

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041565**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.07

(21) Номер заявки
201990723

(22) Дата подачи заявки
2017.09.21

(51) Int. Cl. **C07F 9/6558** (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

(31) **PCT/EP2016/072562**

(32) **2016.09.22**

(33) **EP**

(43) **2019.10.31**

(86) **PCT/EP2017/073858**

(87) **WO 2018/055016 2018.03.29**

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

(72) Изобретатель:
**Лойенбергер Даниэль, Ребер Штефан,
Фон Раумер Маркус (CH)**

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

(56) BALDONI DANIELA ET AL.: "A New Reversible and Potent P2Y12 Receptor Antagonist (ACT-246475): Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in a First-in-Man Trial", CLINICAL DRUG INVESTIGATION, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ, vol. 34, no. 11 1 November 2014 (2014-11-01), pages 807-818, XP009500681, ISSN: 1173-2563, DOI: 10.1007/s40261-014-0236-8 Retrieved from the Internet: URL: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-014-0236-8> [retrieved on 2014-10-21] cited in the application 2.2 "as powder (hydrochloride salt)"
EVA CAROFF ET AL.: "4-((R)-2-{{6-((S)-3-Methoxypyrrolidin-1-yl)-2-phenylpyrimidine-4-carbonyl}amino}-3-phosphonopropionyl)piperazine-1-carboxylic Acid Butyl Ester (ACT-246475) and Its Prodrug (ACT-281959), a Novel P2Y 12 Receptor Antagonist with a Wider Therapeutic Window in the Rat Than Clopidogrel", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 23, 10 December 2015 (2015-12-10), pages 9133-9153, XP055414260, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00933 cited in the application the whole document
WO-A1-2009069100

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты, к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные кристаллические формы, к фармацевтическим композициям, изготовленным из таких кристаллических форм, и к их применению в качестве лекарственного средства, в частности в качестве антагониста рецепторов P2Y₁₂.

B1**041565****041565 B1**

Изобретение относится к новым кристаллическим формам гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (который далее также называют "соединение·HCl"), к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные кристаллические формы, к фармацевтическим композициям, содержащим сложный бутиловый эфир 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (который далее также называют "соединение"), где соединение получают из указанных кристаллических форм соединения·HCl, к фармацевтическим композициям, изготовленным из таких кристаллических форм соединения·HCl, к применению кристаллических форм соединения·HCl в качестве антагонистов рецепторов P2Y₁₂ при лечении различных опосредованных рецепторами P2Y₁₂ заболеваний и нарушений и к применению соединения в качестве антагониста рецепторов P2Y₁₂ при лечении различных опосредованных рецепторами P2Y₁₂ заболеваний и нарушений, где соединение получают из указанных кристаллических форм соединения·HCl.

Предпосылки создания изобретения

Циркуляция крови от и к органам обеспечивает поступление кислорода, питательных веществ, а также выведение катаболических продуктов. По этой причине целостность кровеносных сосудов всегда имеет большое значение. Когда целостность сосудов нарушается, на месте повреждения активируется высокоэффективный механизм восстановления, который приводит к образованию заживляющего уплотнения для предотвращения дальнейшей потери крови. Этот основополагающий биологический процесс определяется как гемостаз.

Тромбоз является результатом патологического отклонения одного или нескольких компонентов, вовлеченных в гемостаз, что приводит к неконтролируемому образованию тромбоцитарного тромба и к закупорке сосуда. Тромбоциты с момента их открытия (Coller BS, Historical perspective and future directions in platelet research. *J. Thromb Haemost.* 2011; 9 Suppl 1:374-395) были описаны как способствующие гемостазу и тромбозу. В последнее время у пациентов с ишемической сердечной смертью были обнаружены атеросклеротические поражения в сочетании с окклюзионными тромбоцитарными тромбами (Davies M.J. et al., Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation.* 1986; 73:418-427).

Ингибирование агрегации тромбоцитов признано эффективной стратегией для предотвращения тромбоза у пациентов с атеросклеротическим заболеванием коронарных артерий (Jneid H. et al., 2012 accf/aha focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-st-elevation myocardial infarction (обновление руководства 2007 г. и замена специальной обновленной редакции 2011 г.): Отчет рабочей группы американского кардиологического общества/американской ассоциации кардиологов по практическому руководству. *J. Am Coll. Cardiol.* 2012; 60:645-681; O'Gara P.T. et al., 2013 accf/aha guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: Отчет рабочей группы американского кардиологического общества/американской ассоциации кардиологов по практическому руководству. *Circulation.* 2013; 127:e362-425), периферических артерий (Jagroop I.A. et al., The effect of clopidogrel, aspirin and both antiplatelet drugs on platelet function in patients with peripheral arterial disease. *Platelets.* 2004; 15:117-125; Matsagas M. et al., The effect of a loading dose (300 mg) of clopidogrel on platelet function in patients with peripheral arterial disease. *Clin Appl. Thromb Hemost.* 2003; 9:115-120), и мозгового кровообращения (Liu F. et al., P2Y₁₂ receptor inhibitors for secondary prevention of ischemic stroke. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16:1149-1165). Ингибирование P2Y₁₂ в качестве антиагрегантного подхода было подтверждено в многочисленных клинических исследованиях. Было продемонстрировано, что некоторые антагонисты P2Y₁₂ эффективно уменьшают риск нежелательных сердечно-сосудистых явлений у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) и у пациентов, которые подвергаются чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) (Cattaneo M., The platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate: Congenital and drug-induced defects. *Blood.* 2011; 117:2102-2112; Thomas M.R. et al., The future of P2Y₁₂ receptor antagonists. *Platelets.* 2015; 26:392-398; Wiviott S.D. et al., Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Lancet.* 2015; 386:292-302; Wallentin L., P2Y₁₂ inhibitors: Differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J.* 2009; 30:1964-1977). В действующих протоколах лечения антагонисты P2Y₁₂ определяют основную терапию для пациентов с ОКС (Jneid H. et al., 2012 accf/aha focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-st-elevation myocardial infarction (обновление руководства 2007 г. и замена специальной обновленной редакции 2011 г.): Отчет рабочей группы американского кардиологического общества/американской ассоциации кардиологов по практическому руководству. *J. Am Coll. Cardiol.* 2012; 60:645-681; O'Gara P.T. et al., 2013 accf/aha guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: Отчет рабочей группы американского кардиологического общества/американской ассоциации кардиологов по практическому руководству. *Circulation.* 2013; 127:e362-425).

На рынке появилось три не прямых антагониста P2Y₁₂ тиенопиридинового ряда, которые блокируют АДФ-индуцируемую активацию и агрегацию тромбоцитов: активный при пероральном введении тиклопидин, клопидогрель и прасугрел. Кроме того, одобрение на рынке получили два прямых антагониста

P2Y₁₂, которые не требуют метаболической активации и, по этой причине, демонстрируют более быстрое начало и конец действия: аналоги нуклеотидов тикагрелор и кангрелор.

Сложный бутиловый эфир 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты является сильнодействующим, обратимым и селективным антагонистом рецепторов P2Y₁₂ (Caroff E. et al., J. Med. Chem. 2015; 58:9133-9153; WO 2009/069100). Его хлористоводородную соль применяли в виде порошка в клиническом исследовании, впервые проводимом с участием людей (Baldoni et al., Clinical Drug Investigation 2014; 34:807-818).

