

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290959** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.23

(22) Дата подачи заявки
2016.06.21

(51) Int. Cl. *C07D 209/94* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ L-АРГИНИНОВАЯ СОЛЬ (R)-2-(7-(4-ЦИКЛОПЕНТИЛ-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БЕНЗИЛОКСИ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОЦИКЛОПЕНТА[b]ИНДОЛ-3-ИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ (СОЕДИНЕНИЯ 1) ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ, СВЯЗАННЫХ С S1P₁-РЕЦЕПТОРОМ

(31) **62/182,841; 62/207,531**

(32) **2015.06.22; 2015.08.20**

(33) **US**

(62) **201890096; 2016.06.21**

(71) Заявитель:
**АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
**Блэкберн Энтони К., Кастро Райан О.,
Хадд Марк А., Ма Ю-Ан, Монтальбан
Антонио Гарридо, Рютер Джейми
Карин, Селви Ли Алани, Шакья
Сагар Радж, Карлос Марлон (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится, в частности, к новой свободно-пластинчатой кристаллической форме (габитусу) или морфологии, способам получения свободно-пластинчатой кристаллической формы и способам применения свободно-пластинчатой формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (соединение 1) в лечении S1P₁ рецептор-связанных расстройств, например заболеваний и расстройств, опосредованных лимфоцитами, отторжения трансплантата, аутоиммунных заболеваний и расстройств, воспалительных заболеваний и расстройств (например, острых и хронических воспалительных состояний), рака и состояний, первопричиной которых является нарушение целостности сосудов, или состояний, связанных с ангиогенезом, который может быть патологическим (например, который может иметь место при воспалении, развитии опухоли и атеросклерозе).

A1

202290959

202290959

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ L-АРГИНИНОВАЯ СОЛЬ (R)-2-(7-(4-ЦИКЛОПЕНТИЛ-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БЕНЗИЛОКСИ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОЦИКЛОПЕНТА [В] ИНДОЛ-3-ИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ (СОЕДИНЕНИЯ 1) ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ, СВЯЗАННЫХ С S1P1-РЕЦЕПТОРОМ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится, в частности, к новой свободно-пластинчатой кристаллической форме (свободно-пластинчатому габитусу кристалла) или морфологии, способам получения свободно-пластинчатой кристаллической формы и применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты (**соединение 1**) в лечении расстройств, связанных с S1P₁ рецептором, например заболеваний и расстройств, опосредованных лимфоцитами, отторжения трансплантата, аутоиммунных заболеваний и расстройств, воспалительных заболеваний и расстройств (например, острых и хронических воспалительных состояний), рака и состояний, первопричиной которых является нарушение целостности сосудов, или состояний, связанных с патологическим ангиогенезом (который, например, может иметь место при воспалении, развитии опухоли и атеросклерозе).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Сфингозин-1-фосфатные (S1P) рецепторы 1-5 составляют семейство G-белок-связанных рецепторов с семью трансмембранными доменами. Эти рецепторы, называемые S1P₁ - S1P₅ (первоначально называемые, соответственно, рецептор-1, -5, -3, -6 и -8 эндотелиального гена дифференциации (endothelial differentiation gene - EDG); Chun *et. al.*, Pharmacological Reviews, 54:265-269, 2002), активируются через связывание сфингозин-1-фосфатом, который продуцируется сфингозинкиназа-катализируемым фосфорилированием сфингозина. S1P₁, S1P₄ и S1P₅ рецепторы активируют Gi, но не Gq, в то время как S1P₂ и S1P₃ рецепторы активируют как Gi, так и Gq. S1P₃ рецептор, в отличие от S1P₁ рецептора, реагирует на агонист повышением уровня

внутриклеточного кальция.

(R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусная кислота (**соединение 1**) представляет собой потенциальное сильнодействующее (EC_{50} цАМФ, 0,093 нМ (человек)) и селективное (EC_{50} β -аррестин, 6,10 нМ (S1P₁), > 10000 нМ (S1P₂), > 10000 нМ (S1P₃), 147 нМ (S1P₄) и 24,4 нМ (S1P₅)) лекарственное средство, доступное при пероральном введении для рецептора S1P₁, которое проходит клинические испытания.

В доклинических исследованиях **соединение 1** показало следующие расчетные значения IC_{50} снижения уровня лимфоцитов для четырех различных видов: 0,101 мкМ (мышь), 0,051 мкМ (крыса), 0,058 мкМ (собака) и 0,098 мкМ (обезьяна). Следует отметить, что вычисленные значения IC_{50} снижения уровня лимфоцитов показывают их общую концентрацию в плазме, где **соединение 1** является в значительной степени связанным с белками (97,8% для человека, 98,0% для крысы). Было показано, что **соединение 1** является эффективным в модели мышинного экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита (experimental autoimmune encephalomyelitis - EAE), имитирующей рассеянный склероз. При профилактическом применении **соединение 1** предотвращало возникновение и снижало тяжесть течения заболевания относительно разбавителя вплоть до 25 дня, когда прекращалось введение. Во всех группах далее развивалось тяжелое заболевание. Исследовалось также терапевтическое введение **соединения 1**. Лечение начинали на 18-й день, когда у всех животных было развито серьезное заболевание. **Соединение 1** вводилось с 18 по 37 день и привело к инвертированию течения заболевания относительно разбавителя с эффективностью, аналогичной эффективности финголимода (т.е. GILENYA®, разрешен к применению в сентябре 2010 года для лечения пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза). Аналогичным образом, **соединение 1** было эффективным в модели коллаген-индуцированного артрита (collagen induced arthritis - CIA). Профилактическое пероральное введение самкам крыс Льюиса на 17-й день после введения суточной

пероральной дозы привело к значительному уменьшению диаметра голеностопа, аналогичному у крыс, получавших финголимод или метотрексат. Также было отмечено улучшение гистологических параметров коленей и лодыжек у CIA крыс, которое указывает на то, что при лечении **соединением 1** ингибирование проникновения лимфоцитов в суставы подавляет CIA у грызунов. Дополнительные сведения можно найти в РСТ заявке серийный номер РСТ/US2009/004265, поданной 22 июля 2009 года (Международная публикация № WO2010/011316); РСТ заявке серийный номер РСТ/US2011/000153, поданной 27 января 2011 (Международная публикация № WO2011/094008); и Buzard: D.J. et. al., *ACS Med. Chem. Lett.* 2014, 5, 1313–1317; содержание которых включено в настоящее описание в полном объеме в виде ссылки.

Клинические испытания проводились с использованием L-аргининовой соли **соединения 1**. Для оценки безопасности, переносимости, фармакодинамики и фармакокинетики было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание фазы 1b L-аргининовой соли **соединения 1** в многократно возрастающих дозах в пяти группах разного дозирования. В общей сложности в течение 21 дня L-аргининовую соль **соединения 1** получали 50 здоровых добровольцев, плацебо получали 10 здоровых добровольцев. На 1b фазе клинических испытаний введение L-аргининовой соли **соединения 1** показало зависимый от дозы эффект снижения в крови уровня лимфоцитов при среднем снижении относительно исходного уровня до 69%. Количество лимфоцитов, в среднем, восстанавливалось до исходного уровня в течение одной недели после завершения приема препарата.

С учетом растущего спроса на соединения, применимые в лечении S1P₁ рецептор-связанных расстройств, L-аргининовая соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (**соединение 1**) явилось новым соединением, имеющим важное значение.

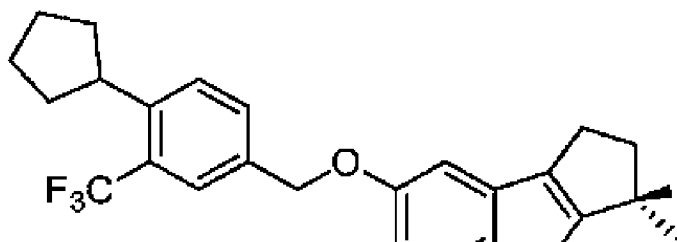
Соответственно, необходимы новые и эффективные способы получения L-аргининовой соли **соединения 1** и связанных с ней кристаллических морфологий. Авторами были выявлены некоторые

улучшения. Эти улучшения описаны в настоящем изобретении.

Цитирование любой ссылки в данной заявке не должно быть истолковано как признание того, что такая ссылка является прототипом для настоящего изобретения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится, в частности, к новой свободно-пластинчатой кристаллической форме (свободно-пластинчатому габитусу кристалла) или морфологии, способам получения свободно-пластинчатой кристаллической формы и применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (**соединения 1**) в лечении расстройств, связанных с S1P₁-рецептором (S1P₁-рецептор-связанных расстройств), таких как расстройства, описанные в настоящем изобретении.



Соединение 1

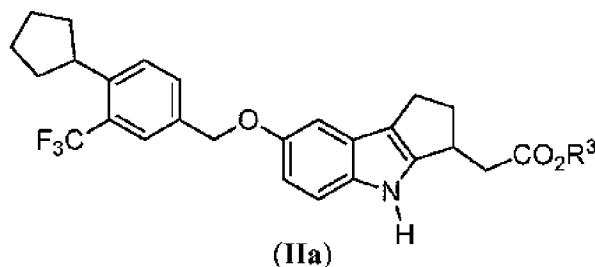
Открытие новой кристаллической пластинчатой формы, называемой в настоящем описании «свободно-пластинчатая форма», привело к определенным преимущественным свойствам, таким как улучшенные производственные процессы фильтрации, стабильность препарата и/или устойчивость к разложению, более высокая степень кристалличности, более низкая гигроскопичность (подробности см. в **примере 8**).

Некоторые способы получения L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты были описаны ранее; см. WO2010/011316 и WO2011/094008.

Один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-

аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

а) гидролиз соединения формулы (IIa):



где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил; в присутствии гидролизующей смеси, содержащей липазу и растворитель стадии гидролиза, для получения (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты;

б) добавление L-аргинина к солеобразующей смеси, содержащей (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, смешивающийся с водой антирастворитель и H_2O , для получения первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты

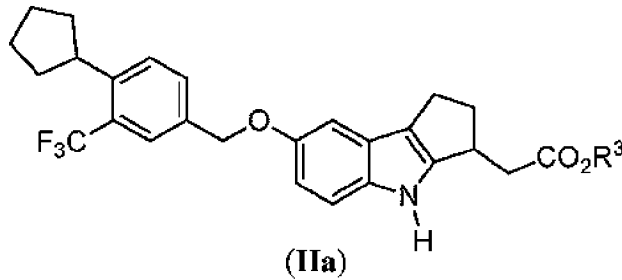
с) нагрев первой смеси до температуры первого нагрева;

д) добавление первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя к первой смеси для получения суспензии; и

е) охлаждение суспензии для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

а) гидролиз соединения формулы (IIa):



где R^3 представляет собой C_1-C_6 ; в присутствии гидролизующей смеси, содержащей липазу и растворитель стадии гидролиза, для получения (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты;

b) получение первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, смешивающийся с водой антирастворитель и H_2O ;

c) нагрев первой смеси до температуры первого нагрева для получения второй смеси;

d) добавление первого дополнительного количества указанного смешивающегося с водой антирастворителя к указанной второй смеси при поддержании указанной температуры первого нагрева для получения суспензии;

e) охлаждение указанной суспензии до температуры первого охлаждения и последующий нагрев до температуры второго нагрева;

f) циклическое повторение стадии e) необязательно один или несколько раз, где указанная температура первого охлаждения каждого цикла может быть одинаковой или разной, и указанная температура второго нагрева каждого цикла может быть одинаковой или разной; и

g) охлаждение указанной суспензии до температуры конечного охлаждения для получения указанной свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-

аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

a) добавление L-аргинина к солеобразующей смеси, содержащей (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту, смешивающийся с водой антирастворитель и H₂O, для получения первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты;

b) нагрев первой смеси до температуры первого нагрева;

c) добавление к первой смеси первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя для получения суспензии; и

d) охлаждение суспензии для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

a) нагрев первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, смешивающийся с водой антирастворитель и воду, до температуры первого нагрева для получения второй смеси;

b) охлаждение второй смеси до температуры первого охлаждения с последующим добавлением ко второй смеси первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя при поддержании температуры первого охлаждения и последующий нагрев до температуры второго нагрева для получения суспензии;

с) цикличное повторение стадии b) необязательно один или два раза; и

d) охлаждение суспензии до температуры второго охлаждения для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

a) получение первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту, смешивающийся с водой антирастворитель и H₂O;

b) нагрев первой смеси до температуры первого нагрева для получения второй смеси;

с) добавление первого дополнительного количества указанного смешивающегося с водой антирастворителя к указанной второй смеси при поддержании указанной температуры первого нагрева для получения суспензии;

d) охлаждение суспензии до температуры первого охлаждения и последующий нагрев до температуры второго нагрева;

e) цикличное повторение стадии d) необязательно один или несколько раз, где температура первого охлаждения каждого цикла может быть одинаковой или разной, и температура второго нагрева каждого цикла может быть одинаковой или разной; и

f) охлаждение указанной суспензии до температуры конечного охлаждения для получения указанной свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-

аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, дополнительно включающему стадию получения препарата свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты для получения фармацевтической композиции.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, дополнительно включающему стадию смешивания свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты с фармацевтическим эксципиентом для получения фармацевтической композиции.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, полученным в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученной в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к композициям, содержащим свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученную в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, полученную в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем описании, и фармацевтический эксципиент.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты (**соединения 1**) в количестве, эквивалентном терапевтически эффективному количеству свободно-пластинчатой кристаллической формы **соединения 1**, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит разбавитель, дезинтегрирующее вещество и смазывающее вещество.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, на порошковой дифракционной рентгенограмме которой имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $20,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии которой имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,0^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью 10°C в минуту.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, график

динамической сорбции влаги (dynamic moisture sorption - ДСВ) которой с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы указанной свободно-пластинчатой кристаллической формы на примерно 0,3% масс. или менее при относительной влажности (relative humidity - RH) 90%.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к композициям, содержащим свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, и фармацевтический эксципиент.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способам лечения S1P₁-рецептор-связанного расстройства у пациента, включающим введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции или фармацевтической композиции, которые описаны в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения S1P₁-рецептор-связанного расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению композиции, содержащей свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, и эксципиент, в производстве лекарственного средства для введения при лечении S1P₁ рецептор-связанного расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению композиции, содержащей свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, и эксципиент, для получения лекарственного средства для введения при лечении S1P₁-рецептор-связанного расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению композиции, содержащей свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, и эксципиент, для компаундирования лекарственного средства для введения при лечении S1P₁-рецептор-связанного расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения человека или животного с помощью терапии.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения S1P₁-рецептор-связанного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения S1P₁-рецептор-связанное расстройство выбрано из первичного билиарного цирроза печени, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, рассеянного склероза,

воспалительного заболевания кишечника, системной красной волчанки и язвенного колита.

Эти и другие аспекты настоящего изобретения, раскрытого в описании, далее будут изложены более подробно.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На **фигуре 1** представлен микрофотоснимок образца сферолитов/радиальных кластеров, полученный с использованием метода сканирующей электронной микроскопии (СЭМ); для дополнительной информации см. **пример 1**.

На **фигуре 2** представлен микрофотоснимок образца сферолитов/радиальных кластеров, полученный с использованием метода оптической поляризационной микроскопии (ОПМ); для дополнительной информации см. **пример 1**

На **фигуре 3А** представлен микрофотоснимок кристаллической морфологии образца **примера 2** (лот J2), полученный с использованием метода сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

На **фигуре 3В** представлен микрофотоснимок кристаллической морфологии образца **примера 2** (лот J2).

На **фигуре 4А** представлен микрофотоснимок кристаллической морфологии образца **примера 2** (лот J1), полученный с использованием метода сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).

На **фигуре 4В** представлен микрофотоснимок кристаллической морфологии образца **примера 2** (лот J1).

На **фигуре 5А** представлен микрофотоснимок образца пластинчатой кристаллической морфологии **примера 3**, полученный с использованием метода оптической поляризационной микроскопии (ОПМ).

На **фигуре 5В** представлен микрофотоснимок образца пластинчатой кристаллической морфологии, представленной на **фигуре 5А**, как описано в **примере 3**, который получен с использованием метода оптической поляризационной микроскопии и на котором дополнительно показан контур по существу полной свободной пластины удлинённой гексагональной формы.

На **фигуре 6** представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для лота А1 (пластины) **примера 3**.

На **фигуре 7** представлена термограмма дифференциальной

сканирующей калориметрии (ДСК) для лота А2 (пластины) **примера 3**.

На **фигуре 8** представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для лота А3 (пластины) **примера 3**.

На **фигуре 9** представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для лота А4 (пластины) **примера 3**.

На **фигуре 10** представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для лота А5 (пластины) **примера 3**.

На **фигуре 11** представлен микрофотоснимок образца пластинчатой кристаллической морфологии **примера 4.1 (способ 1)**, который получен с использованием метода оптической поляризационной микроскопии (ОПМ).

На **фигуре 12А** представлен микрофотоснимок образца пластинчатой кристаллической морфологии **примера 4.1 (способ 1)**, который получен с использованием метода оптической поляризационной микроскопии (ОПМ).

На **фигуре 12В** представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) образца **примера 4.1, способ 1** (пластины).

На **фигуре 13** представлено наложение PXRD рентгенограмм лота А5 и образца **примера 4.2 (способ 2)**, которое показывает, что образец имеет такую же кристаллическую фазу, что и лот А5 (пластины).

На **фигуре 14** представлен микрофотоснимок образца **примера 4.2 (способ 2)**, который получен с использованием метода оптической поляризационной микроскопии (ОПМ). Из снимка видно, что образец состоит преимущественно из пластин.

На **фигуре 15** представлена блок-схема получения ядра таблеток L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (**соединения 1**).

На **фигуре 16** представлены фаза адсорбции и фаза десорбции анализа динамической сорбции влаги (ДСВ) типичного лота пластинчатой морфологии (т.е. лота А2).

На **фигуре 17** представлен цикл адсорбции/десорбции типичного лота пластинчатой морфологии (т.е. лота А2).

На **фигуре 18** представлено наложение PXRD рентгенограмм пяти

лотов (т.е. лотов А1 - А5, пластины) L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты (**соединения 1**) (см. **пример 3**).

На **фигуре 19** представлено наложение PXRD рентгенограмм L-аргининовой соли **соединения 1**, показывающее различия в интенсивностях пиков образцов лота А2 (пластины) и лота Н2 (сферолиты), которое свидетельствует о более высокой степени кристалличности пластин по сравнению со сферолитами. Фигура показывает также более низкое фоновое рассеяние, относящееся к образцу (т.е. меньший вклад аморфного галогена) лота А2 (пластины).

На **фигуре 20** представлен микроснимок кристаллического образца **примера 7** (**способ 1, стадия В; WO2011/094008**), который получен с использованием метода оптической поляризационной микроскопии (ОПМ). Снимок показывает, что образец состоит из однородных частиц радиальных кластеров (сферолитов) и некоторого количества мелких частиц.

На **фигуре 21** представлена блок-схема очистки (см. **пример 8**).

На **фигуре 22** представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) лота А6 (пластины) **примера 3**.

На **фигуре 23** представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) лота А7 (пластины) **примера 3**.

На **фигуре 24** представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) лота А8 (пластины) **примера 3**.

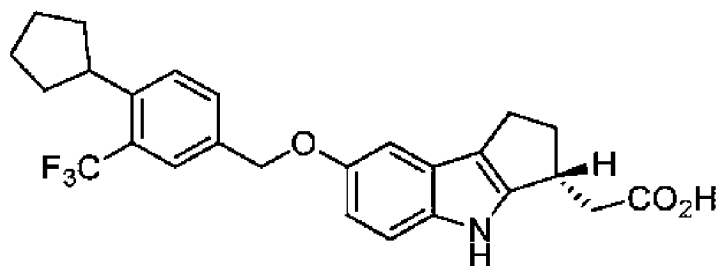
На **фигуре 25** представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) лота А9 (пластины) **примера 3**.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для ясности и согласованности, в настоящем патентном документе будут использоваться следующие определения.

