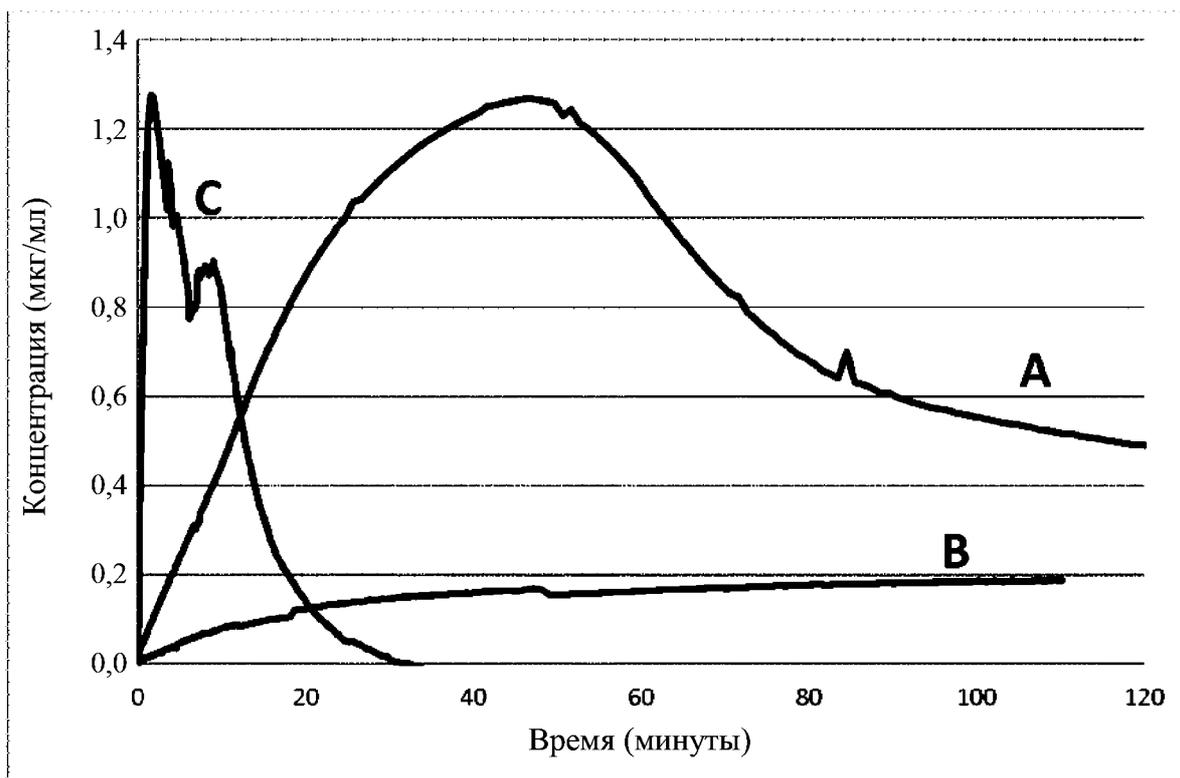
**XRPD гемифумаратной соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-  
триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)она**

Тепловой поток (Вт/г)



**Фиг. 2**

**DSC гемифумаратной соли 5-((5-метил-2-((3,4,5-  
триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)она**



Фиг. 3

**Профили растворения микронизированных гемифумаратной соли (А), свободного основания (В) и соли НВг (С) 5-((5-метил-2-((3,4,5-триметилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)бензо[d]оксазол-2(3H)она**