Несмотря на то, что многие попытки кристаллизовать соединение·HCl из нескольких растворителей в однофазной системе растворителей потерпели неудачу, неожиданно было выявлено, что кристаллизация происходит в определенных гетерогенных системах растворителей. Полученные кристаллические формы соединения·HCl могут иметь преимущественные свойства с точки зрения потенциального применения соединения·HCl или соединения в качестве активного фармацевтического ингредиента. Такие преимущества могут включать более высокую чистоту; лучшую стабильность свойств при хранении; лучшие реологические свойства; меньшую гигроскопичность; лучшую воспроизводимость при изготовлении (например, лучшие фильтрационные свойства, лучшую воспроизводимость формирования и/или лучшее осаждение); и/или заданную структуру. Такие кристаллические формы соединения·HCl могут быть особенно подходящими в способе получения определенных фармацевтических композиций.

Описание чертежей

На фиг. 1 показана диаграмма порошковой рентгеновской дифракции соединения·HCl в виде кристаллической формы 1, где диаграмма порошковой рентгеновской дифракции отображена с использованием Cu K α излучения. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая представляет собой следующие проценты (относительные интенсивности пиков представлены в круглых скобках) при указанных углах рассеяния 2 θ (указаны выбранные пики из диапазона 3-30° 2 θ с относительной интенсивностью, которая больше или равняется 10%): 4,0° (100%), 5,0° (60%), 5,9° (23%), 11,7° (10%), 15,3° (13%), 19,3° (15%), 19,7° (11%) и 20,7° (10%).

На фиг. 2 показана диаграмма порошковой рентгеновской дифракции соединения·HCl в виде кристаллической формы 2, где диаграмма порошковой рентгеновской дифракции отображена с использованием Cu K α излучения. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая представляет собой следующие проценты (относительные интенсивности пиков представлены в круглых скобках) при указанных углах рассеяния 2 θ (указаны выбранные пики из диапазона 3-30° 2 θ с относительной интенсивностью, которая больше или равняется 10%): 5,2° (100%), 6,8° (26%), 8,0° (14%), 10,3° (66%), 10,8° (66%), 12,7° (10%), 15,4° (18%), 16,2° (13%), 20,3° (40%), 20,5° (28%) и 21,7° (13%).

На фиг. 3 показана диаграмма порошковой рентгеновской дифракции соединения·HCl в виде кристаллической формы 3, где диаграмма порошковой рентгеновской дифракции отображена с использованием Cu K α излучения. Диаграмма рентгеновской дифракции показывает пики, имеющие относительную интенсивность, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме, которая представляет собой следующие проценты (относительные интенсивности пиков представлены в круглых скобках) при указанных углах рассеяния 2 θ (указаны выбранные пики из диапазона 8-30° 2 θ с относительной интенсивностью, которая больше или равняется 10%): 5,5° (100%), 7,2° (43%), 11,0° (51%), 11,5° (45%), 13,0° (10%), 14,4° (15%), 16,6° (51%), 18,1° (39%), 18,5° (27%), 21,1° (32%), 22,0° (37%), 23,1° (17%), 24,3° (16%) и 26,1° (10%).

На диаграммах рентгеновской дифракции, представленных на фиг. 1-3, угол рассеяния 2 θ наносится на горизонтальную ось, и интенсивность наносится на вертикальную ось.

Для большей ясности уточним, что перечисленные выше пики описывают экспериментальные результаты порошковой рентгеновской дифракции, показанной на фиг. 1-3. Понятно, что для того, чтобы полностью и четко охарактеризовать соединение·HCl в соответствующей кристаллической форме в соответствии с настоящим изобретением, в отличие от приведенного выше перечня пиков требуется только выбор характеристических пиков.

Фиг. 4 показывает динамику гравиметрической сорбции паров в диапазоне, который составляет 20-75% ОВ (относительной влажности) при температуре 25°С (начиная от низких % ОВ и переходя к высоким % ОВ, т.е. цикл сорбции), соединения·HCl в виде кристаллической формы 1, которая была получена на основании примера 1А.

Фиг. 5 показывает динамику гравиметрической сорбции паров в диапазоне, который составляет 20-75% ОВ при температуре 25°С (начиная от высоких % ОВ и переходя к низким % ОВ, т.е. цикл десорбции), соединения·HCl в виде кристаллической формы 2, которая была получена на основании примера 2.

Фиг. 6 показывает динамику гравиметрической сорбции паров в диапазоне, который составляет 20-75% ОВ при температуре 25°С (начиная от низких % ОВ и переходя к высоким % ОВ, т.е. цикл сорбции),

соединения·HCl в виде кристаллической формы 3, которая была получена на основании примера 3А.

На диаграммах гравиметрической сорбции паров фиг. 4, 5 и 6 показатели относительной влажности (% ОВ) наносятся на горизонтальную ось, и изменение массы (% св, сухое вещество) на вертикальную ось.

Подробное описание изобретения

1) Первый вариант осуществления изобретения относится к кристаллическим формам гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение·HCl), характеризующимся

а) наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$ и $15,3^\circ$ (форма 1); или

б) наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,2^\circ$, $6,8^\circ$ и $10,3^\circ$ (форма 2); или

в) наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,5^\circ$, $11,0^\circ$ и $16,6^\circ$ (форма 3).

Понятно, что кристаллические формы в соответствии с вариантом осуществления 1) содержат соединение·HCl в виде соли соляной кислоты (гидрохлорид). Более того, указанная кристаллическая форма может содержать некоординационный и/или координационный растворитель (в частности, некоординационную и/или координационную воду). Термин координационный растворитель (в частности, термин координационная вода) в этой заявке используется в качестве термина для обозначения кристаллосольвата (в частности, кристаллогидрата). Во избежание сомнений, в этой заявке термин "кристаллогидрат" охватывает нестехиометрические гидраты. Также термин некоординационный растворитель в этой заявке применяют в качестве термина, предназначенного для обозначения абсорбированного естественным образом или физически захваченного растворителя (определения в соответствии с полиморфизмом в фармацевтической промышленности (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), раздел 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates). Кроме того, понятно, что кристаллическая форма может включать разные количества координационной воды в зависимости от относительной влажности и, таким образом, такая диаграмма порошковой рентгеновской дифракции может меняться в зависимости от относительной влажности. Кристаллическая форма 1, в частности, содержит примерно 0-3% координационной и/или некоординационной воды. В частности, кристаллическая форма 2 содержит примерно 5-10% координационной и/или некоординационной воды. Кристаллическая форма 3, в частности, содержит примерно 2,5-8% координационной и/или некоординационной воды.

2) Другой вариант осуществления относится к кристаллическим формам соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующимся

а) наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$, $11,7^\circ$, $15,3^\circ$ и $19,3^\circ$ (форма 1); или

б) наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,2^\circ$, $6,8^\circ$, $10,3^\circ$, $10,8^\circ$ и $15,4^\circ$ (форма 2); или

в) наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,5^\circ$, $7,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,5^\circ$ и $16,6^\circ$ (форма 3).

3) Другой вариант осуществления относится к кристаллическим формам соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующимся

а) наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$, $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $15,3^\circ$, $16,9^\circ$, $19,3^\circ$, $19,7^\circ$ и $20,7^\circ$ (форма 1); или

б) наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,2^\circ$, $6,8^\circ$, $8,0^\circ$, $10,3^\circ$, $10,8^\circ$, $12,7^\circ$, $15,4^\circ$, $16,2^\circ$, $20,3^\circ$ и $21,7^\circ$ (форма 2); или

в) наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,5^\circ$, $7,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,5^\circ$, $14,4^\circ$, $16,6^\circ$, $18,1^\circ$, $21,1^\circ$ и $22,0^\circ$ (форма 3).

4) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$ и $15,3^\circ$.

5) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$, $11,7^\circ$, $15,3^\circ$ и $19,3^\circ$.

6) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$, $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $15,3^\circ$, $16,9^\circ$, $19,3^\circ$, $19,7^\circ$ и $20,7^\circ$.

7) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), которая по сути демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрак-

тограмму, которая показана на фиг. 1.

8) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,2^\circ$, $6,8^\circ$ и $10,3^\circ$.

9) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,2^\circ$, $6,8^\circ$, $10,3^\circ$, $10,8^\circ$ и $15,4^\circ$.

10) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,2^\circ$, $6,8^\circ$, $8,0^\circ$, $10,3^\circ$, $10,8^\circ$, $12,7^\circ$, $15,4^\circ$, $16,2^\circ$, $20,3^\circ$ и $21,7^\circ$.

11) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), которая по сути демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, которая показана на фиг. 2.

12) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,5^\circ$, $11,0^\circ$ и $16,6^\circ$.

13) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,5^\circ$, $7,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,5^\circ$ и $16,6^\circ$.

14) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $5,5^\circ$, $7,2^\circ$, $11,0^\circ$, $11,5^\circ$, $14,4^\circ$, $16,6^\circ$, $18,1^\circ$, $21,1^\circ$ и $22,0^\circ$.

15) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 1), которая по сути демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, которая показана на фиг. 3.

16) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме, такой как, по существу, чистая кристаллическая форма гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение·HCl), которую можно получить посредством

а) добавления водн. 33%-й HCl (5,1 об.) к раствору бутил 4-((R)-3-(диэтоксифосфорил)-2-(6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбоксамидо)пропаноил)пиперазин-1-карбоксилата в смеси ДХМ и ТГФ (5,5 об.);

б) перемешивания на протяжении 4-12 ч при температуре, составляющей $20-30^\circ\text{C}$;

в) добавления воды (8,2 об.) и ДХМ (8,2 об.) при температуре, составляющей $20-30^\circ\text{C}$;

г) разделения слоев и экстракции с использованием ДХМ (8,2 об.);

д) удаления растворителя посредством перегонки при $T_i=50^\circ\text{C}$, добавления ацетона (8,7 об.) и последующего удаления растворителя посредством перегонки при $T_i=50^\circ\text{C}$ до тех пор, пока не останется окончательное количество, которое составляет 7,0 об.;

е) добавления ацетона (18,5 об.) при $T_i=50^\circ\text{C}$;

ё) добавления воды (0,5 об.) при $T_i=50^\circ\text{C}$ в течение 30 мин и перемешивания при $T_i=56^\circ\text{C}$ на протяжении 3,5 ч;

ж) охлаждения до $20-30^\circ\text{C}$ в течение 2 ч и перемешивания при температуре $20-30^\circ\text{C}$ на протяжении 1,5 ч; и

з) выделения полученного твердого остатка.

17) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 16), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$ и $15,3^\circ$.

18) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 16), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$, $11,7^\circ$, $15,3^\circ$ и $19,3^\circ$.

19) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 16), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0^\circ$, $5,0^\circ$, $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $15,3^\circ$, $16,9^\circ$, $19,3^\circ$, $19,7^\circ$ и $20,7^\circ$.

20) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 16), которая по сути демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, которая показана на фиг. 1.

21) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответ-

ствии с любым из вариантов осуществления 4)-7), которую можно получить посредством способа варианта осуществления 16).

22) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме, такой как, по существу, чистая кристаллическая форма гидрохлорида сложного бугилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение·HCl), которую можно получить посредством

а) уравнивания образца соединения·HCl в виде кристаллической формы в соответствии с любым из вариантов осуществления 4)-7) при ОВ>90% и примерно при КТ; и

б) уравнивания полученного образца примерно при ОВ=40% и примерно при КТ.

В частности, первая стадия уравнивания требует около 3 дней, и вторая стадия уравнивания требует около 1 дня.

23) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 22), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : 5,2°, 6,8° и 10,3°.

24) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 22), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : 5,2°, 6,8°, 10,3°, 10,8° и 15,4°.

25) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 22), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : 5,2°, 6,8°, 8,0°, 10,3°, 10,8°, 12,7°, 15,4°, 16,2°, 20,3° и 21,7°.

26) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 22), которая по сути демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, которая показана на фиг. 2.

27) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 8)-11), которую можно получить посредством способов варианта осуществления 22).

28) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме, такой как, по существу, чистая кристаллическая форма гидрохлорида сложного бугилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение·HCl), которую можно получить посредством

а) уравнивания образца соединения·HCl в виде кристаллической формы в соответствии с любым из вариантов осуществления 8)-11) в потоке осушенного азота примерно при КТ; и

б) уравнивания полученного образца примерно при ОВ=40% и примерно при КТ.

В частности, первая стадия уравнивания требует около 1 дня для 100 мг образца при потоке газа, составляющего примерно 400 мл/мин, и вторая стадия уравнивания требует около 1 дня.

29) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 28), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : 5,5°, 11,0° и 16,6°.

30) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 28), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : 5,5°, 7,2°, 11,0°, 11,5° и 16,6°.

31) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 28), характеризующейся наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : 5,5°, 7,2°, 11,0°, 11,5°, 14,4°, 16,6°, 18,1°, 21,1° и 22,0°.

32) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с вариантом осуществления 28), которая по сути демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, которая показана на фиг. 3.

33) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 12)-15), которую можно получить посредством способов варианта осуществления 28).

34) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 4)-7) или 16)-21), которая по сути демонстрирует профиль гравиметрического поглощения влаги (цикл сорбции), который показан на фиг. 4, где профиль гравиметрического поглощения влаги устанавливаются при температуре 25°C.

35) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 8)-11) или 22)-27), которая по сути демонстрирует профиль гравиметрического поглощения влаги (цикл десорбции), который показан на фиг. 5, где профиль гравиметрического поглощения влаги устанавливаются при температуре 25°C.

36) Другой вариант осуществления относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 12)-15) или 28)-33), которая по сути демонстрирует профиль гравиметрического поглощения влаги (цикл сорбции), который показан на фиг. 6, где профиль гравиметрического поглощения влаги устанавливают при температуре 25°C.

37) Способ получения соединения·HCl в виде кристаллической формы в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-7), где способ содержит следующие стадии:

а) добавление ацетона (10-30 об.) к раствору, содержащему соединение·HCl и неполярный растворитель (0,5-3,0 об.; 0,5-3,0 л на 1 кг соединения·HCl), при 45-60°C, где неполярный растворитель выбирают из (C₁₋₂)хлороалкана;

б) добавление воды (0,3-0,7 об.) при 45-60°C;

в) перемешивание смеси в условиях охлаждения от температуры, составляющей 45-60°C, до температуры, составляющей 30°C или ниже, на протяжении по меньшей мере 1 ч; и

г) выделение полученного кристаллического материала.

38) Способ в соответствии с вариантом осуществления 37), где количество добавленного ацетона на стадии а) составляет примерно 20 об.

39) Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 37) или 38), где количество неполярного растворителя на стадии а) составляет 1,0-2,0 об., и где неполярный растворитель является дихлорметаном.

40) Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 37)-39), где количество добавленной воды на стадии б) составляет 0,4-0,6 об. (и в частности, 0,5 об.).

41) Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 37)-40), где смесь перемешивают на стадии в) от 1 до 4 ч при температуре, составляющей 45-60°C, и впоследствии охлаждают до температуры, находящейся в диапазоне между 20 и 30°C (в частности, 25°C), на протяжении 1-2 ч.

42) Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 37)-41), где выделение на стадии г) осуществляют посредством фильтрования.

43) Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 37)-42), где раствор, содержащий соединение·HCl и неполярный растворитель, который применяют на стадии а), получают посредством способа, содержащего стадии

а) осуществления взаимодействия (S)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбоновой кислоты или ее соли (в частности, ее натриевой соли) с бутил (R)-4-(2-амино-3-(диэтоксифосфорил)пропаноил)пиперазин-1-карбоксилатом в присутствии амидного связывающего агента;

б) экстракции с использованием смеси растворителей, содержащей (C₁₋₂)хлороалкан (в частности, дихлорметан); и

воду или водный раствор неорганической соли (в частности, водный раствор гидрокарбоната натрия);

в) добавления водной соляной кислоты и перемешивания смеси;

г) экстракции с использованием смеси растворителей, содержащей (C₁₋₂)хлороалкан (в частности, дихлорметан); и

воду или водный раствор неорганической соли (в частности, воду); и

д) удаления растворителей до тех пор, пока количество (C₁₋₂)хлороалкана не составит 0,5-3,0 л на 1 кг (в частности, 1,0-2,0 л на 1 кг) соединения·HCl.

Следовательно, на основании взаимозависимости разных вариантов осуществления 1)-43), как раскрыто в этой заявке выше, возможны и предполагаются, и при этом специально раскрыты в индивидуализированном виде следующие варианты осуществления:

1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 7+1, 8+1, 9+1, 10+1, 11+1, 12+1, 13+1, 14+1, 15+1,

16, 17+16, 18+16, 19+16, 20+16, 21+4+1, 21+5+1, 21+6+1, 21+7+1, 22, 23+22,

24+22, 25+22, 26+22, 27+8+1, 27+9+1, 27+10+1, 27+11+1, 28, 29+28, 30+28, 31+28,

32+28, 33+12+1, 33+13+1, 33+14+1, 33+15+1, 34+4+1, 34+5+1, 34+6+1, 34+7+1,

34+16, 34+17+16, 34+18+16, 34+19+16, 34+20+16, 34+21+4+1, 34+21+5+1,

34+21+6+1, 34+21+7+1, 35+8+1, 35+9+1, 35+10+1, 35+11+1, 35+22, 35+23+22,

35+24+22, 35+25+22, 35+26+22, 35+27+8+1, 35+27+9+1, 35+27+10+1,

35+27+11+1, 36+12+1, 36+13+1, 36+14+1, 36+15+1, 36+28, 36+29+28, 36+30+28,

36+31+28, 36+32+28, 36+33+12+1, 36+33+13+1, 36+33+14+1, 36+33+15+1, 37,

38+37, 39+37, 39+38+37, 40+37, 40+38+37, 40+39+37, 40+39+38+37, 41+37,

41+38+37, 41+39+37, 41+39+38+37, 41+40+37, 41+40+38+37, 41+40+39+37,

41+40+39+38+37, 42+37, 42+38+37, 42+39+37, 42+39+38+37, 42+40+37,
 42+40+38+37, 42+40+39+37, 42+40+39+38+37, 42+41+37, 42+41+38+37,
 42+41+39+37, 42+41+39+ 38+37, 42+41+40+37, 42+41+40+38+37,
 42+41+40+39+37, 42+41+40+39+38+37, 43+37, 43+38+37, 43+39+37,
 43+39+38+37, 43+40+37, 43+40+38+37, 43+40+39+37, 43+40+39+38+37,
 43+41+37, 43+41+38+37, 43+41+39+37, 43+41+39+38+37, 43+41+40+37,
 43+41+40+38+37, 43+41+40+39+37, 43+41+40+39+38+37, 43+42+37,
 43+42+38+37, 43+42+39+37, 43+42+39+38+37, 43+42+40+37, 43+42+40+38+37,
 43+42+40+39+37, 43+42+40+39+38+37, 43+42+41+37, 43+42+41+38+37,
 43+42+41+ 39+37, 43+42+41+39+38+37, 43+42+41+40+37, 43+42+41+40+38+37,
 43+42+41+40+ 39+37, 43+42+41+40+39+38+37;

в приведенном выше перечне числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, представленной в этой заявке выше, тогда как "+" указывает на зависимость от другого варианта осуществления. Разные индивидуализированные варианты осуществления разделяют запятыми. Другими словами, например, "21+4+1" относится к варианту осуществления 21), который зависит от варианта осуществления 4), который зависит от варианта осуществления 1), т.е. вариант осуществления "21+4+1" соответствует варианту осуществления 1), который дополнительно характеризуется признаками вариантов осуществления 4) и 21).

Для большей ясности уточним, что всякий раз, когда один из приведенных выше вариантов осуществления ссылается на "пики на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ ", указанную диаграмму порошковой рентгеновской дифракции получают посредством применения комбинированного $\text{Cu K}\alpha 1$ и $\text{K}\alpha 2$ излучения, без удаления $\text{K}\alpha 2$; и указанное необходимо понимать таким образом, что точность значений 2θ , которые представлены в этой заявке, находится в диапазоне, который составляет $\pm 0,1-0,2^\circ$. В частности, когда в вариантах осуществления в соответствии с изобретением и в формуле изобретения указывают угол рассеяния 2θ для пика, то представленное значение 2θ должно пониматься как диапазон от указанного значения $-0,2^\circ$ до $+0,2^\circ$ к указанному значению ($2\theta \pm 0,2^\circ$); и предпочтительно от $-0,1^\circ$ от указанного значения до $+0,1^\circ$ до указанного значения ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

В случае, когда в отношении соединений, твердых веществ, фармацевтических композиций, заболеваний и подобного применяется форма множественного числа, то также подразумевается одно соединение, твердое вещество, фармацевтическая композиция, заболевание или подобное.

Определения, представленные в этой заявке, предназначены для единообразного применения к соответствующему объекту, который определен в любом из вариантов осуществления 1)-43), и, с соответствующими изменениями, ко всему описанию и формуле изобретения, пока не будет представлено иное четко указанное определение, обеспечивающее более широкое или более узкое определение. При этом хорошо известно, что определение или предпочтительное определение термина или выражения определяет и может заменять соответствующий термин или выражение, независимо от (и в сочетании с) какого-либо определения или предпочтительного определения какого-либо или всех других терминов или выражений, которые определены в этой заявке.

Термин " (C_{1-2}) хлороалкан" относится к алкановой группе, которая содержит один или два атома углерода, в которой один или большее количество (и возможно все) атомов водорода были заменены хлором. Например, (C_{1-2}) хлороалкановая группа содержит один или два атома углерода, в которой от одного до шести (в частности, два) атомов водорода были заменены хлором. Предпочтительными примерами (C_{1-2}) хлороалкановых групп являются дихлорметан и 1,2-дихлорэтан (и в частности, дихлорметан).

Термин "амидный связывающий агент" относится к соединению, которое способствует образованию химической связи (амидной связи) между $-\text{COOH}$ группой карбоновой кислоты и $-\text{NH}_2$ группой амина. Типичные примеры амидных связывающих агентов представляют собой карбодиимиды (такие как дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид) в присутствии или отсутствие добавки, такой как 1-гидроксибензотриазол, 1-гидрокси-7-аза-1Н-бензотриазол или N-гидроксисукцинимид; реагенты на основе фосфония (такие как бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат или бензотриазол-1-илокси-трипирролидинофосфония гексафторфосфат); реагенты на основе аминия (такие как 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиламиния тетрафторборат, 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиламиния гексафторфосфат или 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметиламиния гексафторфосфат); а также ангидрид 2-пропанфосфоновой кислоты; предпочтительным является 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид в присутствии 1-гидроксибензотриазола.