Фраза «**L-аргининовая соль соединения 1**» относится к L-аргининовой соли (R)-2-(1-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты:



Соединение 1

Фраза «**которая представлена на**» со ссылкой на фигуру относится к кристаллической форме и/или морфологии, которая характеризуется графическими данными, которые «представлены на» фигуре. Такие данные включают в себя, например, порошковые дифракционные рентгенограммы, кривые дифференциальной сканирующей калориметрии и графики динамической сорбции влаги. Специалист в данной области поймет, что такие графические представления данных могут в незначительной степени изменяться, например, в относительных интенсивностях пиков и их положении вследствие разной чувствительности приборов и изменения концентрации и чистоты образца, что хорошо известно специалистам в данной области техники. Тем не менее, специалист в данной области сможет просто сравнить графические данные, представленными на фигурах согласно настоящему изобретению, с графическими данными, полученными для неизвестной кристаллической формы и/или морфологии (для неизвестного габитуса кристалла), и убедиться, что два набора графических данных характеризуют одну и ту же кристаллическую форму (или морфологию) или две разные кристаллические формы (или морфологии). Таким образом, следует иметь в виду, что свободно-пластинчатая кристаллическая форма L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (**соединения 1**), упомянутая в настоящем описании как характеризующаяся графическими данными, «которые представлены на» фигуре, включает любые морфологии, характеризующиеся указанными графическими данными с небольшими вариациями, которые известны специалисту данной области техники, по сравнению с данными, представленными на фигуре.

Термин **«композиция»** относится к соединению или его соли, такой как L-аргининовая соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным компонентом.

Термин **«получение препарата»**, используемый в настоящем описании, относится к стадии(ям) преобразования сыпучего фармацевтического активного ингредиента (т.е. ФАИ) в лекарственное вещество или лекарственное средство для применения пациентом при лечении заболевания, где термины «лечение» и «пациент» имеют значения, определенные в настоящем описании.

Фраза **«свободно-пластинчатая форма»** или **«свободно-пластинчатый габитус кристалла»** относится к общей форме независимого по существу плоского кристалла с длиной и шириной, которые аналогичны и существенно превосходят толщину, где пластина не является частью радиального кластера, такого как сферолит. Следует иметь в виду, что вследствие тонкой характеристики кристаллов, фраза «свободно-пластинчатая форма» включает в себя целые пластины, по существу целые пластины, фрагменты/осколки пластин и их смеси, которые являются свободными или в основном свободными от радиальных кластеров или сферолитов.

Термины **«сферолит»** и **«радиальный кластер»** относятся к кристаллической форме (габитусу кристалла), состоящей из тонких пластин или хлопьев, которые сгруппированы в радиальном направлении вокруг сайта нуклеации сайта, которые показывают крест при рассматривании с помощью перекрестно-поляризованного света; см. фигуру 1 и фигуру 2, на которых представлены микроснимки типичных сферолитов/радиальных кластеров. Обычно длина тонких пластин, образующих радиальный кластер, меньше 10 мкм.

Термин **«длина»** в контексте кристаллической формы относится к самому длинному размеру от края до края частицы, ориентированной параллельно оси линзы.

Термин **«ширина»** в контексте кристаллической формы относится к наибольшему размеру частицы, измеренному под прямым углом к

длине.

Термин **«пациент»**, используемый в настоящем описании, относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам, наиболее предпочтительно – к человеку.

Термин **«инертная атмосфера»**, когда используется в настоящем описании, относится к атмосфере по существу свободной от кислорода. Примеры инертной атмосферы включают, например, аргон и азот.

Термин **«фармацевтическая композиция»**, когда используется в настоящем описании, относится к композиции, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, такой как **соединение 1** и его L-аргининовая соль, в результате чего композиция подходит для исследования на определенный фармакологический эффект в организме млекопитающего (например, но без ограничения, человека) или для лечения заболевания или расстройства, которое описано в настоящем изобретении. Специалисту в данной области техники будут известны методы, подходящие для определения, обладает ли активный ингредиент желаемым эффективным действием, исходя из требований специалиста.

Термин «лечение» или «лечить», когда используется в настоящем описании, включает один или несколько из следующих действий:

(1) предотвращение заболевания, например предотвращение заболевания, состояния или расстройства у пациента, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не чувствует или не проявляет патологию или симптоматику заболевания;

(2) ингибирование заболевания, например ингибирование заболевания, состояния или расстройства у пациента, который чувствует или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и

(3) облегчение течения заболевания, например облегчение течения заболевания, состояния или расстройства у пациента,

который чувствует или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е., побуждение обратного развития патологии и/или симптоматики).

Независимо от того, насколько нуждается пациент в лечении, тот, кто ухаживает за пациентом (например, младшая медицинская сестра, врач, помощник врача, медсестры и т.д. в случае людей, ветеринар в случае животных, включая млекопитающих кроме человека), принимает решение о том, что пациенту или животному необходимо лечение или лечение принесет пользу пациенту или животному. Это решение принимается на основе целого ряда факторов, которые находятся в сфере компетенции того, кто ухаживает за пациентом, и включают в себя сведения о том, что человек или животное болеет или заболевает заболеванием, состоянием или расстройством, которое поддается лечению с помощью **соединения 1** или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и гидрата, например с помощью L-аргининовой соли **соединения 1**. Соответственно, **соединение 1** и/или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты, например L-аргининовая соль **соединения 1**, могут использоваться для защиты или профилактики; или **соединение 1** и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты, например L-аргининовая соль **соединения 1**, могут использоваться для ослабления, ингибирования или облегчения течения заболевания, состояния или расстройства.

Фраза «**смешивающийся с водой антирастворитель**», когда используется в настоящем описании, относится к растворимому в воде растворителю, в котором соединение, такое как L-аргининовая соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, плохо растворимо.

ХИМИЧЕСКАЯ ГРУППА, ХИМИЧЕСКИЙ ФРАГМЕНТ ИЛИ РАДИКАЛ

Термин «**C₂-C₄ алканол**» относится к прямому или разветвленному углеродному радикалу, содержащему от 2 до 4 атомов углерода и соединенному с группой -ОН. Некоторые варианты осуществления содержат от 2 до 3 атомов углерода, некоторые другие варианты осуществления содержат от 3 до 4 атомов углерода. Примеры C₂-C₄ алканола включают, но без ограничения,

этанол, 1-пропанола, 2-пропанол, 1-бутанол, 2-бутанол и т.п.

Термин «**C₁-C₆ алкил**» относится к прямому или разветвленному углеродному радикалу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода. Некоторые варианты осуществления содержат от 1 до 5 атомов углерода, некоторые варианты осуществления содержат от 1 до 4 атомов углерода, некоторые варианты осуществления содержат от 1 до 3 атомов углерода, и некоторые варианты осуществления содержат 1 или 2 атома углерода. Примеры алкила включают, но без ограничения, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, нео-пентил, 1-метилбутил [то есть $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 2-метилбутил [то есть $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$], н-гексил и т.п.

Следует иметь в виду, что некоторые отличительные признаки изобретения, которые для более доступного понимания описаны в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, также могут быть представлены в комбинации в едином варианте осуществления. И напротив, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Кроме того, субкомбинации применения и медицинских показаний, перечисленных в вариантах, включающих описание таких применений и медицинских показаний в настоящем изобретении, также конкретно охватываются настоящим изобретением, как если бы каждая субкомбинация использования и медицинских показаний была индивидуально и в явном виде приведена в настоящем описании.

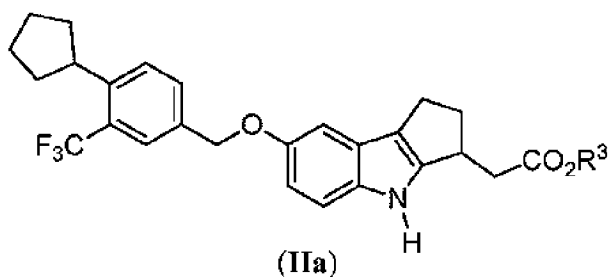
НЕКОТОРЫЕ СПОСОБЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном разделе описаны способы получения кристаллической свободно-пластинчатой морфологии L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты с использованием ферментативного гидролиза соответствующего (R/S) этилового эфира до (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и последующего получения L-аргининовой соли в соответствии с модифицированной методикой, которая была

раскрыта ранее в WO2011/094008, и выделения L-аргининовой соли **соединения 1** в свободно-пластинчатой кристаллической форме или морфологии.

Соответственно, один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

а) гидролиз соединения формулы (IIa):



где R^3 представляет собой C_1-C_6 ; в присутствии гидролизующей смеси, содержащей липазу и растворитель стадии гидролиза, для получения (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты;

б) добавление L-аргинина к солеобразующей смеси, содержащей (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту, смешивающийся с водой антирастворитель и H_2O , для получения первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты;

с) нагрев первой смеси до температуры первого нагрева;

д) добавление к первой смеси первого дополнительного количества смешивающего с водой антирастворителя для получения суспензии; и

е) охлаждение суспензии для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты проводится в инертной атмосфере. В некоторых вариантах осуществления способ проводится в инертной атмосфере, содержащей азот или аргон. В некоторых вариантах осуществления способ проводится в инертной атмосфере, содержащей азот.

Стадия а) - Гидролиз соединения формулы (Xa)

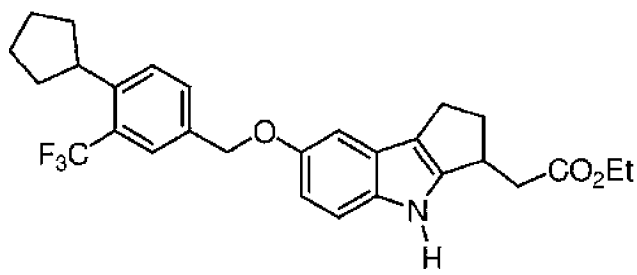
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гидролиз на стадии а) проводится в инертной атмосфере. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится в инертной атмосфере, содержащей азот или аргон. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится в инертной атмосфере, содержащей азот.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R³ представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения липаза представляет собой *Candida Antarctica* липазу В. В некоторых вариантах осуществления липаза представляет собой иммобилизованную *Candida antarctica* липазу В.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель стадии гидролиза содержит диметилформамид (ДМФА), диметилацетамид (ДМА), диметилсульфоксид (ДМСО), тетрагидрофуран (ТГФ) или ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель стадии гидролиза содержит ацетонитрил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (IIa) представляет собой



липаза представляет собой иммобилизованную *Candida antarctica* липазу В; и растворитель стадии гидролиза содержит ацетонитрил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гидролиз на стадии а) проводится в присутствии фосфатного буфера. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится в присутствии фосфатного буфера при рН от примерно 6,0 до примерно 9,0. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится в присутствии фосфатного буфера при рН от примерно 7,0 до примерно 8,5. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится в присутствии фосфатного буфера при рН от примерно 7,3 до примерно 8,3. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится в присутствии фосфатного буфера при рН от примерно 7,6 до примерно 8,0. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится в присутствии фосфатного буфера при рН примерно 7,8. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер представляет собой натрий-фосфатный буфер. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер представляет собой калий-фосфатный буфер.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гидролиз на стадии а) проводится при температуре от примерно 0 °С до примерно 75 °С. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится при температуре от примерно 20°С до примерно 65°С. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится при температуре от примерно 30°С до примерно 55°С. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится при температуре от примерно 35°С до примерно 45°С.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гидролиз на стадии а) дополнительно включает стадию выделения (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после выделения энантиомерный избыток (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-

3-ил)уксусной кислоты составляет примерно 95% или более. В некоторых вариантах осуществления после выделения энантиомерный избыток (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты составляет примерно 98% или более. В некоторых вариантах осуществления после выделения энантиомерный избыток (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты составляет примерно 99% или более.

Стадия b) - Добавление L-аргинина к солеобразующей смеси

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление на стадии b) проводится в инертной атмосфере. В некоторых вариантах осуществления добавление на стадии b) проводится в инертной атмосфере, содержащей аргон или азот. В некоторых вариантах осуществления добавление на стадии b) проводится в инертной атмосфере, содержащей азот.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения смешивающийся с водой антирастворитель на стадии b) включает растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, тетрагидрофурана и C₂-C₄-алканола. В некоторых вариантах осуществления смешивающийся с водой антирастворитель на стадии b) включает растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, тетрагидрофурана, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола и 1-бутанола. В некоторых вариантах осуществления смешивающийся с водой антирастворитель на стадии b) включает 2-пропанол.

В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет примерно 1,0:0,95 до примерно 1,0:1,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:1,0 до примерно 1,0:1,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет примерно 1,0:1,0.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура солеобразующей смеси перед добавлением L-аргинина составляет от примерно 15°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси перед добавлением L-аргинина составляет от примерно 18°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси перед добавлением L-аргинина составляет от примерно 20°C до примерно 40°C.

Еще один аспект настоящего изобретения позволяет добавлять L-аргинин к солеобразующей смеси в виде твердого вещества.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина на стадии b) проводится посредством добавления к солеобразующей смеси L-аргинина в виде твердого вещества.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина на стадии b) проводится посредством добавления к солеобразующей смеси L-аргинина в виде твердого вещества по существу всего сразу. Фраза «по существу всего сразу» или «всего сразу» относится к добавлению всего количества L-аргинина к солеобразующей смеси в одно время при единственном ограничении, которое может быть связано только с применяемым оборудованием.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина на стадии b) проводится посредством добавления к солеобразующей смеси L-аргинина в виде твердого вещества в течение 30 минут. В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина на стадии b) проводится посредством добавления к солеобразующей смеси L-аргинина в виде твердого вещества в течение 1 часа. В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина на стадии b) проводится посредством добавления к солеобразующей смеси L-аргинина в виде твердого вещества в течение 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

солеобразующая смесь включает (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:4,98:0,94 до примерно 1,00:7,46:1,40. В некоторых вариантах осуществления солеобразующая смесь включает (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:5,29:0,99 до примерно 1,00:7,15:1,35. В некоторых вариантах осуществления солеобразующая смесь включает (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:5,60:1,05 до примерно 1,00:6,84:1,29. В некоторых вариантах осуществления солеобразующая смесь включает (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:5,72:1,08 до примерно 1,00:6,72:1,26. В некоторых вариантах осуществления солеобразующая смесь включает (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:5,85:1,10 до примерно 1,00:6,59:1,24. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения солеобразующая смесь включает (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:5,97:1,12 до примерно 1,00:6,47:1,22. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения солеобразующая смесь включает (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:6,10:1,15 до примерно 1,00:6,34:1,19. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения солеобразующая смесь включает (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении

примерно 1,00:6,22:1,17.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура солеобразующей смеси при добавлении L-аргинина составляет от примерно 15 °С до примерно 83 °С. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси при добавлении L-аргинина составляет от примерно 18°С до примерно 80°С. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси при добавлении L-аргинина составляет от 20°С до примерно 40°С.

Еще один аспект настоящего изобретения позволяет добавлять L-аргинин к солеобразующей смеси в виде водного раствора.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина на стадии b) проводится посредством добавления к солеобразующей смеси L-аргинина в виде водного раствора.

В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина на стадии b) проводится посредством добавления к солеобразующей смеси L-аргинина в виде раствора, где раствор L-аргинина представляет собой водный раствор L-аргинина с концентрацией от примерно 2,1 М до примерно 2,3 М и температурой от примерно 50°С до примерно 75°С. В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина на стадии b) проводится посредством добавления к солеобразующей смеси L-аргинина в виде раствора, где раствор L-аргинина представляет собой водный раствор L-аргинина концентрации от примерно 2,26 М до примерно 2,28 М с температурой от примерно 55°С до примерно 65°С.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после добавления L-аргинина в виде водного раствора на стадии b) массовое соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанола и H₂O составляет от примерно 1,00:4,98:0,94 до примерно 1,00:7,46:1,40. В некоторых вариантах осуществления после добавления L-аргинина в виде водного раствора на стадии b) массовое соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанола и H₂O составляет от примерно 1,00:5,29:0,99 до примерно 1,00:7,15:1,35. В некоторых вариантах осуществления после добавления L-аргинина в виде водного раствора на стадии b) массовое соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанола и H₂O составляет от примерно 1,00:5,60:1,05 до примерно 1,00:6,84:1,29. В некоторых вариантах осуществления после добавления L-аргинина в виде водного раствора на стадии b) массовое соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанола и H₂O составляет от примерно 1,00:5,72:1,08 до примерно 1,00:6,72:1,26. В некоторых вариантах осуществления после добавления L-аргинина в виде водного раствора на стадии b) массовое соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанола и H₂O составляет от примерно 1,00:5,85:1,10 до примерно 1,00:6,59:1,24. В некоторых вариантах осуществления после добавления L-аргинина в виде водного раствора на стадии b) массовое соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанола и H₂O составляет от примерно 1,00:5,97:1,12 до примерно 1,00:6,47:1,22. В некоторых вариантах осуществления после добавления L-аргинина в виде водного раствора на стадии b) массовое соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанола и H₂O составляет от примерно 1,00:6,10:1,15 до примерно 1,00:6,34:1,19. В некоторых вариантах осуществления после добавления L-аргинина в виде водного раствора на стадии b) массовое соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанола и H₂O составляет от примерно 1,00:6,22:1,17.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

стадия b) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия b) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия b) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия c) - Нагрев первой смеси до температуры первого нагрева

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого нагрева составляет от примерно 20°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 20 °C до примерно 55°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 25 °C до примерно 45°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 50°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 60°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет примерно 70°C до примерно 80°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первая смесь представляет собой по существу гомогенный раствор.

В некоторых вариантах осуществления стадия c) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия c) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия c) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия d) - Добавление первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя к первой смеси для получения суспензии

В некоторых вариантах осуществления смешивающийся с водой антирастворитель на стадии b) включает растворитель, выбранный

из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, тетрагидрофурана и C₂-C₄ алканоло. В некоторых вариантах осуществления смешивающийся с водой антирастворитель на стадии b) включает растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, тетрагидрофурана, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола и 1-бутанола. В некоторых вариантах осуществления смешивающийся с водой антирастворитель на стадии b) включает 2-пропанол.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,46 до примерно 1,00:8,20. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,81 до примерно 1,00:7,86. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:6,15 до примерно 1,00:7,51. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:6,28 до примерно 1,00:7,38. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:6,42 до примерно 1,00:7,24. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-

(трифторметил) бензилокси) -1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:6,56 до примерно 1,00:7,10. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси) -1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:6,69 до примерно 1,00:6,97. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси) -1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет примерно 1,00:6,83.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление первого дополнительного количества 2-пропанола к первой смеси проводится со скоростью, при которой добавление завершается в течение от примерно 5,00 часов до примерно 10,00 часов. В некоторых вариантах осуществления добавление первого дополнительного количества 2-пропанола к первой смеси проводится со скоростью, при которой добавление завершается в течение от примерно 6,75 часов до примерно 8,25 часов. В некоторых вариантах осуществления добавление первого дополнительного количества 2-пропанола к первой смеси проводится со скоростью, при которой добавление завершается в течение от примерно 6,90 часов до примерно 8,10 часов. В некоторых вариантах осуществления добавление первого дополнительного количества 2-пропанола к первой смеси проводится со скоростью, при которой добавление завершается в течение от примерно 7,05 часов до примерно 7,95 часов. В некоторых вариантах осуществления добавление первого дополнительного количества 2-пропанола к первой смеси проводится со скоростью, при которой добавление завершается в течение от примерно 7,20 часов до примерно 7,80 часов. В некоторых вариантах осуществления добавление первого дополнительного количества 2-пропанола к первой смеси проводится со скоростью, при которой добавление завершается в течение от примерно 7,35 часов до примерно 7,65 часов. В некоторых

вариантах осуществления добавление первого дополнительного количества 2-пропанола к первой смеси проводится со скоростью, при которой добавление завершается в течение примерно 7,50 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в ходе добавления к первой смеси первого дополнительного количества 2-пропанола поддерживается температура первого нагрева.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после добавления первого дополнительного количества 2-пропанола к первой смеси на стадии с) способ дополнительно включает получение второй смеси при поддержании температуры первого нагрева, где вторая смесь образуется перед получением суспензии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает охлаждение второй смеси до температуры первого охлаждения с последующим нагревом до температуры второго нагрева для получения суспензии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение второй смеси до температуры первого охлаждения проводится со скоростью от примерно 8,80°C/час до примерно 14,40°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения второй смеси до температуры первого охлаждения проводится со скоростью от примерно 9,35°C/час до примерно 13,80°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения второй смеси до температуры первого охлаждения проводится со скоростью от примерно 9,90°C/час до примерно 13,20°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения второй смеси до температуры первого охлаждения проводится со скоростью от примерно 10,45°C/час до примерно 12,60°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения второй смеси до температуры первого охлаждения проводится со скоростью от примерно 10°C/час до примерно 12°C/час.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого охлаждения составляет от примерно 15°C до примерно 40°C. В некоторых вариантах осуществления температура

первого охлаждения составляет от примерно 20°C до примерно 30°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого охлаждения составляет от примерно 22°C до примерно 24°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого охлаждения поддерживается в течение по меньшей мере в течение 1 часа перед нагревом до температуры второго нагрева.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура второго нагрева составляет от примерно 65°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура второго нагрева составляет от примерно 70°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура второго нагрева составляет от примерно 70°C до примерно 75°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после нагрева до температуры второго нагрева температура второго нагрева поддерживается в течение по меньшей мере 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стадия d) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия d) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия d) проводится при скорости перемешивания от примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия e) - Охлаждение суспензии для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение суспензии на стадии e) проводится со скоростью от примерно 8,8°C/час до примерно 14,4°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждение суспензии на стадии e) проводится со скоростью от примерно 9,4°C/час до примерно 13,8°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии

е) проводится со скоростью от примерно $9,9^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,2^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления, охлаждение суспензии на стадии е) проводится со скоростью от примерно $10,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12,6^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждение суспензии на стадии е) проводится со скоростью от примерно $10^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после охлаждения на стадии е) температура суспензии составляет от от примерно 15°C до примерно 40°C . В некоторых вариантах осуществления после охлаждения на стадии е) температура суспензии составляет от примерно 20°C до примерно 30°C . В некоторых вариантах осуществления после охлаждения на стадии е) температура суспензии составляет от примерно 22°C до примерно 24°C .

В некоторых вариантах осуществления стадия е) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия е) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия е) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает стадию выделения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стадия выделения включает фильтрацию свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты из суспензии. В некоторых вариантах осуществления стадия выделения включает фильтрацию свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-

3-ил)уксусной кислоты из суспензии и сушку свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли при пониженном давлении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после фильтрации температура начала фазового перехода свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты составляет от 205,0°C до 208,5°C, как определено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации температура начала фазового перехода свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты составляет от 205,5°C до 208,5°C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации температура начала фазового перехода свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты составляет от 206,5 °C до 208,5 °C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации температура начала фазового перехода свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты составляет от 207,0°C до 208,1°C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-

3-ил)уксусной кислоты, полученной при сканировании со скоростью 10 °С/мин., имеется эндотерма, как по существу представлено на любой из фигур с 6 по 10. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученной при сканировании со скоростью 10 °С/мин., имеется эндотерма, как по существу представлено на любой из фигур с 6 по 10 и с 22 по 25. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации график динамической сорбции влаги (ДСВ) свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации график динамической адсорбции свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,2% по массе или менее при 90% RH. ДСВ характеристики, представленные в настоящем изобретении, также могут изменяться на величину плюс/минус 0,15% изменения массы (т.е., ±0,15% изменения по массе).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после фильтрации график общего содержания примесей в свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученный с помощью ахиральной ВЭЖХ, показывает, что общее содержание примесей составляет 0,5% по площади или менее. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации график общего

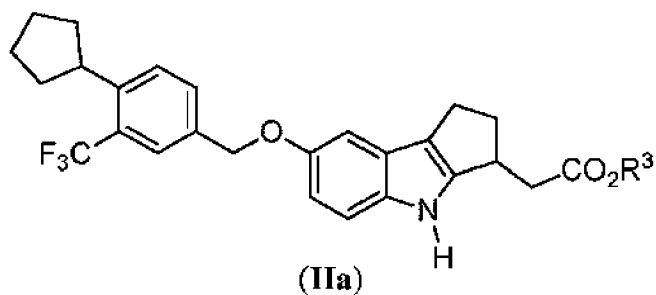
содержания примесей в свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученный с помощью ахиральной ВЭЖХ, показывает, что общее содержание примесей составляет 0,3% по площади или менее. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации график общего содержания примесей в свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученный с помощью ахиральной ВЭЖХ, показывает, что общее содержание примесей составляет 0,2% по площади или менее.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает стадию получения препарата свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты для получения фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает стадию смешивания свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты с фармацевтическим эксципиентом для получения фармацевтической композиции.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, который включает следующие стадии:

а) гидролиз соединения формулы (IIa):



где R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил; в присутствии гидролизующей смеси, содержащей липазу и растворитель стадии гидролиза, для получения (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты;

b) добавление L-аргинина к солеобразующей смеси, содержащей (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и H_2O , для получения первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты;

c) нагрев первой смеси до температуры первого нагрева;

d) добавление первого дополнительного количества 2-пропанола к первой смеси для получения суспензии; и

e) охлаждение суспензии для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

Дополнительное описание вариантов осуществления этих способов и связанных с ними стадий с a) по e) можно найти в настоящем описании, см. выше, например стадии с a) по e), соответственно.

Кроме того, в данном изобретении описываются способы получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты исходя из (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

Соответственно, один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой

кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

а) добавление L-аргинина к солеобразующей смеси, содержащей (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту, смешивающийся с водой антирастворитель и H₂O, для получения первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты;

б) нагрев первой смеси до первой температуры;

с) добавление первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя к первой смеси для получения суспензии; и

д) охлаждение суспензии для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты. Дополнительное описание вариантов осуществления этого способа, которые связаны со стадиями с а) по д), можно найти в настоящем описании, см. выше, например стадии с а) по е), соответственно.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

а) добавление L-аргинина к солеобразующей смеси, содержащей (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и H₂O, для получения первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты;

б) нагрев первой смеси до первой температуры;

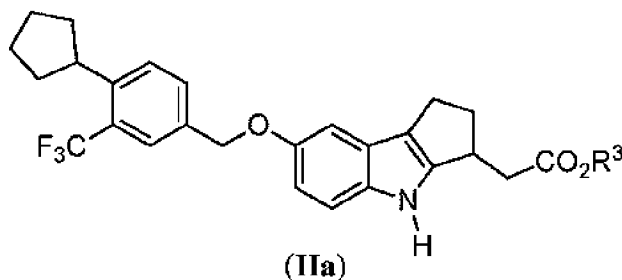
с) добавление первого дополнительного количества 2-

пропанола к первой смеси для получения суспензии; и

d) охлаждение суспензии для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты. Дополнительное описание вариантов осуществления этого способа, которые связаны со стадиями с a) по d), можно найти в настоящем описании, см. выше, например стадии с a) по e), соответственно.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

a) гидролиз соединения формулы (IIa):



где R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил; в присутствии гидролизующей смеси, содержащей липазу и растворитель стадии гидролиза, для получения (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты;

b) получение первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, смешивающийся с водой антирастворитель и H_2O ;

c) нагрев первой смеси до температуры первого нагрева для получения второй смеси;

d) добавление первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя ко второй смеси при поддержании температуры первого нагрева для получения суспензии;

e) охлаждение суспензии до температуры первого охлаждения с последующим нагревом до температуры второго нагрева;

f) циклическое повторение стадии e) необязательно один или несколько раз, где температура первого охлаждения каждого цикла может быть одинаковой или разной, и температура второго нагрева каждого цикла может быть одинаковой или разной; и

g) охлаждение суспензии до температуры конечного охлаждения для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты проводится в инертной атмосфере. В некоторых вариантах способ осуществляется в инертной атмосфере, содержащей азот или аргон. В некоторых вариантах способ проводится в атмосфере, содержащей азот.

Стадия а) - Гидролиз соединения формулы (IIa)

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гидролиз на стадии а) проводится в инертной атмосфере. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится в инертной атмосфере, содержащей азот или аргон. В некоторых вариантах осуществления гидролиз на стадии а) проводится в инертной атмосфере, содержащей азот.

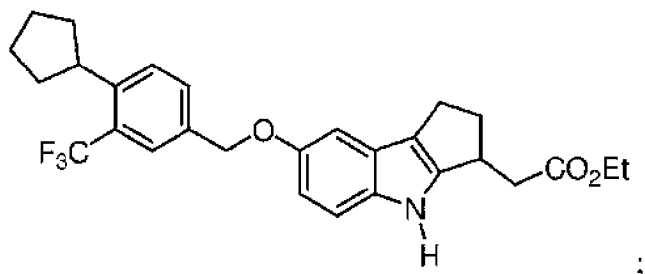
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения R³ представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения липаза представляет собой *Candida antarctica* липазу В. В некоторых вариантах осуществления липаза представляет собой иммобилизованную *Candida antarctica* липазу В.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения растворитель стадии гидролиза включает диметилформамид (ДМФА), диметилацетамид (ДМА), диметилсульфоксид (ДМСО), тетрагидрофуран

(ТГФ) или ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель стадии гидролиза включает ацетонитрил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (IIa) представляет собой



липаза представляет собой иммобилизованную *Candida antarctica* липазу В; и растворитель стадии гидролиза включает ацетонитрил.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гидролиз проводится в присутствии фосфатного буфера. В некоторых вариантах осуществления гидролиз проводится в присутствии фосфатного буфера при рН от примерно 6,0 до примерно 9,0. В некоторых вариантах осуществления гидролиз проводится в присутствии фосфатного буфера при рН от примерно 6,9 до примерно 8,1. В некоторых вариантах осуществления гидролиз проводится в присутствии фосфатного буфера при рН от примерно 7,0 до примерно 8,5. В некоторых вариантах осуществления гидролиз проводится в присутствии фосфатного буфера при рН от примерно 7,3 до примерно 8,3. В некоторых вариантах осуществления гидролиз проводится в присутствии фосфатного буфера при рН от примерно 7,6 до примерно 8,0. В некоторых вариантах осуществления гидролиз проводится в присутствии фосфатного буфера при рН примерно 7,8. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер представляет собой натрий-фосфатный буфер. В некоторых вариантах осуществления фосфатный буфер представляет собой калий-фосфатный буфер.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гидролиз проводится при температуре от примерно 0°C до примерно 75°C. В некоторых вариантах осуществления гидролиз проводится при температуре от примерно 20°C до примерно 65°C. В некоторых вариантах осуществления гидролиз проводится при температуре от

примерно 30°C до примерно 55°C. В некоторых вариантах осуществления гидролиз проводится при температуре от примерно 35°C до примерно 45°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гидролиз дополнительно включает стадию выделения (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после выделения (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты ее энантиомерный избыток составляет примерно 95% или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения после выделения (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты ее энантиомерный избыток составляет примерно 98% или более. В некоторых вариантах осуществления изобретения после выделения (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты ее энантиомерный избыток составляет примерно 99% или более.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после гидролиза на стадии а) (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту не выделяют.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после гидролиза на стадии а) (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусная кислота присутствует в количестве по меньшей мере 40%, как определено ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления после гидролиза на стадии а) (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусная кислота присутствует в количестве по меньшей мере 45%, как определено ВЭЖХ.

Стадия b) - Получение первой смеси

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

получение первой смеси на стадии b) проводится в инертной атмосфере. В некоторых вариантах осуществления получение первой смеси на стадии b) проводится в инертной атмосфере, содержащей аргон или азот. В некоторых вариантах осуществления получение первой смеси на стадии b) проводится в инертной атмосфере, содержащей азот.

Понятно, что получение первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, смешивающийся с водой антирастворитель и H₂O, может выполняться любым способом, обычным для специалиста в данной области техники.

Например, получение первой смеси может включать получение L-аргининовой соли взаимодействием L-аргинина с (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислотой; и смешивание L-аргинина, смешивающегося с водой антирастворителя и H₂O.

В качестве другого примера, получение первой смеси может включать получение смеси (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, смешивающегося с водой антирастворителя и H₂O; и взаимодействие L-аргинина с (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислотой для получения первой смеси.

В качестве еще одного примера, получение первой смеси может включать получение смеси (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и смешивающегося с водой антирастворителя; и взаимодействие L-аргинина в виде водной суспензии или раствора с (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислотой для получения первой смеси.

В качестве еще одного примера, получение первой смеси может включать получение смеси (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-

3-ил)уксусной кислоты, смешивающегося с водой антирастворителя и L-аргинина; и добавление H₂O для получения первой смеси.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение первой смеси на стадии b) включает стадию добавления к солеобразующей смеси, содержащей (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту и смешиваемый с водой антирастворитель, L-аргинина и H₂O, вместе или по отдельности в любом порядке, для получения первой смеси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина и H₂O проводится в инертной атмосфере. В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина и H₂O проводится в инертной атмосфере, содержащей аргон или азот. В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина и H₂O проводится в инертной атмосфере, содержащей азот.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения смешивающийся с водой антирастворитель включает растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, тетрагидрофурана и C₂-C₄ алканола. В некоторых вариантах осуществления смешивающийся с водой антирастворитель включает растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, тетрагидрофурана, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола и 1-бутанола. В некоторых вариантах осуществления смешивающийся с водой антирастворитель включает 2-пропанол.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения перед добавлением L-аргинина и H₂O солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидро-циклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту и 2-пропанол в массовом соотношении от примерно 1,0:3,0 до примерно 1,0:11,0.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения перед добавлением L-аргинина и H₂O сольобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту и 2-пропанол в массовом соотношении от примерно 1,0:4,0 до 1,0:10,0. В некоторых вариантах осуществления перед добавлением L-аргинина и

H₂O солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту и 2-пропанола в массовом соотношении от примерно 1,0:5,0 до примерно 1,0:9,0. В некоторых вариантах осуществления перед добавлением L-аргинина и H₂O солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту и 2-пропанол в массовом соотношении от примерно 1,0:6,0 до примерно 1,0:8,0.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:0,8 до примерно 1,0:1,2.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:0,9 до примерно 1,0:1,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:1,0 до примерно 1,0:1,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:0,93 до примерно 1,0:1,01. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:0,93 до примерно 1,0:0,97. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет примерно 1,0:1,0. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и L-аргинина составляет примерно 1,0:0,95.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:0,4 до примерно 1,0:2,3. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:1,6 до примерно 1,0:2,1. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:0,8 до примерно 1,0:1,9. В некоторых вариантах осуществления массовое отношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:1,0 до примерно 1,0:1,7. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:1,1 до примерно 1,0:1,6. В некоторых вариантах массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:1,2 до примерно 1,0:1,5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура солеобразующей смеси до добавления L-аргинина составляет от примерно 15°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси до добавления L-аргинина составляет от примерно 18°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси до добавления L-аргинина составляет от примерно 20°C до примерно 40°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси до добавления L-аргинина составляет от примерно 18°C до примерно 30°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде водной суспензии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде твердого вещества.

В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде твердого вещества по существу всего сразу. Фраза «по существу всего сразу» или «всего сразу» относится к

добавлению всего количества L-аргинина к солеобразующей смеси в одно время при единственном ограничении, которое может быть связано только с используемым оборудованием.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде твердого вещества к солеобразующей смеси в течение примерно 30 минут. В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде твердого вещества к солеобразующей смеси в течение примерно 1 часа. В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде твердого вещества к солеобразующей смеси в течение примерно 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(прифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидро-циклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,0:3,0:0,05 до примерно 1,0:11,0:1,0. В некоторых вариантах осуществления солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(прифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидро-циклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,0:4,0:0,1 до примерно 1,0:10,0:0,9. В некоторых вариантах осуществления солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(прифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидро-циклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,0:5,0:0,15 до примерно 1,0:9,0:0,8. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(прифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидро-циклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,0:6,0:0,25 до примерно 1,0:8,0:0,7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(прифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидро-циклопента[b]индол-

3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:4,98:0,94 до примерно 1,00:7,46:1,40, от примерно 1,00:5,29:0,99 до примерно 1,00:7,15:1,35, от примерно 1,00:5,60:1,05 до примерно 1,00:6,84:1,29, от примерно 1,00:5,72:1,08 до примерно 1,00:6,72:1,26, от примерно 1,00:5,85:1,10 до примерно 1,00:6,59:1,24, от примерно 1,00:5,97:1,12 до примерно 1,00:6,47:1,22, от примерно 1,00:6,10:1,15 до примерно 1,00:6,34:1,19 или примерно 1,00:6,22:1,17.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура солеобразующей смеси во время добавления L-аргинина составляет от примерно 15°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси во время добавления L-аргинина составляет от примерно 18°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси во время добавления L-аргинина составляет от примерно 20°C до примерно 40°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси во время добавления L-аргинина составляет от примерно 18°C до примерно 30°C.

В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде водного раствора.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина проводится посредством добавления к солеобразующей смеси L-аргинина в виде раствора, где раствор L-аргинина представляет собой водный раствор концентрации от 2,1 М до 2,3 М при температуре от примерно 50°C до примерно 75°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение первой смеси на стадии b) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение первой смеси на стадии b) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах

осуществления настоящего изобретения получение первой смеси на стадии b) проводится при скорости перемешивания от примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия с) - Нагрев первой смеси до температуры первого нагрева для получения второй смеси

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого нагрева составляет от примерно 20°C до примерно 85°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 20°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 20°C до примерно 55°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 25°C до примерно 45°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 50°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 60°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 70°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 79°C до примерно 85°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения ко второй смеси необязательно добавляется дополнительное количество H₂O.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, когда ко второй смеси необязательно добавляется дополнительное количество H₂O, масса добавленной воды составляет от примерно 0,4 до примерно 2,3 массы L-аргинина, первоначально добавленного для получения первой смеси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, когда ко второй смеси необязательно добавляется дополнительное количество H₂O, массовое соотношение добавляемой воды и L-аргинина, первоначально добавленного для получения первой смеси, составляет от примерно 1,0:1,6 до примерно 1,0:2,1. В некоторых вариантах осуществления, когда ко второй смеси необязательно

добавляется H_2O , массовое соотношение добавляемой воды и L-аргинина, первоначально добавленного для получения первой смеси, составляет от примерно 1,0:0,8 до примерно 1,0:1,9. В некоторых вариантах осуществления, когда ко второй смеси необязательно добавляется дополнительное количество H_2O , массовое соотношение количества добавляемой воды и количества L-аргинина, первоначально добавленного для получения первой смеси, составляет от примерно 1,0:1,0 до примерно 1,0:1,7. Когда ко второй смеси необязательно добавляется дополнительное количество H_2O , массовое соотношение добавляемой воды и L-аргинина, первоначально добавленного для получения первой смеси, составляет от примерно 1,0:1,1 до примерно 1,0:1,6. В некоторых вариантах осуществления, когда ко второй смеси необязательно добавляется дополнительное количество H_2O , массовое соотношение добавляемой воды и L-аргинина, первоначально добавленного для получения первой смеси, составляет от примерно 1,0:1,2 до примерно 1,0:1,5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вторая смесь по существу представляет собой однородный раствор.

В некоторых вариантах осуществления стадия с) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия с) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия с) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия d) - Добавление первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя ко второй смеси при поддержании температуры первого нагрева температуры для получения суспензии

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,46 до примерно 1,00:8,20.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:4,70 до примерно 1,00:7,50. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,20 до примерно 1,00:7,00. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,70 до примерно 1,00:6,50. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,90 до примерно 1,00:6,30. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,95 до примерно 1,00:6,25. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:6,00 до примерно 1,00:6,20.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно

1,00:5,46 до примерно 1,00:8,20, от примерно 1,00:5,81 до примерно 1,00:7,86, от примерно 1,00:6,15 до примерно 1,00:7,51, от примерно 1,00:6,28 до примерно 1,00:7,38, от примерно 1,00:6,42 до примерно 1,00:7,24, от примерно 1,00:6,56 до примерно 1,00:7,10, от примерно 1,00:6,69 до примерно 1,00:6,97 или примерно 1,00:6,83.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первое дополнительное количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени и второй момент времени.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения от примерно 5% до примерно 15% первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени.

В некоторых вариантах осуществления от примерно 7% до примерно 13% первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени.

В некоторых вариантах осуществления от примерно 8% до примерно 12% первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени. В некоторых вариантах осуществления примерно 9% до примерно 11% первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени.