В контексте настоящего изобретения термин "энантиомерно обогащенный" в частности, понимает-

ся как такой, который означает, что по меньшей мере 90, предпочтительно по меньшей мере 95 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% по массе соединения (или соединения·HCl) присутствует в виде одного энантиомера соединения (или соединения·HCl). Понятно, что любая ссылка на "соединение" (или на "соединение·HCl") относится к 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил) пиперазин-1-карбоновой кислоте (или к его соли HCl) в энантиомерно обогащенном или в чистом виде.

В контексте настоящего изобретения термин "по существу, чистое" понимается как такой, который означает, в частности, что по меньшей мере 90, предпочтительно по меньшей мере 95 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 99% по массе кристаллов соединения·HCl присутствует в виде кристаллической формы в соответствии с настоящим изобретением.

При определении наличия пика, например, на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции общепринятый подход состоит в осуществлении указанного относительно соотношения S/N (S=сигнал, N=шум). В соответствии с указанным определением, когда утверждают, что на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции присутствует пик, понятно, что соответствующий пик на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции определяется наличием соотношения S/N (S=сигнал, N=шум), которое является больше чем x (x при этом представляет собой числовое значение больше чем 1), обычно, больше чем 2, в частности больше чем 3.

В контексте указано, что кристаллическая форма по сути демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, которая показана на фиг. 1, 2, или 3, соответственно, термин "по сути" означает, что, по меньшей мере, должны присутствовать основные пики диаграммы, которая показана на указанных фигурах, т.е. пики, которые имеют относительную интенсивность, которая составляет более 20%, в частности более 10%, по сравнению с наиболее интенсивным пиком на диаграмме. Однако специалист в области порошковой рентгеновской дифрактометрии знает, что относительные интенсивности на диаграммах порошковой рентгеновской дифракции могут испытывать сильные изменения интенсивности вследствие эффектов предпочтительной ориентации.

Термин "уравновешивание", как его используют в контексте выражения "уравновешивание образца соединения·HCl", относится к стадии выдерживания образца в течение времени установления равновесия в определенных условиях, таких как конкретно заданная относительная влажность, конкретно заданный газовый поток и/или конкретно заданная температура, где термин "время установления равновесия" относится к времени, которое требуется для получения, по существу, постоянного содержания воды в образце. Содержание воды является "по существу, постоянным", если изменение содержания воды составляет менее 5%, когда образец выдерживают на протяжении 24 ч в определенных заданных условиях.

В настоящей заявке термин "примерно", расположенный перед числовым значением "X", если он не используется в отношении температур, относится к диапазону, составляющему от X -10% от X до X +10% от X, и предпочтительно к диапазону, составляющему от X -5% от X до X +5% от X; наиболее предпочтительно составляет X. Конкретно, в случае температур, термин "примерно", расположенный перед температурой "Y", относится к диапазону, который начинается от температуры Y -10°C до Y +10°C, предпочтительно к диапазону, составляющему от Y -3°C до Y +3°C; наиболее предпочтительно составляет Y. Комнатная температура означает температуру, составляющую примерно 25°C.

Всякий раз, когда для описания числового диапазона используют слово "между" или "до", необходимо понимать, что пределы указанного диапазона явно включены в указанный диапазон. Например, если диапазон температур описан как такой, который находится между 40 и 80°C (или от 40 до 80°C), то это означает, что пределы 40 и 80°C включены в этот диапазон; или если переменная определяется как представляющая собой целое число между 1 и 4 (или от 1 до 4), то это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Понятно, что гидрохлорид сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (или соединения·HCl) относится к хлористоводородной соли соединения, где соль содержит примерно 1 экв. HCl на 1 экв. соединения, в частности 0,98-1,02 экв. HCl на 1 экв. соединения и в частности 1,00 экв. HCl на 1 экв. соединения.

Выражение мас.% относится к проценту по массе по сравнению с общей массой указанной композиции. Также выражение об/об относится к соотношению объемов двух указанных компонентов.

Кристаллические формы, в частности, по существу, чистые кристаллические формы, соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36) могут применяться в качестве лекарственных средств, например, в виде фармацевтических композиций для энтерального (такого как, в частности, перорального) или парентерального введения (включая местное применение или ингаляцию).

44) Соответственно, другой вариант осуществления относится к кристаллической форме гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), предназначенной для применения в качестве лекарственного средства.

45) Другой вариант осуществления относится к соединению или к его фармацевтически приемле-

мой соли, предназначенному для применения в качестве лекарственного средства, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль получают из кристаллической формы соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36).

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, которая сохраняет желаемое биологическое действие целевого соединения и проявляет минимальное нежелательное токсикологическое воздействие. Такие соли включают неорганические или органические соли присоединения кислот и/или оснований, в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в целевом соединении. В качестве ссылки см., например, 'Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008, and 'Pharmaceutical Salts and Co-crystals', Johan Wouters and Luc Quééré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Кристаллическое твердое вещество, особенно, по существу, чистое кристаллическое твердое вещество, соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36) может применяться в виде одного компонента или в виде смеси с другими кристаллическими формами или с аморфной формой соединения·HCl.

Изготовление фармацевтических композиций может осуществляться способом, известным любому специалисту в данной области (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е изд. (2005), гл. 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]), посредством приведения кристаллической формы в соответствии с настоящим изобретением, необязательно в комбинации с другими имеющими терапевтическое значение веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, фармацевтически приемлемыми твердыми или жидкими материалами носителей и, если это является желательным, традиционными фармацевтическими адьювантами.

46) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного ингредиента кристаллическую форму соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал носителя.

47) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного ингредиента соединение или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал носителя, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль получают из кристаллической формы соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36).

48) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), предназначенной для применения при изготовлении фармацевтической композиции, где указанная фармацевтическая композиция содержит в качестве активного ингредиента соединение·HCl и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал носителя.

49) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению или к его фармацевтически приемлемой соли, предназначенному для применения при изготовлении фармацевтической композиции, где указанная фармацевтическая композиция содержит в качестве активного ингредиента соединение или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал носителя, где соединение получают из кристаллической формы соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36).

50) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из острого артериального тромбоза.

51) Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из острых коронарных синдромов, периферической ишемии, амавроза, ишемического инсульта и преходящего ишемического нарушения.

52) Наиболее предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), предназначенной для применения во время предупреждения/профилактики или лечения острых коронарных синдромов.

53) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению или к его фармацевтически приемлемой соли, предназначенному для применения во время предупреждения/профилактики или лечения заболевания, выбранного из заболевания в соответствии с любым из вариантов осуществления 50)-52), где соединение или его фармацевтически приемлемую соль получают из кристаллической формы соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36).

54) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения·HCl в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), предназначенной для приме-

нения при изготовлении фармацевтической композиции для предупреждения/профилактики или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из острого артериального тромбоза.

55) Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения·НСI в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), предназначенной для применения при изготовлении фармацевтической композиции для предупреждения/профилактики или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из острых коронарных синдромов, периферической ишемии, амавроза, ишемического инсульта и преходящего ишемического нарушения.

56) Наиболее предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к кристаллической форме соединения·НСI в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), предназначенной для применения при изготовлении фармацевтической композиции для предупреждения/профилактики или лечения острых коронарных синдромов.

57) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению или к его фармацевтически приемлемой соли, предназначенному для применения при изготовлении фармацевтической композиции для предупреждения/профилактики или лечения заболевания, выбранного из заболевания в соответствии с любым из вариантов осуществления 54)-56), где соединение или его фармацевтически приемлемую соль получают из кристаллической формы соединения·НСI в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36).

58) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 46), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из острого артериального тромбоза.

59) Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 46), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из острых коронарных синдромов, периферической ишемии, амавроза, ишемического инсульта и преходящего ишемического нарушения.

60) Наиболее предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 46), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики или лечения острых коронарных синдромов.

61) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к фармацевтическим композициям в соответствии с вариантом осуществления 47), предназначенным для применения во время предупреждения/профилактики или лечения заболевания, выбранного из заболевания в соответствии с любым из вариантов осуществления 58)-60).

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения/профилактики или лечения заболевания или нарушения, упомянутых в этой заявке, содержащему введение субъекту фармацевтически активного количества кристаллической формы соединения·НСI в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36) или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 46).

Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения/профилактики или лечения заболевания или нарушения, упомянутых в этой заявке, содержащему введение субъекту фармацевтически активного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль получают из кристаллической формы соединения·НСI в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), или фармацевтической композиции в соответствии с вариантом осуществления 47).

Экспериментальные процедуры.

Сокращения (которые используются выше или ниже):

AP - водный слой,

водн. - водный,

Bu - бутил, например, в n-Bu = n-бутил,

конц. - концентрированный,

ДХМ - дихлорметан,

ЭДКИ - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид,

экв. - эквивалент(ы),

Et - этил,

EtOAc - этилацетат,

EtOH - этанол,

фиг. - фигура,

ч - час(ы),

¹H-ЯМР - ядерный магнитный резонанс протона,

НОВt - 1-гидроксибензотриазол моногидрат,

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,

ИРС - контроль в технологическом процессе,
 ЖХ-МС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия,
 Me - метил,
 MeCN - ацетонитрил,
 MeOH - метанол,
 мВт - милливатт,
 мин - минута(ы),
 МС - масс-спектрометрия,
 N - нормальность,
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс,
 преп. - препаративный,
 ОВ - относительная влажность,
 КТ - комнатная температура,
 насыщ. - насыщенный,
 сек - секунда(ы),
 T_c - наружная температура,
 T_i - внутренняя температура,
 TFA - трифторуксусная кислота,
 ТГФ - тетрагидрофуран,
 t_R - время удерживания,
 СВЭЖХ - сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография,
 УФ - ультрафиолетовое излучение,
 об - 1 л растворителя на 1 кг исходного материала,
 XRPD - порошковая рентгеновская дифракция.

Все растворители и реагенты, которые применяются, получают из коммерческих источников, пока не будет указано иное.

Температуры указаны в градусах Цельсия ($^{\circ}\text{C}$). Пока не будет указано иное, реакции происходят при комнатной температуре (КТ).

В смесях соотношения частей растворителя или элюента или смеси реагентов в жидком виде представлены в виде объемных соотношений (об/об), пока не будет указано иное.

Соединения, которые описаны в изобретении, характеризуются посредством СВЭЖХ и хиральной ВЭЖХ (время удерживания t_R представлено в минутах, с применением условий, перечисленных ниже).

Условия аналитической СВЭЖХ, как их используют в примерах, представленных ниже.

Исследования СВЭЖХ осуществляют с применением следующих условий элюирования.

Аналитическая СВЭЖХ на колонке (100 мм \times 3,0 мм, 3 мкм) YMC Triart ExRS (№ по кат. TAR08S03-1003PTH); градиент из 20 mM аммонийацетата + 10 mM буфера NH_4PF_6 /ацетонитрил 95/5 (А) и ацетонитрила/аммонийацетата 10 mM (Б) от 8 до 100% Б в течение 19 мин; скорость потока 0,5 мл/мин, длина волны детектирования 210 нм.

Аналитическую ВЭЖХ с применением хиральной неподвижной фазы осуществляют на колонке Chiralpak AD-H (4,6 \times 250 мм, 5 мкм). Типичными условиями хиральной ВЭЖХ являются изократическая смесь гексана/этанола/TFA (80:20:0,1 об/об/об), со скоростью потока, составляющей 0,8 мл/мин, при 40 $^{\circ}\text{C}$; длина волны детектирования 247 нм.

Исследование с использованием порошковой рентгеновской дифрактометрии (XRPD).

Порошковые рентгеновские дифрактограммы были получены на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance, оснащенном детектором Lynxeye, работающим с $\text{CuK}\alpha$ -излучением в режиме отражения (два спаренных θ/θ). Обычно рентгеновская трубка работала при 40 кВ/40 мА. Применяли величину шага 0,02 $^{\circ}$ (2θ) и время шага 76,8 с в диапазоне регистрируемых ионов в режиме сканирования, составляющем 3-50 $^{\circ}$ в 2θ . Щели расходимости устанавливали на 0,3 $^{\circ}$. Порошки слегка вдавливали в держатель образцов из кремниевого монокристалла с глубиной 0,5 мм, и образцы вращались в своей собственной плоскости во время измерения. Данные дифракции получали без применения удаления $\text{K}\alpha_2$. Точность значений 2θ , которые указаны в этой заявке, находится в диапазоне $\pm 0,1-0,2^{\circ}$, что обычно имеет место в случае традиционно получаемых порошковых рентгеновских дифрактограмм.

Исследование гравиметрической сорбции паров (ГСП).

Измерения осуществляли на влагопоглощающем приборе IGASORP Model HAS-036-080 (компания Hiden Isochema, Уоррингтон, Великобритания), работающем в шаговом режиме при температуре 25 $^{\circ}\text{C}$. Образцу давали уравновеситься при начальной относительной влажности (ОВ) перед началом предварительно определенной программы влажности с шагом 5% АОВ и с максимальным временем установления равновесия, составляющим 24 ч на шаг. Применяли примерно 20-30 мг каждого образца.

I. Химия.

(S)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоновой кислоты, бутил (R)-4-(2-амино-3-(диэтоксифосфорил)пропаноил)пиперазин-1-карбоксилат и сложный бутиловый эфир 4-((R)-2-

{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил]амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение) могут быть получены в соответствии с процедурами, представленными в WO 2009/069100 (пример 2) или у Caroff E. et al., J. Med. Chem. 2015; 58:9133-9153.

(S)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоновой кислоты может быть превращен в (S)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксилат натрия в присутствии водного гидроксида натрия.

II. Изготовление кристаллических форм соединения·HCl.

Пример 1А. Изготовление и исследование соединения·HCl в виде кристаллической формы 1.

15-Литровый химический реактор загружали (S)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксилатом натрия (584 г, 1,82 моль) и 1-гидроксибензотриазол моногидратом (НОВt) (274 г, 1,1 экв.). Добавляли воду (1305 мл, 2,0 об.). Значение pH суспензии составляло 5-6. Бутил (R)-4-(2-амино-3-(диэтоксифосфорил)пропаноил)пиперазин-1-карбоксилат (665,7 г, 1,0 экв.) растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (1960 мл, 3,0 об.). Раствор добавляли в реакционную смесь при температуре 20-30°C на протяжении 5-10 мин. Раствор 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (ЭДКИ) (389 г, 1,2 экв.) в воде (1305 мл, 2,0 об.) добавляли в реакционную смесь при температуре 20-30°C на протяжении 15-30 мин. Значение pH реакционной смеси оставалось в диапазоне между 6 и 7. Реакционную смесь перемешивали на протяжении 4 ч при температуре 20-30°C. ИРС показал 93% превращения. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (ДХМ) (3265 мл, 5,0 об.) и 1/2 насыщ. водн. раствора гидрокарбоната натрия (3265 мл, 5,0 об.). Слои разделяли. Органический слой промывали снова 1/2 насыщ. водн. раствором гидрокарбоната натрия (3265 мл, 5,0 об.). Слои разделяли. ИРС показал полное удаление НОВt. Органический слой промывали водн. 10%-й лимонной кислотой (3265 мл, 5,0 об.). В общей сложности 3,75 л растворителей отгоняли при минимальном давлении 800 мбар и $T_c=75-80^\circ\text{C}$ на протяжении 40 мин. Остаточный раствор охлаждали до 20-30°C. Водн. 32%-ю HCl (3 л, 19 экв.) добавляли на протяжении 5-10 мин при температуре 20-30°C. ИРС по истечении 4 ч перемешивания показал полный гидролиз. Воду (5,2 л, 8 об.) добавляли при температуре 20-30°C. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (5,2 л, 8 об.). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали снова 2×ДХМ (2×5,2 л, 8 об.). Все слои ДХМ объединяли и фильтровали через фильтр Polysar 75 HD. В общей сложности 14 л растворителей отгоняли на протяжении 2 ч при атмосферном давлении и $T_c=75-80^\circ\text{C}$. Ацетон (21,6 л, 33 об.) добавляли к реакционной смеси с обратным холодильником при $T_c=70-75^\circ\text{C}$. К тонкодисперсной суспензии с обратным холодильником добавляли воду (325 мл, 0,5 об.). Тонкодисперсную светлую суспензию перемешивали с обратным холодильником на протяжении 1,5 ч и получали густую белую жидкую массу. Указанную жидкую массу охлаждали до $T_i=25^\circ\text{C}$ на протяжении 1 ч (линейное уменьшение температуры). Твердый продукт выделяли посредством фильтрации. Фильтрат промывали ацетоном (4,5 л, 7 об.) и сушили, продувая через него азот, в результате чего получали 750 г (69%) гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{[6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил]амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Таблица 1