В некоторых вариантах осуществления первое дополнительное количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени для получения мутной смеси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения до второго момента времени необязательно добавляется затравочный кристалл L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первое дополнительное количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение примерно 1,00 часа или более. В некоторых вариантах осуществления первое

дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение от примерно 1,00 часа до примерно 6,00 часов. В некоторых вариантах осуществления первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение от примерно 1,00 до примерно 5,00 часов. В некоторых вариантах осуществления первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение от примерно 1,00 до примерно 4,00 часов. В некоторых вариантах осуществления первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение от примерно 1,00 до примерно 3,00 часов. В некоторых вариантах осуществления первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение от примерно 1,00 до примерно 2,00 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время добавления первого дополнительного количества 2-пропанола ко второй смеси поддерживается температура первого нагрева.

В некоторых вариантах осуществления стадия d) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия d) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия d) проводится при скорости перемешивания от примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия e) - Охлаждение суспензии до температуры первого охлаждения и последующий нагрев до температуры второго нагрева

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение суспензии до температуры первого охлаждения на стадии e) проводится со скоростью от примерно 8,80 °C/час до примерно

14,40°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждение суспензии до температуры первого охлаждения на стадии е) проводится со скоростью от примерно 9,35°C/час до примерно 13,80°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии до температуры первого охлаждения на стадии е) проводится со скоростью от примерно 9,90°C/час до примерно 13,20°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии до температуры первого охлаждения на стадии е) проводится со скоростью от примерно 10,45°C/час до примерно 12,60°C в час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии до температуры первого охлаждения на стадии е) проводится со скоростью от примерно 10°C/час до примерно 12°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии до температуры первого охлаждения на стадии е) проводится со скоростью от примерно 9 °C/час до примерно 11°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии до температуры первого охлаждения на стадии е) проводится со скоростью от примерно 9,5°C/час до примерно 10,5°C/час.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого охлаждения на стадии е) составляет от примерно 15°C до примерно 40°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого охлаждения на стадии е) составляет от примерно 20°C до примерно 30°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого охлаждения на стадии е) составляет от примерно 22°C до примерно 24°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого охлаждения на стадии е) составляет от примерно 18°C до примерно 22°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого охлаждения поддерживается в течение по меньшей мере 1 часа перед нагреванием до температуры второго нагрева.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура второго нагрева на стадии е) составляет от примерно 65°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления

температура второго нагрева на стадии е) составляет от примерно 70°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура второго нагрева на стадии е) составляет от примерно 70°C до примерно 75°C. В некоторых вариантах осуществления температура второго нагрева на стадии е) составляет от примерно 69°C до примерно 73°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после нагревания до температуры второго нагрева температура второго нагрева поддерживается в течение по меньшей мере 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления стадия е) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия е) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия е) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия f) - Цикличное повторение стадии е) необязательно один или несколько раз

Следует иметь в виду, что при цикличном повторении стадии е) более одного раза, температура первого охлаждения каждого цикла может быть одинаковой или разной, и указанная температура второго нагрева каждого цикла может быть одинаковой или разной.

Два цикла

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии f) включает цикличное повторение стадии е) два раза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение стадии е) два раза включает охлаждение суспензии до температуры охлаждения первого цикла, нагрев суспензии до температуры нагрева первого цикла, охлаждение суспензии до температуры охлаждения второго цикла и нагрев суспензии до температуры нагрева второго цикла.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 16°C

до примерно 26°C , температура нагрева первого цикла составляет от примерно 55°C до примерно 65°C , температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 26°C до примерно 36°C , и температура нагрева второго цикла составляет от примерно 45°C до примерно 55°C . В некоторых вариантах осуществления температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23°C , температура нагрева первого цикла составляет от примерно 58°C до примерно 62°C , температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 29°C до примерно 33°C , и температура нагрева второго цикла составляет от примерно 48°C до примерно 52°C .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение до температуры охлаждения каждого цикла проводится по существу при разной скорости охлаждения. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения каждого цикла проводится при разной скорости охлаждения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии f) включает цикличное повторение стадии e) два раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $15,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно $11,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $14,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно $12,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления цикличное повторение на стадии f) включает цикличное повторение стадии e) два раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $7,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах

осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $8,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $11,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $9,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $10,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

Три цикла

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии f) включает цикличное повторение стадии e) три раза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение стадии e) три раза включает охлаждение суспензии до температуры охлаждения первого цикла, нагрев суспензии до температуры нагрева первого цикла, охлаждение суспензии до температуры охлаждения второго цикла, нагревание суспензии до температуры нагрева второго цикла, охлаждение суспензии до температуры охлаждения третьего цикла и нагрев суспензии до температуры нагрева третьего цикла.

В некоторых вариантах осуществления температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 16°C до примерно 26°C , температура нагрева первого цикла составляет от примерно 66°C до примерно 76°C , температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 16°C до примерно 26°C , температура нагрева второго цикла составляет от примерно 55°C до примерно 65°C , температура охлаждения третьего цикла составляет от примерно 26°C до примерно 36°C и температура нагрева третьего цикла составляет от примерно 45°C до примерно 55°C . В некоторых вариантах осуществления температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23°C , температура нагрева первого цикла составляет от примерно 69°C до примерно 73°C , температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23°C , температура нагрева второго цикла составляет от примерно 58°C до примерно

62°C, температура охлаждения третьего цикла составляет от примерно 29°C до примерно 33°C, температура нагрева третьего цикла составляет от примерно 48°C до примерно 52°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение до температуры охлаждения каждого цикла проводится по существу с разной скоростью охлаждения. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения каждого цикла проводится с разной скоростью охлаждения.

В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла и охлаждение до температуры охлаждения второго цикла проводится по существу с одинаковой скоростью охлаждения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения циклическое повторение на стадии f) включает циклическое повторение стадии e) три раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно 10,0°C/час до примерно 15,0°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно 11,0°C/час до примерно 14,0°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно 12,0°C/час до примерно 13,0°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью примерно 12,5°C/час.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения циклическое повторение на стадии f) включает циклическое повторение стадии e) три раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно 10,0°C/час до примерно 15,0°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно 11,0°C/час до примерно 14,0°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла

проводится со скоростью от примерно $12,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии f) включает цикличное повторение стадии e) три раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно $7,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно $8,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $11,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно $9,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $10,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

Четыре цикла

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии f) включает цикличное повторение стадии e) четыре раза.

В некоторых вариантах осуществления цикличное повторение стадии e) четыре раза включает охлаждение суспензии до температуры охлаждения первого цикла, нагрев суспензии до температуры нагрева первого цикла, охлаждение суспензии до температуры охлаждения второго цикла, нагрев суспензии до температуры нагрева второго цикла, охлаждение суспензии до температуры охлаждения третьего цикла, нагрев суспензии до температуры нагрева третьего цикла, охлаждение суспензии до температуры охлаждения четвертого цикла и нагрев суспензии до температуры нагрева четвертого цикла.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 16°C до примерно 26°C , температура нагрева первого цикла составляет от

примерно 66°C до примерно 76°C, температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 16°C до примерно 26°C, температура нагрева второго цикла составляет от примерно 66°C до примерно 76°C, температура охлаждения третьего цикла составляет от примерно 16°C до примерно 26°C, температура нагрева третьего цикла составляет от примерно 55°C до примерно 65°C, температура охлаждения четвертого цикла составляет от примерно 26°C до примерно 36°C, температура нагрева четвертого цикла составляет от примерно 45°C до примерно 55°C. В некоторых вариантах осуществления температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23°C, температура нагрева первого цикла составляет от примерно 69°C до примерно 73°C, температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23°C, температура нагрева второго цикла составляет от примерно 69°C до примерно 73°C, температура охлаждения третьего цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23°C, температура нагрева третьего цикла составляет от примерно 58°C до примерно 62°C, температура охлаждения четвертого цикла составляет от примерно 29°C до примерно 33°C, температура нагрева четвертого цикла составляет от примерно 48°C до примерно 52°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение до температуры охлаждения каждого цикла проводится по существу с разной скоростью охлаждения. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения каждого цикла проводится с разной скоростью охлаждения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение до температуры охлаждения первого цикла, до температуры охлаждения второго цикла и до температуры охлаждения третьего цикла проводится по существу с одинаковой скоростью охлаждения.

В некоторых вариантах осуществления цикличное повторение на стадии f) включает цикличное повторение стадии e) четыре раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры

охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно 10,0°С час до примерно 15,0°С/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно 11,0°С/час до примерно 14,0°С/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно 12,0°С/час до примерно 13,0°С/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью примерно 12,5°С/час.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии f) включает цикличное повторение стадии e) четыре раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно 10,0°С/час до примерно 15,0°С/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно 11,0°С/час до примерно 14,0°С/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно 12,0°С/час до примерно 13,0°С/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью примерно 12,5°С/час.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии f) включает цикличное повторение стадии e) четыре раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно 10,0°С час до примерно 15,0°С/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно 11,0°С/час до примерно 14,0°С/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно 12,0°С/час до примерно 13,0°С/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью

примерно 12,5°C/час.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии f) включает цикличное повторение стадии e) четыре раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения четвертого цикла проводится со скоростью от примерно 7,5°C/час до примерно 12,5°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения четвертого цикла проводится со скоростью от примерно 8,5°C/час до примерно 11,5°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения четвертого цикла проводится со скоростью от примерно 9,5°C/час до примерно 10,5°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью примерно 10,0°C/час.

В некоторых вариантах осуществления стадия f) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия f) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия f) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия g) - Охлаждение суспензии до температуры конечного охлаждения для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение суспензии на стадии g) проводится со скоростью от примерно 7,5°C/час до примерно 12,5°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии g) проводится со скоростью от примерно 8,5°C/час до примерно 11,5°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии g) проводится со скоростью от примерно 9,5°C/час до примерно 10,5°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения

суспензии на стадии г) проводится со скоростью примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение суспензии на стадии г) проводится со скоростью от примерно $8,8^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $14,4^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии г) проводится со скоростью от примерно $9,4^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,8^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии г) проводится со скоростью от примерно $9,9^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,2^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии г) проводится со скоростью от примерно $10,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12,6^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии г) проводится со скоростью от примерно $10^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после охлаждения на стадии г) температура суспензии составляет от примерно 15°C до примерно 40°C . В некоторых вариантах осуществления после охлаждения на стадии г) температура суспензии составляет от примерно 20°C до примерно 30°C . В некоторых вариантах осуществления после охлаждения на стадии г) температура суспензии составляет от примерно 22°C до примерно 24°C . В некоторых вариантах осуществления после охлаждения на стадии г) температура указанной суспензии составляет от примерно 18°C до примерно 22°C .

В некоторых вариантах осуществления стадия г) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия г) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия г) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию выделения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-

(трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стадия выделения включает фильтрацию свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты из суспензии. В некоторых вариантах осуществления стадия выделения включает фильтрацию свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты из суспензии и сушку свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли при пониженном давлении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после фильтрации свободно-пластинчатая кристаллическая форма L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты характеризуется одним или несколькими свойствами, которые описаны в настоящем документе. Например, в некоторых вариантах осуществления после фильтрации температура начала эндотермического перехода свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты находится в области от 205,0°C до 208,5°C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации температура начала эндотермического перехода свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты находится в области от 205,5°C до 208,5°C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления после

фльтрации температура начала эндотермического перехода свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты находится в области от 206,5°C до 208,5°C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации температура начала эндотермического перехода свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты находится в области от 207,0°C до 208,1°C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученной при сканировании со скоростью 10 °C/мин., имеется эндотерма, как по существу представлено на любой из **фигур** с 6 по 10. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученной при сканировании со скоростью 10°C/мин., имеется эндотерма, как по существу представлено на любой из **фигур** с 6 по 10 и с 22 по 25. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации график динамической сорбции влаги (ДСВ) свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH. В некоторых вариантах осуществления

после фильтрации график динамической сорбции влаги (ДСВ) свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,2% по массе или менее при 90% RH. ДСВ характеристики, представленные в настоящем изобретении, также могут изменяться на величину плюс/минус 0,15% изменения массы (т.е., $\pm 0,15\%$ изменения по массе).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после фильтрации график общего содержания примесей в свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученный с помощью ахиральной ВЭЖХ, показывает, что общее содержание примесей составляет 0,5% по площади или менее. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации график общего содержания примесей в свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученный с помощью ахиральной ВЭЖХ, показывает, что общее содержание примесей составляет 0,3% по площади или менее. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после фильтрации график общего содержания примесей в свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученный с помощью ахиральной ВЭЖХ, показывает, что общее содержание примесей составляет 0,2% по площади или менее.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает стадию получения препарата свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты для получения фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает стадию смешивания свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты с фармацевтическим эксципиентом для получения фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает стадию смешивания свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты с фармацевтическим эксципиентом для получения фармацевтической композиции, подходящей для перорального, ректального, назального, местного, трансбуккального, сублингвального или вагинального введения, или в форме, подходящей для введения ингаляцией, инсуффляцией или с помощью трансдермальных пластырей. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция подходит для перорального введения.

Кроме того, в настоящем изобретении описаны способы получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, исходя из различных морфологий, таких как, без ограничения, сферолиты/радиальные кластеры, мелкие частицы, агломераты, хлопья или их смеси.

Соответственно, один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

а) нагрев первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, смешивающийся с водой антирастворитель и воду, до температуры первого нагрева для получения второй смеси;

b) охлаждение второй смеси до температуры первого охлаждения с последующим добавлением ко второй смеси первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя при поддержании температуры первого охлаждения и последующий нагрев до температуры второго нагрева для получения суспензии;

c) циклическое повторение стадии b) необязательно один или два раза; и

d) охлаждение суспензии до температуры второго охлаждения для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения смешивающийся с водой антирастворитель включает растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, тетрагидрофурана и C₂-C₄ алканола. В некоторых вариантах осуществления смешивающийся с водой антирастворитель включает растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, тетрагидрофурана, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола и 1-бутанола. В некоторых вариантах осуществления смешивающийся с водой антирастворитель включает 2-пропанол.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L-аргининовая соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты на стадии a) представляет собой сферолит, радиальный кластер, мелкие частицы, агломерат, чешуйки или их смесь.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения L-аргининовая соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты на стадии a) представляет собой сферолитную кристаллическую форму (кристаллическую форму со

сферолитным габитусом кристалла) или смесь, содержащую кристаллическую сферолитную форму.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты проводится в инертной атмосфере. В некоторых вариантах осуществления способ проводится в инертной атмосфере, содержащей азот или аргон. В некоторых вариантах осуществления способ проводится в инертной атмосфере, содержащей азот.

Стадия а) - Нагрев первой смеси

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первая смесь содержит L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:3,35:0,75 до примерно 1,00:5,03:1,13. В некоторых вариантах осуществления первая смесь содержит L-аргининовую соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:3,56:0,80 до примерно 1,00:4,82:1,08. В некоторых вариантах осуществления первая смесь содержит L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:3,77:0,85 до примерно 1,00:4,61:1,03. В некоторых вариантах осуществления первая смесь содержит L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:3,85:0,86 до примерно 1,00:4,52:1,02. В некоторых вариантах осуществления первая смесь содержит L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанол и

воду в массовом соотношении от примерно 1,00:3,94:0,88 до 1,00:4,44:1,00. В некоторых вариантах осуществления первая смесь содержит L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:4,02:0,90 до примерно 1,00:4,36:0,98. В некоторых вариантах осуществления первая смесь содержит L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,00:4,11:0,92 до примерно 1,00:4,27:0,96. В некоторых вариантах осуществления первая смесь содержит L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, 2-пропанол и воду в массовом соотношении примерно 1,00:4,19:0,94.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первой смеси составляет от примерно 10°C до примерно 30°C перед нагреванием до температуры первого нагрева. В некоторых вариантах осуществления температура первой смеси составляет от примерно 15°C до примерно 25°C перед нагреванием до температуры первого нагрева.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого нагрева составляет от примерно 60°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 70°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 75°C до примерно 80°C.

В некоторых вариантах осуществления после нагревания до температуры первого нагрева вторая смесь представляет собой по существу гомогенный раствор.

В некоторых вариантах осуществления стадия а) проводится при скорости перемешивания от примерно 50 оборотов в минуту до примерно 250 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия а) проводится при скорости перемешивания от

примерно 75 оборотов в минуту до примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия b) - охлаждение второй смеси до температуры первого охлаждения

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого охлаждения составляет от примерно 50°C до примерно 70°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого охлаждения составляет от примерно 60°C до примерно 70°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого охлаждения составляет от примерно 63°C до примерно 67°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого охлаждения поддерживается в течение по меньшей мере 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление первого дополнительного количества 2-пропанола ко второй смеси проводится со скоростью от примерно 107,20 г/мин. до примерно 160,80 г/мин. В некоторых вариантах осуществления добавление первого дополнительного количества 2-пропанола ко второй смеси проводится со скоростью от примерно 113,90 г/мин. до примерно 154,10 г/мин. В некоторых вариантах осуществления добавление первого дополнительного количества 2-пропанола ко второй смеси проводится со скоростью от примерно 120,60 г/мин. до примерно 147,40 г/мин. В некоторых вариантах осуществления добавление первого дополнительного количества 2-пропанола ко второй смеси проводится со скоростью от примерно 127,30 г/мин. до примерно 140,70 г/мин. В некоторых вариантах осуществления добавление первого дополнительного количества 2-пропанола ко второй смеси проводится со скоростью примерно 134 г/мин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:0,98 до примерно 1,00:1,47. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:1,04 до примерно 1,00:1.41. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:1,10 до примерно 1,00:1,35. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:1,13 до примерно 1,00:1,32. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:1,15 до примерно 1,00:1.30. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:1,18 до примерно 1,00:1.27. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:1,20 до примерно 1,00:1,25. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:1,23.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после добавления первого дополнительного количества 2-пропанола температура первого охлаждения поддерживается в течение по меньшей мере 1 часа перед нагреванием до температуры второго нагрева.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура второго нагрева составляет от примерно 65°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура второго нагрева составляет от примерно 70°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура второго нагрева составляет от примерно 70°C до примерно 75°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура второго нагрева поддерживается для сохранения суспензии.

В некоторых вариантах осуществления после нагревания до температуры второго нагрева температура второго нагрева поддерживается в течение по меньшей мере 30 минут для сохранения суспензии.

В некоторых вариантах осуществления стадия b) проводится при скорости перемешивания от примерно 50 оборотов в минуту до примерно 150 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия b) проводится при скорости перемешивания от примерно 70 оборотов в минуту до примерно 110 оборотов в минуту.

Стадия с) - Цикличное повторение стадии b)

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение стадии b) проводится один раз.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение стадии b) проводится один раз, где цикличное повторение проводится по существу в условиях, используемых на стадии b).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение стадии b) проводится один раз, где условия цикличного повторения отличаются от условий, используемых на стадии b); следует иметь в виду, что выбранные условия цикличного повторения находятся в пределах условий

вариантов осуществления, описанных в данном документе для стадии b).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения циклическое повторение стадии b) проводится два раза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения циклическое повторение стадии b) проводится два раза, где условия циклического повторения первого цикла и второго цикла по существу являются условиями, используемыми на стадии b).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения циклическое повторение стадии b) проводится два раза, где по меньшей мере одно из условий первого цикла, второго цикла или стадии b) отличается; следует иметь в виду, что независимо от того, отличается ли первый цикл и/или второй цикл друг от друга или один или оба цикла от стадии b), каждое из выбранных условий для первого и второго циклов находится в пределах вариантов, описанных в настоящем документе для стадии b).

Стадия d) - Охлаждение суспензии до температуры второго охлаждения для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура второго охлаждения составляет от примерно 50°C до примерно 70°C. В некоторых вариантах осуществления температура второго охлаждения составляет от примерно 60°C до примерно 70°C. В некоторых вариантах осуществления температура второго охлаждения составляет от примерно 63°C до примерно 67°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура второго охлаждения поддерживается в течение по меньшей мере 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стадия d) проводится при скорости перемешивания от примерно 25 оборотов в минуту до примерно 105 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия d) проводится при скорости перемешивания от примерно 45 оборотов в минуту до примерно 85

оборотов в минуту.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после охлаждения до температуры второго охлаждения способ дополнительно включает стадию охлаждения суспензии до температуры третьего охлаждения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после охлаждения до температуры второго охлаждения способ дополнительно включает стадию охлаждения суспензии до температуры третьего охлаждения от примерно 10°C до примерно 30°C. В некоторых вариантах осуществления после охлаждения до температуры второго охлаждения способ дополнительно включает стадию охлаждения суспензии до температуры третьего охлаждения от примерно 15°C до примерно 25°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения скорость охлаждения от температуры второго охлаждения до температуры третьего охлаждения составляет от примерно 5°C в час до примерно 15°C в час. В некоторых вариантах осуществления скорость охлаждения от температуры второго охлаждения до температуры третьего охлаждения составляет от примерно 8°C в час до примерно 12°C в час. В некоторых вариантах осуществления скорость охлаждения от температуры второго охлаждения до температуры третьего охлаждения составляет примерно 10°C в час.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает стадию выделения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стадия выделения включает фильтрацию из суспензии свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты. В некоторых вариантах осуществления стадия выделения включает фильтрацию из суспензии свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-

(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты фильтрацией и сушку свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли при пониженном давлении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после фильтрации температура начала фазового перехода кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты находится в области от 205,0°C до 208,5°C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации температура начала фазового перехода кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты находится в области от 205,5°C до 208,5°C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации температура начала фазового перехода кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты находится в области от 206,5°C до 208,5°C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации температура начала фазового перехода кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты находится в области от 207,0°C до 208,1°C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии при сканировании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты, полученной

при сканировании со скоростью 10 °С/мин., имеется эндотерма, как по существу представлено на любой из фигур с 6 до 10. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученной при сканировании со скоростью 10°С/мин., имеется эндотерма, как по существу представлено на любой из фигур с 6 по 10 и с 22 по 25. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации график динамической сорбции влаги (ДСВ) свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации график динамической сорбции влаги (ДСВ) свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,2% по массе или меньше при 90% RH. ДСВ характеристики, представленные в настоящем изобретении, также могут изменяться на величину плюс/минус 0,15% изменения массы (т.е., ±0,15% изменения по массе).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после фильтрации график общего содержания примесей в свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученный с помощью ахиральной ВЭЖХ, показывает, что общее содержание примесей составляет 0,5% по площади. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации график общего содержания примесей в свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли

(R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученный с помощью ахиральной ВЭЖХ, показывает, что общее содержание примесей составляет 0,3% по площади. В некоторых вариантах осуществления после фильтрации график общего содержания примесей в свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученный с помощью ахиральной ВЭЖХ, показывает, что общее содержание примесей составляет 0,2% по площади.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает стадию получения препарата свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты для получения фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает стадию смешивания свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты с фармацевтическим эксципиентом для получения фармацевтической композиции.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, где указанный способ включает следующие стадии:

а) получение первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, смешивающийся с водой антирастворитель и H₂O;

б) нагрев первой смеси до температуры первого нагрева для получения второй смеси;

с) добавление первого дополнительного количества

смешивающегося с водой антирастворителя ко второй смеси при поддержании температуры первого нагрева для получения суспензии;

d) охлаждение суспензии до температуры первого охлаждения и последующий нагрев до температуры второго нагрева;

e) циклическое повторение стадии d) необязательно один или несколько раз, где температура первого охлаждения каждого цикла может быть одинаковой или разной, и температура второго нагрева каждого цикла может быть одинаковой или разной; и

e) охлаждение суспензии до температуры конечного охлаждения для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргинином соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

Стадия а) - Получение первой смеси

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение первой смеси на стадии а) проводится в инертной атмосфере. В некоторых вариантах осуществления получение первой смеси на стадии а) проводится в инертной атмосфере, содержащей аргон или азот. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение первой смеси на стадии а) проводится в инертной атмосфере, содержащей азот.

Следует иметь в виду, что получение первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, смешивающийся с водой антирастворитель и H₂O, может выполняться любым способом, обычным для специалиста в данной области, например описанным выше.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение первой смеси на стадии а) включает стадию добавления L-аргинина и H₂O, вместе или по отдельности в любом порядке, к солеобразующего смеси, содержащей (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту и смешивающийся с водой антирастворитель, для получения первой смеси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

добавление L-аргинина и H₂O проводится в инертной атмосфере. В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина и H₂O проводится в инертной атмосфере, содержащей аргон или азот. В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина и H₂O проводится в инертной атмосфере, содержащей азот.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения смешивающийся с водой антирастворитель включает растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, тетрагидрофурана и C₂-C₄ алканола. В некоторых вариантах осуществления смешивающийся с водой антирастворитель включает растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, тетрагидрофурана, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола и 1-бутанола. В некоторых вариантах осуществления смешивающийся с водой антирастворитель включает 2-пропанол.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения перед добавлением L-аргинина и H₂O солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту и 2-пропанол в массовом соотношении от примерно 1,0:3,0 до примерно 1,0:11,0. В некоторых вариантах осуществления перед добавлением L-аргинина и H₂O солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту и 2-пропанол в массовом соотношении от примерно 1,0:4,0 до примерно 1,0:10,0. В некоторых вариантах осуществления перед добавлением L-аргинина и H₂O солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту и 2-пропанол в массовом соотношении от примерно 1,0:5,0 до примерно 1,0:9,0. В некоторых вариантах осуществления перед добавлением L-аргинина и H₂O солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусную кислоту и 2-пропанол в массовом соотношении от примерно 1,0:6,0 до примерно 1,0:8,0.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-

(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:0,8 до примерно 1,0:1,2.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:0,9 до примерно 1,0:1,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:1,0 до примерно 1,0:1,2. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:0,93 до примерно 1,0:1,01. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:0,93 до примерно 1,0:0,97. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет примерно 1,0:1,0. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет примерно 1,0:0,95.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:0,4 до примерно 1,0:2,3. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:1,6 до примерно 1,0:2,1. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:0,8 до примерно 1,0:1,9. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:1,0 до примерно 1,0:1,7. В некоторых вариантах осуществления

массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:1,1 до примерно 1,0:1,6. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:1,2 до примерно 1,0:1,5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура солеобразующей смеси до добавления L-аргинина составляет от примерно 15°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси до добавления L-аргинина составляет от примерно 18°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси до добавления L-аргинина составляет от примерно 20°C до примерно 40°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси до добавления L-аргинина составляет от примерно 18°C до примерно 30°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде водной суспензии.

В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде твердого вещества.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления к солеобразующей смеси L-аргинина в виде твердого вещества по существу всего сразу. Фраза «по существу всего сразу» или «всего сразу» относится к добавлению всего количества L-аргинина к солеобразующей смеси в одно время при единственном ограничении, которое может быть связано только с используемым оборудованием.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде твердого вещества к солеобразующей смеси в течение примерно 30 минут. В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде твердого вещества к солеобразующей смеси в течение примерно 1

часа. В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде твердого вещества к солеобразующей смеси в течение примерно 2 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,0:3,0:0,05 до примерно 1,0:11,0:1,0. В некоторых вариантах осуществления солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,0:4,0:0,1 до примерно 1,0:10,0:0,9. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,0:5,0:0,15 до примерно 1,0:9,0:0,8. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,0:6,0:0,25 до примерно 1,0:8,0:0,7.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура солеобразующей смеси при добавлении L-аргинина составляет от примерно 15°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси при добавлении L-аргинина составляет от примерно 18°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси при добавлении L-аргинина составляет от примерно 20°C до примерно 40°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси при добавлении L-аргинина составляет от примерно 18°C до примерно 30°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

температура солеобразующей смеси при добавлении L-аргинина составляет от примерно 15°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси при добавлении L-аргинина составляет от примерно 18°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси при добавлении L-аргинина составляет от примерно 20°C до примерно 40°C. В некоторых вариантах осуществления температура солеобразующей смеси при добавлении L-аргинина составляет от примерно 18°C до примерно 30°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде водного раствора.

В некоторых вариантах осуществления добавление L-аргинина к солеобразующей смеси проводится посредством добавления L-аргинина в виде водного раствора, где водный раствор L-аргинина представляет собой водный раствор концентрации от 2,1 М до 2,3 М с температурой от примерно 50°C до примерно 75°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение первой смеси на стадии а) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления получение первой смеси на стадии а) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения получение первой смеси на стадии а) проводится при скорости перемешивания от примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия б) - Нагрев первой смеси до температуры первого нагрева для получения второй смеси

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого нагрева составляет от примерно 20°C до примерно 85°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 20°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 20°C до примерно 55°C. В некоторых

вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 25°C до примерно 45°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 50°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 60°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 70°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого нагрева составляет от примерно 79°C до примерно 85°C.

В некоторых вариантах осуществления ко второй смеси необязательно добавляется дополнительное количество H₂O.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, когда вода добавляется к второй смеси, масса добавляемой воды составляет от примерно 0,4 до примерно 2,3 массы L-аргинина, первоначально добавленного при получении первой смеси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, когда вода добавляется ко второй смеси, массовое соотношение добавляемой воды и L-аргинина, первоначально добавленного при получении первой смеси, составляет от примерно 1,0:1,6 до примерно 1,0:2,1. В некоторых вариантах осуществления, когда вода добавляется ко второй смеси, массовое соотношение добавляемой воды и L-аргинина, первоначально добавленного при получении первой смеси, составляет от примерно 1,0:0,8 до примерно 1,0:1,9. В некоторых вариантах осуществления, когда вода добавляется ко второй смеси, массовое соотношение добавляемой воды и L-аргинина, первоначально добавляемого при получении первой смеси, составляет от примерно 1,0:1,0 до примерно 1,0:1,7. В некоторых вариантах осуществления, когда вода добавляется ко второй смеси, массовое соотношение добавляемой воды и L-аргинина, первоначально добавленного при получении первой смеси, составляет от примерно 1,0:1,1 до примерно 1,0:1,6. В некоторых вариантах осуществления, когда вода добавляется ко второй смеси, массовое соотношение добавляемой воды и L-аргинина, первоначально добавленного при получении первой смеси, составляет от примерно 1,0:1,2 до

примерно 1,0:1,5.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения вторая смесь по существу представляет собой однородный раствор.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стадия b) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия b) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия b) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия с) - Добавление первого дополнительного количества смешиваемого с водой антирастворителя ко второй смеси при поддержании температуры первого нагрева для получения суспензии

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,46 до примерно 1,00:8,20.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:4,70 до примерно 1,00:7,50. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,20 до примерно 1,00:7,00. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно

1,00:5,70 до примерно 1,00:6,50. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,90 до примерно 1,00:6,30. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,95 до примерно 1,00:6,25. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:6,00 до примерно 1,00:6,20.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты и первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,46 до примерно 1,00:8,20, от примерно 1,00:5,81 до примерно 1,00:7,86, от примерно 1,00:6,15 до примерно 1,00:7,51, от примерно 1,00:6,28 до примерно 1,00:7,38, от примерно 1,00:6,42 до примерно 1,00:7,24, от примерно 1,00:6,56 до примерно 1,00:7,10, от примерно 1,00:6,69 до примерно 1,00:6,97 или примерно 1,00:6,83.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени и во второй момент времени.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения от примерно 5% до примерно 15% первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени. В некоторых вариантах осуществления от примерно 7% до примерно 13% первого дополнительного количества

смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени. В некоторых вариантах осуществления от примерно 8% до примерно 12% первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени. В некоторых вариантах осуществления от примерно 9% до примерно 11% первого дополнительного количества смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени для получения мутной смеси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения перед вторым моментом времени необязательно добавляется затравочный кристалл L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение примерно 1,00 часа или более. В некоторых вариантах осуществления первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение от примерно 1,00 часа до примерно 6,00 часов. В некоторых вариантах осуществления первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение от примерно 1,00 часа до примерно 5,00 часов. В некоторых вариантах осуществления первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение от примерно 1,00 часа до примерно 4,00 часов. В некоторых вариантах осуществления первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы

завершить добавление в течение от примерно 1,00 часа до примерно 3,00 часов. В некоторых вариантах осуществления первое дополнительно количество смешивающегося с водой антирастворителя добавляется во второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение от примерно 1,00 часа до примерно 2,00 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения во время добавления первого дополнительного количества 2-пропанола ко второй смеси поддерживается температура первого нагрева.

В некоторых вариантах осуществления стадия с) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия с) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия с) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия d) - Охлаждение суспензии до температуры первого охлаждения и последующий нагрев до температуры второго нагрева

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение суспензии до температуры первого охлаждения на стадии d) проводится со скоростью от примерно 8,80°C/час до примерно 14,40°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии до температуры первого охлаждения на стадии d) проводится со скоростью от примерно 9,35°C/час до примерно 13,80°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии до температуры первого охлаждения на стадии d) проводится со скоростью от примерно 9,90°C/час до примерно 13,20°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии до температуры первого охлаждения на стадии d) проводится со скоростью от примерно 10,45°C/час до примерно 12,60°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии до температуры первого охлаждения на стадии d) проводится со скоростью от примерно 10°C/час до примерно

12°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждение суспензии до температуры первого охлаждения на стадии d) проводится со скоростью от примерно 9°C/час примерно 11°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждение суспензии до температуры первого охлаждения на стадии d) проводится со скоростью от примерно 9,5°C/час до примерно 10,5°C/час.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого охлаждения на стадии d) составляет от примерно 15°C до примерно 40°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого охлаждения на стадии d) составляет от примерно 20°C до примерно 30°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого охлаждения на стадии d) составляет от примерно 22°C до примерно 24°C. В некоторых вариантах осуществления температура первого охлаждения на стадии d) составляет от примерно 18°C до примерно 22°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура первого охлаждения поддерживается в течение по меньшей мере 1 часа перед нагреванием до температуры второго нагрева.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура второго нагрева на стадии d) составляет от примерно 65°C до примерно 83°C. В некоторых вариантах осуществления температура второго нагрева на стадии d) составляет от примерно 70°C до примерно 80°C. В некоторых вариантах осуществления температура второго нагрева на стадии d) составляет от примерно 70°C до примерно 75°C. В некоторых вариантах осуществления температура второго нагрева на стадии d) составляет от примерно 69°C до примерно 73°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после нагревания до температуры второго нагрева температура второго нагрева поддерживается в течение по меньшей мере 30 минут.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стадия d) проводится при скорости перемешивания от примерно 100

оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия d) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия d) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия e) - Цикличное повторение стадии d) необязательно один или несколько раз

Следует иметь в виду, что при цикличном повторении стадии d) более одного раза температура первого охлаждения каждого цикла может быть одинаковой или разной, и температура второго нагрева каждого цикла может быть одинаковой или разной.

Два цикла

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии e) включает цикличное повторение стадии d) два раза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение стадии d) два раза включает охлаждение суспензии до температуры охлаждения первого цикла, нагрев суспензии до температуры нагрева первого цикла, охлаждение суспензии до температуры охлаждения второго цикла и нагрев суспензии до температуры нагрева второго цикла.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 16°C до примерно 26°C, температура нагрева первого цикла составляет от примерно 55°C до примерно 65°C, температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 26°C до примерно 36°C, и температура нагрева второго цикла составляет от примерно 45°C до примерно 55°C. В некоторых вариантах осуществления температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23°C, температура нагрева первого цикла составляет от примерно 58°C до примерно 62°C, температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 29°C до примерно 33°C, и температура нагрева второго цикла составляет от примерно 48°C до примерно 52°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение до температуры охлаждения каждого цикла проводится по существу при разной скорости охлаждения. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения каждого цикла проводится при разной скорости охлаждения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии e) включает цикличное повторение стадии d) два раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $15,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно $11,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $14,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно $12,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии e) включает цикличное повторение стадии d) два раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $7,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $8,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $11,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $9,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $10,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

Три цикла

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии e) включает цикличное повторение

стадии d) три раза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение стадии d) три раза включает охлаждение суспензии до температуры охлаждения первого цикла, нагрев суспензии до температуры нагрева первого цикла, охлаждение суспензии до температуры охлаждения второго цикла, нагрев суспензии до температуры нагрева второго цикла, охлаждение суспензии до температуры охлаждения третьего цикла и нагрев суспензии до температуры нагрева третьего цикла.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 16°C до примерно 26 °C, температура нагрева первого цикла составляет от примерно 66°C до примерно 76°C, температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 16°C до примерно 26°C, температура нагрева второго цикла составляет от примерно 55°C до примерно 65°C, температура охлаждения третьего цикла составляет от примерно 26°C до примерно 36°C, а температура нагрева третьего цикла составляет от примерно 45°C до примерно 55°C, В некоторых вариантах осуществления температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23 °C, температура нагрева первого цикла составляет от примерно 69°C до примерно 73 °C, температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23°C, температура нагрева второго цикла составляет от примерно 58°C до примерно 62 °C, температура охлаждения третьего цикла составляет от примерно 29°C до примерно 33°C, а температура нагрева третьего цикла составляет от примерно 48°C до примерно 52°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение до температуры охлаждения каждого цикла проводится по существу при разной скорости охлаждения. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения каждого цикла проводится при разной скорости охлаждения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

охлаждение до температуры охлаждения первого цикла и охлаждение до температуры охлаждения второго цикла проводится по существу с одинаковой скоростью охлаждения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение стадии е) включает цикличное повторение стадии d) три раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $15,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно $11,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $14,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно $12,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии е) включает цикличное повторение стадии d) три раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $15,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $11,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $14,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $12,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии е) включает цикличное повторение стадии d) три раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно $7,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В

некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно $8,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $11,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно $9,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $10,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

Четыре цикла

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения циклическое повторение на стадии e) включает циклическое повторение стадии d) четыре раза.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения циклическое повторение стадии d) четыре раза включает охлаждение суспензии до температуры охлаждения первого цикла, нагрев суспензии до температуры нагрева первого цикла, охлаждение суспензии до температуры охлаждения второго цикла, нагрев суспензии до температуры нагрева второго цикла, охлаждение суспензии до температуры охлаждения третьего цикла, нагрев суспензии до температуры нагрева третьего цикла, охлаждение суспензии до температуры четвертого цикла и нагрев суспензии до температуры нагрева четвертого цикла.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 16°C до примерно 26°C , температура нагрева первого цикла составляет от примерно 66°C до примерно 76°C , температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 16°C до примерно 26°C , температура нагрева второго цикла составляет от примерно 66°C до примерно 76°C , температура охлаждения третьего цикла составляет от примерно 16°C до примерно 26°C , температура нагрева третьего цикла составляет от примерно 55°C до примерно 65°C , температура охлаждения четвертого цикла составляет от примерно 26°C до примерно 36°C , температура нагрева четвертого цикла составляет от примерно 45°C до примерно 55°C . В некоторых вариантах

осуществления температура охлаждения первого цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23 °С, температура нагрева первого цикла составляет от примерно 69°C до примерно 73 °С, температура охлаждения второго цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23°C, температура нагрева второго цикла составляет от примерно 69°C до примерно 73 °С, температура охлаждения третьего цикла составляет от примерно 19°C до примерно 23°C, температура нагрева третьего цикла составляет от примерно 58°C до примерно 62°C, температура охлаждения четвертого цикла составляет от примерно 29°C до примерно 33°C, температура нагрева четвертого цикла составляет от примерно 48°C до примерно 52°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение до температуры охлаждения каждого цикла проводится при по существу при разной скорости охлаждения. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения каждого цикла проводится при разной скорости охлаждения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение до температуры охлаждения первого цикла, до температуры охлаждения второго цикла и до температуры охлаждения третьего цикла проводится по существу с одинаковой скоростью охлаждения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии e) включает цикличное повторение стадии d) четыре раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно 10,0°C/час до примерно 15,0°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно 11,0°C/час до примерно 14,0°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью от примерно 12,0°C/час до примерно 13,0°C/час. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью примерно 12,5°C/час.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии е) включает цикличное повторение стадии d) четыре раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждение до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $15,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $11,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $14,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью от примерно $12,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии е) включает цикличное повторение стадии d) четыре раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $15,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно $11,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $14,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения третьего цикла проводится со скоростью от примерно $12,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения первого цикла проводится со скоростью примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения цикличное повторение на стадии е) включает цикличное повторение стадии d) четыре раза. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения четвертого цикла проводится со скоростью от примерно $7,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения четвертого цикла проводится со скоростью от примерно $8,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $11,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах

осуществления охлаждения температуры охлаждения четвертого цикла проводится со скоростью от примерно $9,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $10,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения до температуры охлаждения второго цикла проводится со скоростью примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стадия е) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия е) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия е) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

Стадия f) - Охлаждение суспензии до температуры конечного охлаждения для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение суспензии на стадии f) проводится со скоростью от примерно $7,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии f) проводится со скоростью от примерно $8,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $11,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии f) проводится со скоростью от примерно $9,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $10,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии f) проводится со скоростью примерно $10,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения охлаждение суспензии на стадии f) проводится со скоростью от примерно $8,8^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $14,4^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии f) проводится со скоростью от примерно $9,4^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,8^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии

f) проводится со скоростью от примерно $9,9^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $13,2^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждение суспензии на стадии f) проводится со скоростью от примерно $10,5^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12,6^{\circ}\text{C}/\text{час}$. В некоторых вариантах осуществления охлаждения суспензии на стадии f) проводится со скоростью от примерно $10^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до примерно $12^{\circ}\text{C}/\text{час}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после охлаждения на стадии f) температура суспензии составляет от примерно 15°C до примерно 40°C . В некоторых вариантах осуществления после охлаждения на стадии f) температура суспензии составляет от примерно 20°C до примерно 30°C . В некоторых вариантах осуществления после охлаждения на стадии f) температура суспензии составляет от примерно 22°C до примерно 24°C . В некоторых вариантах осуществления после охлаждения на стадии f) температуру указанной суспензии составляет от примерно 18°C до примерно 22°C .