Определение характеристик соединения·HCl в виде кристаллической формы 1

| Метод | Краткие характеристики | Примечания |
|---------------------------------------|---|---------------|
| XRPD | Кристаллическое | смотри Фиг. 1 |
| ИН-ЯМР | Твердое | |
| Элементный анализ | Соответствует | |
| Чистота (СВЭЖХ, % площади) | 98.6 % | |
| Поглощение влаги при температуре 25°C | Профиль, установленный от низкой ОВ до высокой ОВ | смотри Фиг. 4 |

Пример 1Б. Изготовление и исследование соединения·HCl в виде кристаллической формы 1.

Эмалированный химический реактор загружали водой (10,5 л; 1,6 об.), (S)-6-(3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксилата натрия (6,06 кг; 18,87 моль, 1,12 экв.) и 1-гидроксибензотриазол моногидрата (НОВt) (2,71 кг; 17,70 моль; 1,08 экв.). Полученную белую суспензию перемешивали на протяжении 60 мин при температуре 21°C. Желтый раствор бутил (R)-4-(2-амино-3-(диэтоксифосфорил)пропаноил)пиперазин-1-карбоксилата (6,47 кг, 16,45 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (41 кг, 46,6 л, 7,2 об.) переносили в ёмкость для перемешивания через встроенный фильтр. После добавления этого раствора в химический реактор в течение 12 мин при температуре 20°C, в течение 13 мин при температуре 20°C добавляли раствор 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (ЭДКИ) (4,00 кг; 20,8 моль; 1,26 экв.) в воде (13,5 л; 2,1 об.). Реакционную смесь перемешивали на протяжении 64 ч при температуре 20°C. При температуре 20°C в химический реактор добавляли водн. 3,7%-й NaHCO₃ (32 л; 5,0 об.), за чем следовало добавление дихлорметана (ДХМ) (32 л; 5,0 об.). Смесь перемешивали на протяжении 10 мин при температуре 20°C. После разделения слоев значение pH водного слоя (AP) составляло 8-9. AP экстрагировали снова с использованием ДХМ (16 л; 2,5 об.). Объединенные органические слои загружали в химический реактор (общий объем=94 л) и промывали водн. 3,7%-м NaHCO₃ (32 л; 5,0 об.). После разделения слоев значение pH составляло 10. Полученный органический слой промывали водн.

10%-й лимонной кислотой (32 л; 5,0 об.). Желтый раствор упаривали до окончательного объема, составляющего 5,5 об. бутил 4-((R)-3-(диэтоксифосфорил)-2-(6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)пропаноил)пиперазин-1-карбоксилата, при 55°C и давлении не ниже 585 мбар. 52 л растворителя удаляли в течение 5 ч.

Концентрированный органический раствор обрабатывали водн. 33%-й HCl (33 л; 5,1 об.). Реакционную смесь перемешивали на протяжении 12 ч при температуре 20-30°C. ИРС показал полное превращения в свободный фосфонат. При температуре 20-30°C в химический реактор добавляли воду (53 л; 8,2 об.), за чем следовало добавление ДХМ (53 л; 8,2 об.). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали 2×ДХМ (53 л; 8,2 об.). Органические слои объединяли и упаривали при $T_i=50^\circ\text{C}$ и давлении не ниже 900 мбар. 76 л растворителей удаляли. Ацетон (56 л; 8,7 об.) добавляли без прерывания перегонки. Перегонку продолжали при $T_i=50^\circ\text{C}$ до тех пор, пока не оставалось окончательное количество, которое составляло 7 об. Давление составляло не ниже 500 мбар. Концентрированный раствор разбавляли ацетоном (120 л; 18,5 об.). Концентрированный раствор перемешивали при $T_i=50^\circ\text{C}$. Была получена белая суспензия. В течение 30 мин белую суспензию разбавляли водой (3,4 л; 0,5 об.) и перемешивали на протяжении 3,5 ч при $T_i=56^\circ\text{C}$. Суспензию охлаждали до 20-30°C в течение 2 ч и перемешивали при указанной температуре на протяжении 1,5 ч. Густую белую суспензию отфильтровывали. Фильтрат промывали дважды с использованием ацетона (2×24 л; 3,7 об.) и сушили на фильтре, в результате чего получали 7,67 кг гидрохлорида ((R)-3-(4-(бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-(6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбоксамидо)-3-оксипропил)фосфоновой кислоты.

Таблица 2

Определение характеристик соединения·HCl в виде кристаллической формы 1

| Метод | Краткие характеристики | Примечания |
|---------------------------------------|---|----------------------|
| XRPD | Кристаллическое | соответствует Фиг. 1 |
| ИН-ЯМР | Твердое | |
| Чистота (СВЭЖХ, % площади) | 99,8 % | |
| Поглощение влаги при температуре 25°C | Профиль, установленный от низкой ОВ до высокой ОВ | соответствует Фиг. 4 |

Пример 2. Изготовление и исследование соединения·HCl в виде кристаллической формы 2.

Соединению·HCl в виде кристаллической формы 1 (100 мг), которая была получена посредством способа, описанного в примере 1А, давали уравновеситься при относительной влажности >90% и комнатной температуре на протяжении 3 дней. Затем образцу давали уравновеситься при 40% ОВ и комнатной температуре на протяжении 1 дня, в результате чего получали соединение·HCl в виде кристаллической формы 2.

Таблица 3

Определение характеристик соединения·HCl в виде кристаллической формы 2

| Метод | Краткие характеристики | Примечания |
|---------------------------------------|---|---------------|
| XRPD | Кристаллическое | смотри Фиг. 2 |
| ИН-ЯМР | Твердое | |
| Поглощение влаги при температуре 25°C | Профиль, установленный от высокой ОВ до низкой ОВ | смотри Фиг. 5 |

Пример 3А. Изготовление и исследование соединения·HCl в виде кристаллической формы 3.

Соединению·HCl в виде кристаллической формы 2 (100 мг), которая была получена посредством способа, описанного в примере 2, давали уравновеситься в потоке осушенного азота (400 мл/мин) при комнатной температуре на протяжении 1 дня. Затем образцу давали уравновеситься при 40% ОВ и комнатной температуре на протяжении 1 дня, в результате чего получали соединение·HCl в виде кристаллической формы 3.