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стадия f) проводится при скорости перемешивания от примерно 100 оборотов в минуту до примерно 200 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия f) проводится при скорости перемешивания от примерно 125 оборотов в минуту до примерно 175 оборотов в минуту. В некоторых вариантах осуществления стадия f) проводится при скорости перемешивания примерно 150 оборотов в минуту.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает стадию выделения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения стадия выделения включает фильтрацию свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты из суспензии.

В некоторых вариантах осуществления стадия выделения включает стадию фильтрации свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты из суспензии и сушку свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли при пониженном давлении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения после фильтрации свободно-пластинчатая кристаллическая форма L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты характеризуется одним или несколькими свойствами, которые описаны в настоящем изобретении.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, полученным в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученной в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении.

Композиция содержит свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученную в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении.

Фармацевтическая композиция содержит свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученную в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении, и фармацевтический эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция подходит для перорального, ректального, назального, местного, трансбуккального,

сублингвального, вагинального введения или представлена в форме, подходящей для введения ингаляцией, инсуффляцией или с помощью трансдермального пластыря. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция пригодна для перорального введения.

ПЛАСТИНЧАТАЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ИЛИ МОРФОЛОГИЯ

Настоящее изобретение относится, в частности, к свободно-пластинчатой кристаллической форме или морфологии и способам, применимым для получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты. Пластины были получены новыми способами синтеза, описанными в настоящем изобретении, и, как было показано, представляют собой тонкие пластины формы, подобной форме шестиугольника (гексагональная форма), у которых две противоположные стороны длиннее других сторон (то есть, представляют собой удлинённые гексагональные пластины). Однако вследствие тонкости пластин, неповрежденная пластина встречается очень редко. Вместо этого обычно наблюдаются осколки тонких гексагональных пластин от больших до малых размеров. На **фигуре 5B** представлена копия изображения, представленного на **фигуре 5A**, в которую добавлен контур, ограничивающий по существу неповрежденную/целую свободную пластину удлинённой гексагональной формы. Специалисту в данной области техники понятно, что микроскопия является одним из наиболее подходящих методов, чтобы установить различия двух кристаллических форм (габитусов) или морфологий. Это особенно применимо, когда 2 или более морфологий связаны с одной той же или по существу с одной и той же кристаллической фазой, как в случае с L-аргининовой солью **соединения 1**. Сравнение PXRD рентгенограмм образцов кристаллической формы, полученной ранее (т.е. в WO2011/094008 и примере 2, представленном ниже), и пластинчатой кристаллической формы, полученной в соответствии с настоящим изобретением (т.е. см. **фигуру 19**, наложение PXRD рентгенограмм сферолитов и пластин), показывает, что обе PXRD рентгенограммы являются одинаковыми или по существу одинаковыми, следовательно, обе эти формы представляют собой одну и ту же кристаллическую фазу. Хотя

эти формы дают одинаковые или по существу одинаковые PXRD рентгенограммы, у пластинчатой формы наблюдается более высокая степень кристалличности, как видно из **фигуры 19** по существу по более высоким интенсивностям пиков, а также более низкому фоновому рассеянию, относящемуся к образцу (т.е. меньшему вкладу аморфного галогена). Поскольку размер образца и способ его получения могут влиять на интенсивность пиков и фоновое рассеяние, связанное с образцом, и поскольку две формы представляют одинаковую кристаллическую фазу, метод PXRD не может считаться наиболее подходящим методом для того, чтобы различать две эти формы. Тем не менее, метод PXRD позволяет определить, к одинаковым или разным кристаллическим фазам относятся кристаллические формы. Для определения различных кристаллических форм одним из наиболее подходящих методов является микроскопия. Соответственно, специалист в данной области сможет рассмотреть микрофотографии кристаллической формы, полученной способами по настоящему изобретению, и понять, что эта кристаллическая форма представляет собой свободную пластину или кусочки, полученные в результате разлома свободной пластины, а не какую-либо другую кристаллическую форму, например кристаллическую форму предшествующего уровня. Аналогичным образом, простым рассмотрением двух микрофотоснимков, таких как микрофотоснимки, представленные на **фигуре 1** (сферолиты) и **фигуре 5А** (свободные пластины), можно легко убедиться в том, что они представляют собой разные кристаллические формы.

В дополнение к методам, описанным в настоящем изобретении, для характеристики свободных пластин по настоящему изобретения также может использоваться удельная поверхность. Соответственно, конкретные значения удельных поверхностей, представленных в настоящем изобретении, были получены с помощью методики, основанной на теории БЭТ (Брунауэра, Эммета и Теллера), которая является общепринятой теорией, известной в данной области техники для расчета площади поверхности твердых тел измерением физической адсорбции ими молекул газа (см. Brunauer, S.; Emmett, P. H.; and Teller, E.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, **60**, 309). В частности, конкретные значения удельной площади поверхности,

определенные в настоящем изобретении, были рассчитаны из графика удельной поверхности по методу БЭТ, полученного при определении количества молекул газообразного азота, адсорбированного взвешенным количеством твердого вещества при различных относительных давлениях (P/P_0) в интервале 0,05-0,3 (P/P_0) при 77,3 К (-195,85°C). Количественное определение количества адсорбированных молекул газа проводили с помощью анализатора поверхности по методу БЭТ Micromeritics™ TriStar II BET, характеристики которого описаны ниже в **примере 14**. В частности, для изменения адсорбции использовался газообразный азот. Образец для каждого анализа дегазировали в вакууме (100 мм/рт.ст.) при 25°C в течение 960 минут. Количественное определение адсорбции азота проводили при 77,3 К (-195,85 °C) при одиннадцати относительных давлениях (P/P_0), в достаточной степени диспергированных в интервале примерно 0,05 до примерно 0,30 (т.е. одиннадцать абсолютных давлений в диапазоне от примерно 36 мм рт.ст. до примерно 223 мм рт.ст. давления насыщения во время измерения, которое изменяется в интервале от примерно 738 мм рт.ст. до примерно 743 мм рт.ст.).

Еще один аспект настоящего изобретения относится к новой пластинчатой кристаллической морфологии L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения на порошковой рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$ и $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой

рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $28,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $28,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $37,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,0^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,0^{\circ}\text{C}$ до $208,1^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,5^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $206,0^{\circ}\text{C}/\text{час}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $206,5^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. В некоторых вариантах

осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,5^{\circ}\text{C}$ до $208,1^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $206,5^{\circ}\text{C}$ до $208,1^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы, полученной при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$., имеется эндотерма, как по существу представлено на любой из фигур с 6 по 10. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллическую формы, полученной при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$., имеется эндотерма, как по существу представлено на любой из фигур с 6 по 10 и с 22 по 25.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения график динамической сорбции влаги (ДСВ) свободно-пластинчатой кристаллической формы с фазой адсорбции от $30\% \text{ RH}$ до $90\% \text{ RH}$ показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на $0,3\%$ по массе или менее при $90\% \text{ RH}$. В некоторых вариантах осуществления график динамической сорбции влаги (ДСВ) свободно-пластинчатой кристаллической формы с фазой адсорбции от $30\% \text{ RH}$ до $90\% \text{ RH}$ показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на $0,2\%$ масс. или менее при $90\% \text{ RH}$.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к

свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты с удельной поверхностью по методу БЭТ от примерно 0,05 м²/г, примерно 0,1 м²/г, примерно 0,15 м²/г, примерно 0,2 м²/г, примерно 0,25 м²/г, примерно 0,3 м²/г, примерно 0,35 м²/г, примерно 0,4 м²/г, примерно 0,45 м²/г, примерно 0,5 м²/г, примерно 0,55 м²/г, примерно 0,6 м²/г, примерно 0,65 м²/г или от примерно 0,7 м²/г до примерно 2,0 м²/г, примерно 2,5 м²/г, примерно 3,0 м²/г, примерно 3,5 м²/г, примерно 4,0 м²/г, примерно 4,5 м²/г, примерно 5,0 м²/г, примерно 5,5 м²/г, примерно 6,0 м²/г, примерно 6,5 м²/г, примерно 7,0 м²/г, примерно 7,5 м²/г, примерно 8,0 м²/г, примерно 8,5 м²/г, примерно 9,0 м²/г или примерно 9,5 м²/г.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения удельная поверхность по методу БЭТ свободно-пластинчатой кристаллической формы составляет от примерно 0,1 м²/г до примерно 5,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность по методу БЭТ свободно-пластинчатой кристаллической формы составляет от примерно 0,1 м²/г до примерно 4,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность по методу БЭТ свободно-пластинчатой кристаллической формы составляет от примерно 0,3 м²/г до примерно 4,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность по методу БЭТ свободно-пластинчатой кристаллической формы составляет от примерно 0,5 м²/г до примерно 4,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность по методу БЭТ свободно-пластинчатой кристаллической формы составляет от примерно 0,6 м²/г до примерно 4,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность по методу БЭТ свободно-пластинчатой кристаллической формы составляет от примерно 0,3 м²/г до примерно 3,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность по методу БЭТ свободно-пластинчатой кристаллической формы составляет от примерно 0,4 м²/г до примерно 2,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность по методу БЭТ свободно-пластинчатой кристаллической формы составляет от примерно 0,5 м²/г до примерно 1,8 м²/г. В некоторых вариантах осуществления

удельная поверхность по методу БЭТ свободно-пластинчатой кристаллической формы составляет от примерно $0,6 \text{ м}^2/\text{г}$ до примерно $1,6 \text{ м}^2/\text{г}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $37,3^\circ \pm 0,2^\circ$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,0^\circ\text{C}$ до $208,5^\circ\text{C}$ при сканировании со скоростью 10°C ; и/или

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $206,5^\circ\text{C}$ до $208,5^\circ\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин.}$; и/или

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала 205,5°C до 208,5°C при сканировании со скоростью 10°C/мин.; и/или

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,2% по массе или менее при 90% RH.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, свободно-пластинчатую кристаллическую форму:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$ и $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от 207,1°C до 208,1°C при сканировании со скоростью 10°C/мин.; и/или

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,2% по массе или менее при 90% RH.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от 205,0°C до 208,5°C при сканировании со скоростью 10°C/мин.; и/или

2) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала

эндотермического перехода в области от $206,5^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$; и/или

2) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от $30\% \text{ RH}$ до $90\% \text{ RH}$ показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на $0,3\%$ по массе или менее при $90\% \text{ RH}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,5^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$; и/или

2) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от $30\% \text{ RH}$ до $90\% \text{ RH}$ показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на $0,2\%$ по массе или менее при $90\% \text{ RH}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $207,1^{\circ}\text{C}$ до $208,1^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$; и/или

2) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от $30\% \text{ RH}$ до $90\% \text{ RH}$ показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на $0,2\%$ по массе или менее при $90\% \text{ RH}$.

В некоторых вариантах осуществления свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,0^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при

сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$;

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH; и/или

4) удельная поверхность по методу БЭТ составляет от примерно $0,1 \text{ м}^2/\text{г}$ до примерно $5,0 \text{ м}^2/\text{г}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,5^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$;

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH; и/или

4) удельная поверхность по методу БЭТ составляет от примерно $0,1 \text{ м}^2/\text{г}$ до примерно $4,0 \text{ м}^2/\text{г}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,5^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$;

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH; и/или

4) удельная поверхность по методу БЭТ составляет от примерно 0,3 м²/г до примерно 3,0 м²/г.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,5^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$;

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH; и/или

4) удельная поверхность по методу БЭТ, составляет от примерно 0,6 м²/г до примерно 4,0 м²/г.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $206,5^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$;

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH; и/или

4) удельная поверхность по методу БЭТ, составляет от примерно 0,4 м²/г до примерно 2,0 м²/г.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $28,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $206,5^{\circ}\text{C}$ до $208,1^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$;

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,2% по массе или менее при 90% RH; и/или

4) удельная поверхность по методу БЭТ, составляет от примерно $0,5 \text{ м}^2/\text{г}$ до примерно $1,8 \text{ м}^2/\text{г}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $28,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $37,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,5^{\circ}\text{C}$ до $208,1^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$;

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,2% по массе или менее при 90% RH; и/или

4) удельная поверхность по методу БЭТ составляет от примерно $0,6 \text{ м}^2/\text{г}$ до примерно $4,0 \text{ м}^2/\text{г}$.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется следующими свойствами:

1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$,

28,8°±0,2° и 37,3°±0,2°;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от 207,1°С до 208,1°С при сканировании со скоростью 10°С/мин.;

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,2% по массе или менее при 90% RH; и/или

4) удельная поверхность по методу БЭТ составляет от примерно 0,6 м²/г до примерно 1,6 м²/г.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, на порошковой дифракционной рентгенограмме которой имеются пики, в единицах 2θ, при 8,2°±0,2°, 16,4°±0,2° и 20,5°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ, при 8,2°±0,2°, 20,5°±0,2° и 24,6°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ, при 8,2°±0,2°, 16,4°±0,2°, 20,5°±0,2° и 24,6°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ, при 8,2°±0,2°, 16,4°±0,2°, 20,5°±0,2°, 24,6°±0,2° и 28,8°±0,2°. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ, при 8,2°±0,2°, 16,4°±0,2°, 20,5°±0,2°, 24,6°±0,2°, 28,8°±0,2° и 37,3°±0,2°.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии которой имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от 205,0°C до 208,5°C при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от 205,0°C до 208,1°C при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от 205,5°C до 208,5°C при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от 205,5°C до 208,1°C при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от 206,0°C до 208,5°C при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от 206,5°C до 208,5°C при сканировании со скоростью 10°C/мин. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от 206,5°C до 208,1°C при

сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой кристаллической формы имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $207,0^{\circ}\text{C}$ до $208,1^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой формы, полученной при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, имеется эндотерма, как по существу представлено на любой из фигур с 6 по 10. В некоторых вариантах осуществления на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии свободно-пластинчатой формы, полученной при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, имеется эндотерма, как по существу представлено на любой из фигур с 6 по 10 и с 22 по 25. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $28,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $28,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $37,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-

тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, график динамической сорбции влаги (ДСВ) которой с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,3% по массе или менее при 90% RH. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, график динамической сорбции влаги (ДСВ) свободно-пластинчатой кристаллической формы с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,2% масс. или менее при 90% RH. В некоторых вариантах осуществления порошковая на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеют пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеют пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеют пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеют пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $28,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеют пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $28,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $37,3\pm 0,2^{\circ}$.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты с удельной поверхностью по методу БЭТ от примерно $0,1 \text{ м}^2/\text{г}$ до примерно $5,0 \text{ м}^2/\text{г}$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения удельная поверхность свободно-пластинчатой кристаллической формы по методу БЭТ составляет от примерно $0,1 \text{ м}^2/\text{г}$ до примерно $4,0$

м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность свободно-пластинчатой кристаллической формы по методу БЭТ составляет от примерно 0,3 м²/г до примерно 4,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность свободно-пластинчатой кристаллической формы по методу БЭТ составляет от примерно 0,5 м²/г до примерно 4,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность свободно-пластинчатой кристаллической формы по методу БЭТ составляет от примерно 0,6 м²/г до примерно 4,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность свободно-пластинчатой кристаллической формы по методу БЭТ составляет от примерно 0,3 м²/г до примерно 3,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность свободно-пластинчатой кристаллической формы по методу БЭТ составляет от примерно 0,4 м²/г до примерно 2,0 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность свободно-пластинчатой кристаллической формы по методу БЭТ составляет от примерно 0,5 м²/г до примерно 1,8 м²/г. В некоторых вариантах осуществления удельная поверхность свободно-пластинчатой кристаллической формы по методу БЭТ составляет от примерно 0,6 м²/г до примерно 1,6 м²/г. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$ и $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$ и $28,8^\circ \pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах осуществления на порошковой дифракционной рентгенограмме свободно-пластинчатой

кристаллической формы имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $24,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $28,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ и $37,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

ПОКАЗАНИЯ

Было показано, что агонисты S1P рецептора, обладающие агонистической активностью в отношении S1P₁ рецептора, быстро и обратимо индуцируют лимфопению (называемую также снижением периферических лимфоцитов (peripheral lymphocyte lowering - PLL); Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004). Это сопровождается клинически полезной иммуносупрессией благодаря отделению Т- и В-клеток во вторичной лимфоидной ткани (лимфатических узлах и пейеровых бляшках) и, таким образом, не на сайтах воспаления и трансплантируемых органах (Rosen et al., *Immunol. Rev.*, 195:160-177, 2003; Schwab et al., *Nature Immunol.*, 8:1295-1301, 2007). Считается, что указанная секвестрация лимфоцитов, например в лимфатических узлах, является следствием конкурентного агонист-управляемого функционального антагонизма S1P₁ рецептора на Т-клетках (в результате чего способность S1P мобилизовывать выход Т-клеток из лимфатических узлов снижается) и стойкого агонизма S1P₁ рецептора в отношении эндотелия лимфатических узлов (так что функция барьера против трансмиграции лимфоцитов повышается) ((Matloubian et al., *Nature*, 427:355-360, 2004; Baumruker et al., *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007). Сообщалось, что агонизма одного S1P₁ рецептора достаточно для достижения секвестрации лимфоцитов (Sanna et al., *J Biol Chem.*, 279:13839-13848, 2004), и что она протекает без ухудшения иммунного ответа на системную инфекцию (Brinkmann et al., *Transplantation*, 72:764-769, 2001; Brinkmann et al., *Transplant Proc.*, 33:530-531, 2001).

Этот агонизм эндотелиальных S1P₁ рецепторов играет более важную роль в улучшении целостности сосудов и поддерживается работой, вовлекающей S1P₁ рецептор в целостность капилляров в коже и легких мыши (Sanna et al., *Nat Chem Biol.*, 2:434-441, 2006). Целостность сосудов может быть нарушена воспалительными процессами, например при сепсисе, серьезной травме и

хирургическом вмешательстве, что приводит к острому повреждению легких или респираторному дистресс-синдрому (Johan Groeneveld, *Vascul. Pharmacol.*, 39:247-256, 2003).

Типичным примером агониста S1P₁ рецептора, обладающим агонистической активностью в отношении S1P₁ рецептора, является иммунодепрессант FTY720 (Martini *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:505-518, 2007), который был одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration - FDA) как Gilenya® (Fingolimod) в сентябре 2010 года для лечения рецидивирующего рассеянного склероза. FTY720 выступает в качестве пролекарства, которое фосфорилируется в естественных условиях; фосфорилированное производное является агонистом для S1P₁, S1P₃, S1P₄ и S1P₅ рецепторов (но не для S1P₂ рецептора) (Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108:308-319, 2005). FTY720 был показан для быстрого и обратимого индуцирования лимфопении (называемой также снижением периферических лимфоцитов (peripheral lymphocyte lowering - PLL); Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004). При этом наблюдается клинически полезная иммуносупрессия с помощью удаления Т- и В-клеток во вторичной лимфоидной ткани (лимфатических узлах и пейеровых бляшках) и, таким образом, не на сайтах воспаления и трансплантируемых органах (Rosen *et al.*, *Immunol. Rev.*, 195:160-177, 2003; Schwab *et al.*, *Nature Immunol.*, 8:1295-1301, 2007).

Сообщалось, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью по меньшей мере в крысиной модели аутоиммунного миокардита и мышинной модели острого вирусного миокардита (Kiyabayashi *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 35:410-416, 2000; Miyamoto *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37:1713-1718, 2001); в мышинных моделях воспалительной болезни кишечника, включая колит (Mizushima *et al.*, *Inflamm. Bowel Dis.*, 10:182-192, 2004; Deguchi *et al.*, *Oncology Reports*, 16:699-703, 2006; Fujii *et al.*, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 291:G267-G274, 2006; Daniel *et al.*, *J. Immunol.*, 178:2458-2468, 2007); крысиной модели прогрессирующего мезангиального

пролиферативного гломерулонефрита (Martini et al., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 292:F1761-F1770, 2007); в мышинной модели астмы, предположительно главным образом через S1P₁ рецептор, на основании работы с использованием агониста S1P₁ рецептора SEW2871 (Idzko et al., *J. Clin. Invest.*, 116:2935-2944, 2006); в мышинной модели воспаления дыхательных путей и индукции гиперреактивности бронхов (Sawicka et al., *J. Immunol.*, 171:6206-6214, 2003); мышинной модели атопического дерматита (Kohno et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 27:1392-1396, 2004); в мышинной модели ишемически-реперфузионного повреждения (Kaudel et al., *Transplant. Proc.*, 39:499-502, 2007); в мышинной модели системной красной волчанки (systemic lupus erythematosus - SLE) (Okazaki et al., *J. Rheumatol.*, 29:707-716, 2002; Herzinger et al., *Am. J. Clin. Dermatol.*, 8:329-336, 2007); в крысиной модели ревматоидного артрита (Matsuura et al., *Int. J. Immunopharmacol.*, 22:323-331, 2000; Matsuura et al., *Inflamm. Res.*, 49:404-410, 2000); крысиной модели аутоиммунного увеита (Kurose et al., *Exp. Eye Res.*, 70:7-15, 2000); мышинных моделях диабета I типа (Fu et al., *Transplantation*, 73:1425-1430, 2002; Maki et al., *Transplantation*, 74:1684-1686, 2002; Yang et al., *Clinical Immunology*, 107:30-35, 2003; Maki et al., *Transplantation*, 79:1051-1055, 2005); мышинных моделях атеросклероза (Nofer et al., *Circulation*, 115:501-508, 2007; Keul et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:607-613, 2007); крысиных моделях воспалительной реакции мозга после травматического повреждения головного мозга (traumatic brain injury - TBI); (Zhang et al., *J. Cell. Mol. Med.*, 11:307-314, 2007); и в мышинных моделях заболевания коронарной артерии и заболевания «трансплантат против хозяина» (graft-versus-host disease - GVHD) (Hwang et al., *Circulation*, 100:1322-1329, 1999; Taylor et al., *Blood*, 110:3480-3488, 2007). Результаты испытаний *in vitro* указывают на то, что FTY720 может обладать терапевтической эффективностью в отношении β -амилоид-связанных воспалительных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (Kaneider et al., *FASEB J.*, 18:309-311, 2004). Сообщалось, что

KRP-203, агонист S1P рецептора, обладающий агонистической активностью в отношении S1P₁ рецептора, обладает терапевтической эффективностью в крысиной модели аутоиммунного миокардита (Ogawa *et al.*, *BBRC*, 361:621-628, 2007). С использованием агониста S1P₁ рецептора SEW2871S IPI было показано, что агонизм эндотелиальных S1P₁ рецепторов предотвращает провоспалительные моноцит/эндотелиальные взаимодействия в сосудистой эндотелии при диабете I типа (Whetzel *et al.*, *Circ. Res.*, 99:731-739, 2006) и защищает сосудистую сеть от TNF α -опосредованных моноцит/эндотелиальных взаимодействий (Bolick *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25:976-981, 2005).

Сообщалось также, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью в экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (experimental autoimmune encephalomyelitis - EAE) у крыс и мышей, модели рассеянного склероза человека (Brinkmann *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 277:21453-21457, 2002; Fujino *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305:70-77, 2003; Webb *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 153:108-121, 2004; Rausch *et al.*, *J. Magn. Reson. Imaging*, 20:16-24, 2004; Kataoka *et al.*, *Cellular & Molecular Immunology*, 2:439-448, 2005; Brinkmann *et al.*, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007; Baumruker *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007; Balatoni *et al.*, *Brain Research Bulletin*, 74:307-316, 2007). Кроме того, в клинических исследованиях было установлено, что FTY720 обладает терапевтическим действием в отношении рассеянного склероза. В фазе II клинических исследований для ремиттирующего рассеянного склероза было установлено, что FTY720 снижает количество повреждений, обнаруженных с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), и клиническую активность заболевания у пациентов с рассеянным склерозом (Kappos *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 355:1124-1140, 2006; Martini *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:505-518, 2007; Zhang *et al.*, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 7:845-850, 2007; Brinkmann, *Pharmacology & Therapeutics*, 115:84-105, 2007). FTY720 в настоящее время проходит III фазу клинических испытаний активности в отношении

рецидивизирующего ремитирующего рассеянного склероза.

Также сообщалось, что FTY720 обладает противовирусной активностью. Конкретные данные были получены на мышинной модели вируса лимфоцитарного хориоменингита (lymphocytic choriomeningitis virus - LCMV), в которой мыши были заражены LCMV Армстронга или штаммом клона 13 LCMV (Premenko-Lanier *et al.*, *Nature*, 454, 894, 2008).

Сообщалось, что FTY720 ослабляет миграцию дендритных клеток, инфицированных *Francisella tularensis*, к медиастиальному лимфатическому узлу, снижая таким образом его бактериальную колонизацию. *Francisella tularensis* связан с туляремией, язвено железистой инфекцией, инфекцией дыхательных путей и тифоидным заболеванием (E. Bar-Haim *et al.*, *PLoS Pathog* 4(11): e1000211. doi:10.1371/journal.ppat.1000211, 2008).

Также сообщалось, что краткосрочная высокая доза FTY720 быстро уменьшает глазные инфильтраты при экспериментальном аутоиммунном увеоретините. При введении на ранних стадиях глазного воспаления FTY720 быстро предотвращает повреждение сетчатки. Сообщалось также не только о предотвращении инфильтрации целевых органов, но и о снижении уже имеющейся инфильтрации (Raveney *et al.*, *Arch. Ophthalmol.* 126(10), 1390, 2008).

Сообщалось также, что лечение с помощью FTY720 ослабляет у мышей остеопороз, индуцированный ооариэктомией, посредством снижения числа зрелых остеокластов, прикрепленных к поверхности кости. Представленные данные доказывают, что S1P контролирует миграционное поведение предшественников остеокластов, динамически регулируя минеральный гомеостаз кости (Ishii *et al.*, *Nature*, 458(7237), 524-528, 2009).

Агонизм S1P₁ рецептора вовлечен в повышение выживаемости клеток-предшественников олигодендроцитов. Выживаемость клеток предшественников олигодендроцитов является необходимым компонентом процесса ремиелинизации. Считается, что ремиелинизация поражений при рассеянном склерозе содействует их восстановлению в клинических рецидивах. (Miron *et al.*, *Ann. Neurol.*, 63:61-71, 2008; Coelho *et al.*, *J. Pharmacol. Exp.*

Ther., 323:626-635, 2007; Dev et al., *Pharmacology and Therapeutics*, 117:77-93, 2008). Также было показано, что S1P₁ рецептор играет важную роль в митогенеза клеток-предшественников олигодендроцитов, индуцированном фактором роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor - PDGF) (Jung et al., *Glia*, 55:1656-1667, 2007).

Также сообщалось, что агонизм S1P₁ рецептора опосредует миграцию нервных стволовых клеток в сторону поврежденных участков центральной нервной системы (ЦНС), в том числе в крысиной модели травмы спинного мозга ((Kimura et al., *Stem Cells*, 25:115-124, 2007).

Агонизм S1P₁ рецептора задействован в ингибировании пролиферации кератиноцитов (Sauer et al., *J. Biol. Chem.*, 279:38471-38479, 2004; Kim et al., *Cell Signal*, 16:89-95, 2004). Гиперпролиферация кератиноцитов у входа в волосяной фолликул, который после этого блокируется, и связанное с этим воспаление являются важными патогенетическими факторами акне (Koreck et al., *Dermatology*, 206:96-105, 2003; Webster, *Cutis*, 76:4-7, 2005).

Сообщалось также, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью в отношении ингибирования патологического ангиогенеза, который может иметь место при развитии опухоли. Считается, что в ингибировании ангиогенеза FTY720 вовлечен его агонизм в отношении S1P₁ рецептора (Oo et al., *J. Biol. Chem.*, 282:9082-9089, 2007; Schmid et al., *J. Cell Biochem.*, 101:259-270, 2007). Также сообщалось, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью в ингибировании роста первичных и метастатических опухолей в мышинной модели меланомы (LaMontagne et al., *Cancer Res.*, 66:221-231, 2006). Кроме того сообщалось, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью в мышинной модели метастатической гепатоцеллюлярной карциномы (Lee et al., *Clin. Cancer Res.*, 11:84588466, 2005).

Сообщалось также, что пероральное введение мышам FTY720 мощно блокирует VEGF-индуцированную проницаемость сосудов - важный процесс, связанный с ангиогенезом, воспалением и патологическими состояниями, такими как сепсис, гипоксия и рост

солидных опухолей (T. Sanchez *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 278(47), 47281-47290, 2003).

Было показано, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью в отношении отторжения трансплантата как в качестве монотерапевтического средства, так и в синергической комбинации с классическим иммунодепрессантом, включая циклоспорин А, FK506 и RAD (ингибитор mTOR). Показано, что в отличие от классических иммунодепрессантов - циклоспорина А, FK506 и RAD, FTY720 обладает эффективностью в продлении жизнеспособности трансплантатов, не вызывая общей иммуносупрессии, и считается, что эта разница в действии указанных лекарственных средств связана с синергизмом, наблюдаемым в комбинации (Brinkmann *et al.*, *Transplant Proc.*, 33:530-531, 2001; Brinkmann *et al.*, *Transplantation*, 72:764-769, 2001).

Агонизм S1P₁ рецептора, как сообщается, обладает терапевтической эффективностью в продлении выживаемости аллотрансплантата в моделях аллотрансплантата кожи мыши и крысы (Lima *et al.*, *Transplant Proc.*, 36:1015-1017, 2004; Yan *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 16:3679-3683, 2006). FTY720, как сообщалось, обладает терапевтической эффективностью в продлении выживаемости аллотрансплантата в модели сердечного аллотрансплантата крысы (Suzuki *et al.*, *Transpl. Immunol.*, 4:252-255, 1996). Также сообщалось, что FTY720 действует синергически с циклоспорином А в продлении выживания аллотрансплантата кожи крысы (Yanagawa *et al.*, *J. Immunol.*, 160:5493-5499, 1998), действует синергически с циклоспорином А и с FK506 в продлении выживания сердечных аллотрансплантатов крысы и действует синергически с циклоспорином А в продлении выживания аллотрансплантата почек собаки и выживания аллотрансплантата почек обезьяны (Chiba *et al.*, *Cell Mol. Biol.*, 3:11-19, 2006). Сообщалось, что KRP-203, агонист S1P рецептора, обладает терапевтической эффективностью в продлении выживаемости аллотрансплантата в модели аллотрансплантата кожи крысы, а также в качестве монотерапевтического средства и в синергической комбинации с циклоспорином А в модели аллотрансплантата сердца

крысы (Shimizu *et al.*, *Circulation*, 111:222-229, 2005). Также сообщалось, что KRP-203 обладает терапевтической эффективностью в комбинации с мофетила микофенолятом (mycophenolate mofetil - MMF; пролекарство, для которого активным метаболитом является микофеноловая кислота, ингибитор биосинтеза пурина) для продления выживаемости аллотрансплантата как в модели почечного аллотрансплантата крысы, так и в модели сердечного аллотрансплантата крысы (Suzuki *et al.*, *J. Heart Lung Transplant*, 25:302-209, 2006; Fujishiro *et al.*, *J. Heart Lung Transplant*, 25:825-833, 2006). Сообщалось, что агонист S1P₁ рецептора, AUY954, в комбинации с субтерапевтической дозой RAD001 (сертикан/эверолимус, ингибитор mTOR) может продлить выживание сердечного аллотрансплантата крыс (Pan *et al.*, *Chemistry & Biology*, 13:1227-1234, 2006). В модели аллотрансплантата тонкой кишки крыс FTY720 действует синергически с циклоспорином А в продлении выживания аллотрансплантата тонкого кишечника (Sakagawa *et al.*, *Transpl. Immunol.*, 13:161-168, 2004). Сообщалось также, что FTY720 обладает терапевтической эффективностью в модели островковых трансплантатов мыши (Fu *et al.*, *Transplantation*, 73:1425-1430, 2002; Liu *et al.*, *Microsurgery*, 27:300-304; 2007), и в исследованиях с использованием человеческих островковых клеток доказал отсутствие неблагоприятного воздействия на функции островковых клеток человека (Truong *et al.*, *American Journal of Transplantation*, 7:2031-2038, 2007).

FTY720, как сообщалось, снижает ноцицептивное поведение в модели повреждения сохраненного нерва для невропатической боли, которая не зависит от синтеза простагландинов (O. Costu *et al.*, *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 12(3), 995-1004, 2008).

Сообщалось, что FTY720 ослабляет инициацию контактной гиперчувствительности (hypersensitivity - CHS) мыши. Адоптивный перенос иммунизированных клеток мышечных лимфатических узлов, обработанных FTY720, в процессе фазы сенсibilизации практически не смог индуцировать реакцию ЧНС у реципиентов (D. Nakashima *et al.*, *J. Investigative Dermatology* (128(12)), 2833-2841, 2008).

Также сообщалось, что профилактическое пероральное введение FTY720 (1 мг/кг, три раза в неделю) полностью предотвращало развитие экспериментальной аутоиммунной миастении (experimental autoimmune myasthenia gravis - EAMG) у C57BL/6 мышей (T. Kohono *et al.*, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(4), 736-739, 2005).

Агонисты S1P₁ рецептора могут применяться для лечения или профилактики состояний, при которых показано подавление иммунной системы или агонизм в отношении S1P₁ рецептора, таких как заболевания и расстройства, опосредованные лимфоцитами, отторжение трансплантата, аутоиммунные заболевания и расстройства, воспалительные заболевания и расстройства, а также состояния, причиной которых является нарушение целостности сосудов, или состояний, связанных с ангиогенезом, который может быть патологическими.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения S1P₁ рецептор-связанное расстройство выбрано, например, из заболеваний и расстройств, опосредованных лимфоцитами, отторжения трансплантата, аутоиммунных заболеваний и состояний, воспалительных заболеваний и расстройств (например, острых и хронические воспалительных состояний), рака, и состояний, причиной которых является нарушение целостности сосудов или которые связаны с ангиогенезом, который может быть патологическим (который, например, может иметь место при воспалении, развитии опухоли и атеросклерозе). Такие состояния, при которых показано подавление иммунной системы или показан агонизм в отношении S1P₁ рецептора, включают заболевания и расстройства, опосредованные лимфоцитами, состояния, причиной которых является нарушение целостности сосудов, аутоиммунные заболевания и расстройства, воспалительные заболевания и расстройства (например, острые и хронические воспалительные состояния), острое или хроническое отторжение клеток, аутоиммунное заболевание печени, включая билиарный цирроз печени, первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит и первичный билиарный холангит, трансплантаты тканей или солидных органов, артрит,

включая псориаз, псориатический артрит и ревматоидный артрит, сахарный диабет, включая сахарный I типа и расстройства, связанные с ним, миастению, демиелинизирующее заболевание, включая рассеянный склероз, ишемически-реперфузионное повреждение, в том числе ишемически-реперфузионное повреждение почек и сердца, воспалительные заболевания кожи, включая псориаз, атопический дерматит и акне, гиперпролиферативные кожные заболевания, в том числе угревую сыпь, воспалительные заболевания кишечника, в том числе болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, системную красную волчанку, астму, увеит, миокардит, аллергию, атеросклероз, воспаление головного мозга, включая болезнь Альцгеймера и воспалительную реакцию головного мозга после травматического повреждения головного мозга, заболевание центральной нервной системы, в том числе травму спинного мозга или инфаркт головного мозга, патологический ангиогенез, включая ангиогенез, который может иметь место при первичном и метастатическом росте опухоли, ревматоидный артрит, диабетическую ретинопатию и атеросклероз, рак, хронические заболевания легких, острое повреждение легких, синдром острого респираторного заболевания, сепсис, и т.п. Кроме того, агонисты S1P₁ рецептора полезны для лечения микробных и вирусных инфекций или заболеваний.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения S1P₁ рецептор-связанного расстройства у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения S1P₁ рецептор-связанного расстройства у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой

кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении, где расстройство выбрано из группы, состоящей из заболевания или расстройства, опосредованного лимфоцитами, аутоиммунного заболевания или расстройства, воспалительного заболевания или расстройства, первичного билиарного цирроза печени, рака, псориаза, псориазического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, неспецифического язвенного колита, диабет I типа и акне.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения расстройства у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении, где расстройство выбрано из группы, состоящей из первичного билиарного цирроза печени, псориаза, псориазического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника, системной красной волчанки и язвенного колита.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства, опосредованного лимфоцитами, у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая

описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения первичного билиарного цирроза печени у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении,

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения псориаза у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения псориатического артрита у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения ревматоидного артрита у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении,

композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения болезни Крона у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рассеянного склероза у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения воспалительного заболевания кишечника у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения системной красной волчанки у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической

формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения язвенного колита у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения аутоиммунного заболевания или расстройства у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения воспалительного заболевания или расстройства у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения микробной или вирусной инфекции или микробного или вирусного заболевания у пациента, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, композиции, которая описана в настоящем изобретении, или фармацевтической композиции, которая описана в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения S1P₁ рецептор-связанного расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения S1P₁ рецептор-связанного расстройства, выбранного из группы, состоящей из заболевания или расстройства, опосредованного лимфоцитами, аутоиммунного заболевания или расстройства, воспалительного заболевания или расстройства, первичного билиарного цирроза печени, рака, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, системной красной волчанка, воспалительного заболевания кишечника, неспецифического язвенного колита, диабета I типа и акне.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-

3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения S1P₁ рецептор-связанного расстройства, выбранного из группы, состоящей из первичного билиарного цирроза печени, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника, системной красной волчанки и язвенного колита.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, опосредованного лимфоцитами.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения первичного билиарного цирроза печени.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения псориаза.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения псориатического артрита.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-

аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения болезни Крона.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения рассеянного склероза.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания кишечника.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения системной красной волчанки.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-

(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения язвенного колита.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания или расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения воспалительного заболевания или расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, в производстве лекарственного средства для лечения микробной или вирусной инфекции или микробного или вирусного заболевания.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению композиции, содержащей свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, и эксципиент, в производстве лекарственного средства для введения при лечении S1P₁ рецептор-связанного расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению композиции, содержащей свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-