Таблица 4

Определение характеристик соединения·HCl в виде кристаллической формы 3

| Метод | Краткие характеристики | Примечания |
|---------------------------------------|---|---------------|
| XRPD | Кристаллическое | смотри Фиг. 3 |
| Поглощение влаги при температуре 25°C | Профиль, установленный от низкой ОВ до высокой ОВ | смотри Фиг. 6 |

Пример 3Б. Изготовление и исследование соединения·HCl в виде кристаллической формы 3 посредством перекристаллизации.

Эмалированный химический реактор промывали с использованием ацетона (20 л). Загружали гидрохлорид сложного бутилового эфира (1,70 кг) 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенилпиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты, воду (1,28 л, 0,75 об.) и ацетон (8,5 л, 5 об.) и смесь нагревали до $T_i=40^\circ\text{C}$ на протяжении 34 мин. На протяжении 47

мин добавляли дополнительный ацетон (17 л, 10 об.). Смесь дополнительно перемешивали на протяжении 37 мин при $T_i=40^\circ\text{C}$ и охлаждали до $T_i=20^\circ\text{C}$ на протяжении 67 мин. По истечении 2 ч при $T_i=20^\circ\text{C}$ суспензию медленно фильтровали на протяжении 2 ч и кристаллическое твердое вещество дважды промывали с использованием ацетона (2×10 л, 5,9 об.). В результате продолжительной сушки на всасывающем фильтре получали соединение·HCl в виде кристаллической формы 3.

Таблица 5

Определение характеристик соединения·HCl в виде кристаллической формы 3

| Метод | Краткие характеристики | Примечания |
|--------------------|------------------------|----------------------|
| XRPD | Кристаллическое | соответствует Фиг. 3 |
| ¹ H-ЯМР | Твердое | |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты, которая характеризуется наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0\pm 0,2^\circ$, $5,0\pm 0,2^\circ$ и $15,3\pm 0,2^\circ$.

2. Кристаллическая форма гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты по п.1, которая характеризуется наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0\pm 0,2^\circ$, $5,0\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $15,3\pm 0,2^\circ$ и $19,3\pm 0,2^\circ$.

3. Кристаллическая форма гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты по п.1, которая характеризуется наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0\pm 0,2^\circ$, $5,0\pm 0,2^\circ$, $5,9\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $15,3\pm 0,2^\circ$, $16,9\pm 0,2^\circ$, $19,3\pm 0,2^\circ$, $19,7\pm 0,2^\circ$ и $20,7\pm 0,2^\circ$.

4. Кристаллическая форма гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты, которую можно получить посредством

а) добавления водн. 33%-й HCl (5,1 об.) к раствору бутил 4-((R)-3-(диэтоксифосфорил)-2-(6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбоксамидо)пропаноил)пиперазин-1-карбоксилата в смеси ДХМ и ТГФ (5,5 об.);

б) перемешивания на протяжении 4-12 ч при температуре, составляющей $20-30^\circ\text{C}$;

в) добавления воды (8,2 об.) и ДХМ (8,2 об.) при температуре, составляющей $20-30^\circ\text{C}$;

г) разделения слоев и экстракции с использованием ДХМ (8,2 об.);

д) удаления растворителя посредством перегонки при $T_i=50^\circ\text{C}$, добавления ацетона (8,7 об.) и дополнительного удаления растворителя посредством перегонки при $T_i=50^\circ\text{C}$ до тех пор, пока не останется окончательное количество, составляющее 7,0 об.;

е) добавления ацетона (18,5 об.) при $T_i=50^\circ\text{C}$;

ё) добавления воды (0,5 об.) при $T_i=50^\circ\text{C}$ в течение 30 мин и перемешивания при $T_i=56^\circ\text{C}$ на протяжении 3,5 ч;

ж) охлаждения до $20-30^\circ\text{C}$ в течение 2 ч и перемешивания при температуре $20-30^\circ\text{C}$ на протяжении 1,5 ч и

з) выделения полученного твердого остатка;

где кристаллическая форма характеризуется наличием пиков на диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при следующих углах рассеяния 2θ : $4,0\pm 0,2^\circ$, $5,0\pm 0,2^\circ$ и $15,3\pm 0,2^\circ$.

5. Способ получения гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде кристаллической формы по любому из пп.1-3, где способ содержит следующие стадии:

а) добавление ацетона (10-30 об.) к раствору, содержащему гидрохлорид сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метокси-пирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты и неполярный растворитель (0,5-3,0 об.) при температуре $45-60^\circ\text{C}$, где неполярный растворитель выбирают из (C₁₋₂)хлороалкана;

б) добавление воды (0,3-0,7 об.) при температуре $45-60^\circ\text{C}$;

в) перемешивание смеси в условиях охлаждения от температуры, составляющей $45-60^\circ\text{C}$, до температуры, составляющей или ниже 30°C , на протяжении по меньшей мере 1 ч; и

г) выделение полученного кристаллического вещества.

6. Способ по п.5, где количество неполярного растворителя на стадии а) составляет 1,0-2,0 об., и при этом неполярный растворитель является дихлорметаном.

7. Способ по любому из пп.5 или 6, где смесь на стадии в) перемешивают на протяжении времени

от 1 до 4 ч при температуре, составляющей 45-60°C, и впоследствии охлаждают до температуры, находящейся в диапазоне между 20-30°C, на протяжении 1-2 ч.

8. Применение кристаллической формы гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты по любому из пп.1-4 в качестве лекарственного средства.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента кристаллическую форму гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты по любому из пп.1-4 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

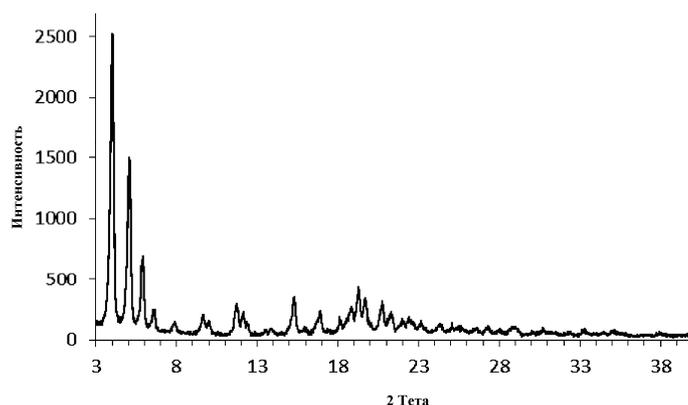
10. Применение кристаллической формы гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты по любому из пп.1-4 для изготовления фармацевтической композиции, где указанная фармацевтическая композиция содержит в качестве активного ингредиента гидрохлорид сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый материал носителя.

11. Применение кристаллической формы гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты по любому из пп.1-4 для предотвращения или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из острых коронарных синдромов, периферической ишемии, амавроза, ишемического инсульта и преходящего ишемического нарушения.

12. Применение кристаллической формы гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты по любому из пп.1-4 для предотвращения или лечения острых коронарных синдромов.

13. Применение кристаллической формы гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты по любому из пп.1-4 для изготовления фармацевтической композиции для предотвращения или лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из острых коронарных синдромов, периферической ишемии, амавроза, ишемического инсульта и преходящего ишемического нарушения.

14. Применение кристаллической формы гидрохлорида сложного бутилового эфира 4-((R)-2-{{6-((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)-2-фенил-пиримидин-4-карбонил}амино}-3-фосфонопропионил)пиперазин-1-карбоновой кислоты по любому из пп.1-4 для изготовления фармацевтической композиции для лечения острых коронарных синдромов.



Фиг. 1