циклопентил-3- (трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, и эксципиент, в производстве лекарственного средства для введения при лечении S1P₁ рецептор-связанного расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к применению композиции, содержащей свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R) -2- (7- (4-циклопентил-3- (трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, и эксципиент, для компаундирования лекарственного средства для введения при лечении S1P₁ рецептор-связанного расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R) -2- (7- (4-циклопентил-3- (трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения человека или животного с помощью терапии.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R) -2- (7- (4-циклопентил-3- (трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения S1P₁ рецептор-связанного расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R) -2- (7- (4-циклопентил-3- (трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения S1P₁ рецептор-связанного, выбранного из группы, состоящей из заболевания или расстройства, опосредованного лимфоцитами, аутоиммунного заболевания или расстройства, воспалительного заболевания или расстройства, первичного билиарного цирроза печени, рака, псориаза, псориатического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, отторжения трансплантата, рассеянного

склероза, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, неспецифического язвенного колита, диабета I типа и акне.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения S1P₁ рецептор-связанного расстройства, выбранного из группы, состоящей из первичного билиарного цирроза печени, псориаза, псориазического артрита, ревматоидного артрита, болезни Крона, рассеянного склероза, воспалительного заболевания кишечника, системной красной волчанки и язвенного колита.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения заболевания или расстройства, опосредованного лимфоцитами.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения первичного билиарного цирроза печени.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения псориаза.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая

описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения псориатического артрита.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения ревматоидного артрита.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения болезни Крона.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения рассеянного склероза.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения воспалительного заболевания кишечника.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения системной красной волчанки.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая

описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения язвенного колита.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения аутоиммунного заболевания или расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения воспалительного заболевания или расстройства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к свободно-пластинчатой кристаллической форме L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, для применения в способе лечения микробной или вирусной инфекции или микробного или вирусного заболевания.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения S1P₁ рецептор-связанное расстройство опосредуется лимфоцитами. В некоторых вариантах осуществления S1P₁ рецептор-связанное расстройство представляет собой первичный билиарный цирроз печени. В некоторых вариантах осуществления S1P₁ рецептор-связанное расстройство представляет собой псориаз. В некоторых вариантах осуществления S1P₁ рецептор-связанное расстройство представляет собой псориатический артрит. В некоторых вариантах осуществления S1P₁ рецептор-связанное расстройство представляет собой ревматоидный артрит. В некоторых вариантах осуществления S1P₁ рецептор-связанное расстройство представляет собой болезнь Крона. В некоторых вариантах осуществления S1P₁ рецептор-связанное расстройство представляет собой рассеянный склероз. В некоторых вариантах осуществления S1P₁ рецептор-связанное расстройство представляет собой воспалительное заболевание

кишечника. В некоторых вариантах осуществления S1P₁ рецептор-связанное расстройство представляет собой системную красную волчанку. В некоторых вариантах осуществления S1P₁ рецептор-связанное расстройство представляет собой язвенный колит.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И КОМПОЗИЦИИ

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении, и фармацевтический эксципиент.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, полученную в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем описании, и фармацевтический эксципиент.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты (**соединения 1**) в количестве, эквивалентном терапевтически эффективному количеству **соединения 1** свободно-пластинчатой кристаллической формы, где фармацевтическая композиция дополнительно включает разбавитель, дезинтегрирующее вещество и смазывающее вещество.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения разбавитель включает первый разбавитель и второй разбавитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первый разбавитель включает маннит. В некоторых вариантах осуществления первый разбавитель включает маннит 200 SD, USP.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения второй разбавитель включает микрокристаллическую целлюлозу. В некоторых вариантах осуществления второй разбавитель включает

Avicel®. В некоторых вариантах осуществления второй разбавитель содержит Avicel® PH102, NF.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дезинтегрирующее вещество представляет собой натрия крахмалгликолят. В некоторых вариантах осуществления дезинтегрирующее вещество представляет собой Explotab®, NF.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения смазывающее вещество представляет собой стеарат магния, NF.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения содержание разбавителя в фармацевтической композиции составляет от примерно 91% до примерно 95%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения содержание первого разбавителя в фармацевтической композиции составляет от примерно 51% до примерно 55%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения содержание второго разбавителя в фармацевтической композиции составляет от примерно 37% до примерно 43%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения содержание дезинтегрирующего вещества в фармацевтической композиции составляет от примерно 3% до примерно 5%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения содержание смазывающего вещества в фармацевтической композиции составляет от примерно 0,2% до примерно 0,8%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, в которой

содержание свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты составляет 0,69%;

содержание маннита составляет 54,81%;

содержание микрокристаллической целлюлозы составляет 40%;

содержание натрия крахмалгликолята составляет 4%; и

содержание стеарата магния составляет 0,5%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения

фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, в которой

содержание свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты составляет 1,381%;

содержание маннита составляет 54,119%;

содержание микрокристаллической целлюлозы составляет 40%;

содержание натрия крахмалгликолята составляет 4%; и

содержание стеарата магния составляет 0,5%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, в которой

содержание свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты составляет 2,762%;

содержание маннита составляет 52,73%;

содержание микрокристаллической целлюлозы составляет 40%;

содержание натрия крахмалгликолята составляет 4%; и

содержание стеарата магния составляет 0,5%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, в которой

содержание свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты составляет 4,143%;

содержание маннита составляет 51,357%;

содержание микрокристаллической целлюлозы составляет 40%;

содержание натрия крахмалгликолята составляет 4%; и

содержание стеарата магния составляет 0,5%.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к композициям, содержащим свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-

3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем изобретении или получена в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, которая описана в настоящем описании или получена в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении, и фармацевтический эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция и/или фармацевтическая композиция подходит для перорального, ректального, назального, местного, трансбуккального, сублингвального, вагинального введения или представлена в форме, подходящей для введения ингаляцией, инсуффляцией или с помощью трансдермального пластыря. В некоторых вариантах осуществления композиция и/или фармацевтическая композиция подходит для перорального введения.

Препараты могут быть получены любым подходящим способом, обычно однородным смешиванием активного(ых) соединения(й) с жидкими или тонко измельченными твердыми носителями или теми и другими в нужных пропорциях и, при необходимости, с последующим формованием полученной смеси в желаемую форму.

Обычные эксципиенты, такие как связующие агенты, наполнители, приемлемые смачивающие агенты, смазывающие вещества для таблетирования и дезинтегрирующие вещества, могут применяться в таблетках и капсулах для перорального введения. Жидкие препараты для перорального введения могут быть представлены в форме растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. Альтернативно, препараты для перорального введения могут быть представлены в форме сухого порошка, который можно восстанавливать добавлением воды или другого подходящего жидкого носителя перед применением. К жидким препаратам могут добавляться дополнительные компоненты, такие как суспендирующие или эмульгирующие агенты, неводные носители (в том числе пищевые

масла), консерванты и вкусовые добавки и красители. Лекарственные формы для парентерального введения могут быть получены растворением соединения по настоящему изобретению в подходящем жидком носителе и стерилизующей фильтрацией раствора с последующим расфасовкой и герметичной закупоркой в подходящие емкости или ампулы. И это - всего лишь несколько примеров из многих подходящих методов получения лекарственных форм, хорошо известных в данной области техники.

Соединения по настоящему изобретению, такие как L-аргининовая соль **соединения 1**, могут вводиться в фармацевтические композиции с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, помимо указанных в настоящем описании, известны в данной области техники; см., например, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.).

Термин «композиция» относится по меньшей мере к одному соединению по настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним другим компонентом. Примеры композиций включают в себя, но без ограничения, эталон, содержащий соединение по настоящему изобретению (например, для применения в разработке метода, в технологических испытаниях и т.п.); сыпучий ФАИ (т.е. фармацевтически активный ингредиент) соединения по настоящему изобретению (например, для получения фармацевтической композиции, компаундирования для получения лекарственного средства для применения при введении пациенту и т.п.); комбинированный препарат (то есть, соединение по настоящему изобретению в комбинации с фармацевтическим/терапевтическим лекарственным средством или фармацевтическими/терапевтическими лекарственными средствами); биологический образец, содержащий соединение по настоящему изобретению (например, для введения пациенту, животному или для получения от пациента или животного, фармакокинетических исследований, исследования всасывания, распределения, метаболизма и выведения токсичных соединений (ADME исследования), и исследований высвобождения, абсорбции, распределения, метаболизма, выведения токсичных соединений

(LADME исследования) и т.п.); реакционную смесь, содержащую соединение по настоящему изобретению, такую как реакционная смесь, описанная в любом из представленных в данном описании примеров; производственную реакционную смесь, содержащую соединение по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими компонентами, такими как растворители, реагенты, побочные продукты и т.д.; и т.п. Следует иметь в виду, что фармацевтические композиции являются специфическим подмножеством композиций. В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция может применяться для лечения заболевания или как описано в настоящем изобретении.

Соединения по изобретению, такие как L-аргининовая соль **соединения 1**, могут «комаундироваться» или задействоваться в процессе «комаундирования» для получения персонифицированного лекарственного средства для пациента или группы пациентов для лечения заболевания или расстройства, которое описано в настоящем изобретении. Методики, используемые при «комаундировании», хорошо известны специалистам в данной области техники, таким как фармацевты, изготавливающие лекарственные средства. В целом, термин «комаундирование» относится к практике получения лекарственного средства по рецепту для конкретного пациента. Компаундирование может включать получение, смешивание, составление, расфасовку и/или маркировку лекарственного средства (1) после назначения лекарственного средства по рецепту врача или в результате самостоятельного решения, основанного отношениях «фармацевт/пациент/назначающий лечение врач» в профессиональной практике, либо (2) для проведения исследований, обучения или химического анализа, а не для продажи или отпуска лекарства по рецепту. Компаундирование также включает получение лекарственных средств в упреждение назначения лекарственных средств по рецептам, исходя из обычных, регулярно наблюдаемых закономерностей. Сервис компаундирования играет жизненно важную роль в здравоохранении, поскольку коммерчески производимые лекарственные средства могут не подходить для каждого человека. Вследствие различий пациентов, таких как размер тела, разные

переносимости лекарственных средств, аллергия и/или особые требования (например, дозирование лекарств без сахара, без клейковины, без казеина, без сои и/или без красителей), пациенту может потребоваться лекарственное средство, которое с точно заданной дозой коммерчески не доступно, или может потребоваться лекарственное средство определенным компонентом, которого нет в коммерческом препарате. С помощью компаундирования фармацевт может корректировать лечение с точной дозировкой лекарственного средства и эксципиента(ов), необходимых для пациента, например назначать лечение или лекарственное средство, подходящее для перорального, ректального, назального, местного, трансбуккального, сублингвального, вагинального введения, или в форме, подходящей для введения ингаляцией, инсуффляцией или с помощью трансдермального пластыря.

Несмотря на то, что в альтернативном применении для профилактики или лечения соединение по настоящему изобретению можно вводить в виде сырого или чистого химического вещества, предпочтительно предоставлять соединение или активный ингредиент в форме фармацевтического препарата или композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические препараты включают препараты, подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая трансбуккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения, или препараты в форме, подходящей для введения ингаляцией, инсуффляцией или с помощью трансдермального пластыря. Трансдермальные пластыри высвобождают лекарственное средство с контролируемой скоростью, предоставляя лекарственное средство для эффективного поглощения при минимальном разложении лекарственного средства. Обычно трансдермальные пластыри включают непроницаемую подложку, чувствительный к давлению однородный клейкий слой и удаляемый защитный слой с защитным покрытием. Специалист в данной области поймет и оценит методы, подходящие для производства трансдермального пластыря необходимой эффективности с учетом запросов производителя.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению, такие

как L-аргининовая соль **соединения 1**, вместе со стандартным адъювантом, носителем или разбавителем могут вводиться в фармацевтические препараты и их формы стандартной дозы и в такой форме могут использоваться как твердые вещества, такие как таблетки или наполненные капсулы, или жидкости, такие как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, гели или капсулы, наполненные указанными жидкостями, при пероральном введении, в форме суппозиториев для ректального введения; или в форме стерильных инъекционных растворов для парентерального (включая подкожное) введения. Такие фармацевтические композиции и их лекарственные формы стандартной дозы могут содержать стандартные ингредиенты в стандартных пропорциях с дополнением или без дополнительных активных соединений или действующих веществ, и такие лекарственные формы стандартной дозы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соразмерного с назначенным интервалом суточной дозы, которую необходимо вводить.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть представлена, например, в форме таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно получают в форме стандартной дозы, содержащей конкретное количество активного ингредиента. Примерами таких форм стандартной дозы являются капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензии с обычными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связующими веществами, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатины; с дезинтегрирующими веществами, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или натрий-карбоксиметилцеллюлоза; и со смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния. Активный ингредиент также может вводиться инъекцией в виде композиции, в которой в качестве подходящего фармацевтически приемлемого носителя может использоваться, например, физиологический раствор, декстроза или вода.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтическая композиция представляет собой твердый препарат,

такой как таблетка, капсула, суспензия для перорального введения и т.п.

Доза применения соединений по настоящему изобретению, таких как L-аргининовая соль **соединения 1**, может изменяться в широких пределах и, как это принято и известно лечащему врачу, она должна адаптироваться к индивидуальному состоянию в каждом отдельном случае. Она зависит, например, от природы и тяжести заболевания, подлежащего лечению, от состояния пациента, применяемого соединения, от того, острым или хроническим является болезненное состояние, подлежащее лечению, проводилось или нет профилактическое лечение или от введения дополнительных соединений помимо соединений по настоящему изобретению, таких как L-аргининовая соль **соединения 1**. Типичные дозы включают, но без ограничения, от примерно 0,001 мг до примерно 5000 мг, от примерно 0,001 мг до примерно 2500 мг, от примерно 0,001 мг до примерно 1000 мг, от примерно 0,001 мг до примерно 500 мг, от примерно 0,001 мг до примерно 250 мг, от примерно 0,001 мг до 100 мг, от примерно 0,001 мг до примерно 50 мг и от примерно 0,001 мг до примерно 25 мг. В течение дня можно вводить несколько доз, особенно когда необходимы относительно большие количества, например 2, 3 или 4 дозы. В зависимости от индивидуальных особенностей и по усмотрению лечащего врача может быть необходимо повышение или снижение доз, описанных в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения доза составляет 0,5 мг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 1,0 мг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 2,0 мг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 3,0 мг. В некоторых вариантах осуществления доза составляет 5,0 мг.

Все дозы, описанные в настоящем изобретении, представлены из расчета на активный ингредиент, то есть молекулу или ион, который обеспечивает желаемое фармакологическое или физиологическое действие.

Количество активного ингредиента, его активной соли или производного, необходимое для применения в лечении, будет

изменяться в зависимости не только от конкретной выбранной соли, но и от способа введения, природы состояния, подлежащего лечению, и возраста и состояния пациента и в конечном итоге будет определяться лечащим врачом или клиницистом. Обычно специалист в данной области техники понимает, как экстраполировать данные *in vivo*, полученные в модельной системе, обычно животной модели, к другой модели, например к человеку. В некоторых случаях эта экстраполяция может основываться просто на сравнении массы животной и другой модели, например млекопитающего, предпочтительно человека, однако чаще всего эта экстраполяция основывается не просто на массе тела, а включает различные факторы. Типичные факторы включают тип, возраст, массу тела, пол, диету и медицинское состояние пациента, тяжесть заболевания, способы введения, фармакологические свойства, такие как активность, эффективность, фармакокинетические и токсикологические профили конкретно используемого соединения, применение системы доставки лекарственного средства, острым или хроническим является болезненное состояние, подлежащее лечению, проводилось ли профилактическое лечение и применяются ли другие активные соединения в дополнение к представленным здесь соединениям (например, L-аргининовой соли **соединения 1**) как часть комбинированного препарата. Схема приема лекарственного средства для лечения болезненного состояния с помощью соединений и/или композиций, представленных в настоящем изобретении, выбирается в соответствии с различными факторами, упомянутыми выше. Таким образом, фактическая схема приема лекарственного средства может изменяться в широких пределах и, следовательно, отклоняться от предпочтительной схемы приема лекарственного средства, и специалисту в данной области техники будет понятно, что доза и схема приема лекарственного средства, выходящая за пределы этих типичных диапазонов, при необходимости может тестироваться и использоваться в способах, описанных в настоящем изобретении.

Нужная доза может быть удобно представлена в разовой дозе или подразделяться на дозы, вводимые через подходящие интервалы времени, например на две, три, четыре или большее количество

частей суточной дозы. Часть суточной дозы может дополнительно разделяться, например, на ряд отдельных независимых введений. В частности, особенно когда вводятся относительно большие количества, суточная доза может при необходимости разделяться на несколько введений, например 2, 3 или 4 введения. При необходимости, в зависимости от индивидуального поведения, может потребоваться повышение или снижение указанной суточной дозы.

Соединения по настоящему изобретению, такие как L-аргининовая соль **соединения 1**, могут вводиться в виде различных лекарственных формах для перорального и парентерального введения. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что лекарственные формы могут содержать в качестве активного компонента соединение по настоящему изобретению, фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват соединения по настоящему изобретению.

Для получения фармацевтических композиций из соединений по настоящему изобретению, таких как L-аргининовая соль **соединения 1**, выбранный подходящий фармацевтически приемлемый носитель может быть твердым, жидким или представлять собой их смесь. Твердые лекарственные формы включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые также могут выступать в качестве разбавителей, вкусовых веществ, солюбилизаторов, смазывающих веществ, суспендирующих агентов, связующих веществ, консервантов, дезинтегрирующих веществ или инкапсулирующего материала.

В порошках носитель представляет собой тонко измельченное твердое вещество, которое смешано с тонко измельченным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешан с носителем, обладающим необходимой связывающей способностью, в подходящих пропорциях и спрессован до желаемой формы и желаемого размера.

Порошки и таблетки могут содержать различные количества активного соединения. Типичное количество активного соединения в порошке или таблетке может составлять от 0,5 до примерно 90 процентов; однако специалист должен понимать, когда необходимо

количество, выходящее за рамки указанного интервала. Подходящими носителями для порошков и таблеток являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, легкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин «препарат» относится к препарату активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающим получение капсулы, в которой активный компонент с добавлением носителей или без носителей окружен носителем, который таким образом находится в ассоциации с ним. Это относится и к облаткам и лепешкам. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и лепешки могут использоваться в качестве твердых форм, подходящих для перорального введения.

Для получения суппозиториев легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот, или масло какао сначала расплавляют и гомогенно диспергируют в нем активный ингредиент при перемешивании. После этого расплавленную гомогенную смесь выливают в формы удобного размера, дают ей остыть и в результате затвердеть.

Композиции, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде вагинальных суппозиториев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих, когда это подходит, помимо активного ингредиента носители, которые известны в данной области техники.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например водные растворы или растворы в смеси воды и пропиленгликоля. Например, жидкие препараты для парентеральных инъекций могут быть представлены в виде растворов в водном растворе полиэтиленгликоля. Препараты для инъекций, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть получены в соответствии с методами, известными в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих, смачивающих и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильный раствор для инъекций или стерильную суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например

раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми носителями и растворителями, которые могут использоваться, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используются стерильные нелетучие масла. Для этой цели могут использоваться любые мягкие нелетучие масла, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов, подходящих для введения инъекцией, находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению, такие как L-аргининовая соль **соединения 1**, могут вводиться в препараты для парентерального введения (например, для введения инъекцией, в частности болюсной инъекцией, или непрерывной инфузией) и могут быть представлены в лекарственной форме стандартной дозы в ампулах, предварительно заполненных шприцах, в контейнерах содержащих вливания небольшого объема или множество доз с добавлением консерванта. Фармацевтические композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях и могут содержать вспомогательные добавки, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В качестве альтернативы, активный ингредиент может быть представлен в форме порошка, полученного асептическим выделением стерильного твердого вещества или лиофилизацией из раствора, для смешивания перед использованием с подходящим носителем, например стерильной апиrogenной водой.

Водные композиции, подходящие для перорального применения, могут быть получены растворением или суспендированием активного компонента в воде и добавлением, по желанию, подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей.

Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть получены диспергированием тонко измельченного активного компонента в воде, содержащей вязкий материал, такой как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза или другие хорошо известные суспендирующие агенты.

К жидким препаратам также относятся препараты в твердой

форме, которые предназначены для превращения в препараты жидкой формы для перорального введения непосредственно перед применением. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Помимо активного ингредиента эти препараты могут содержать красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергирующие вещества, загустители, солюбилизующие агенты и т.п.

Для местного введения в эпидермис соединения по настоящему изобретению, такие как L-аргининовая соль **соединения 1**, могут быть представлены в виде мазей, кремов или лосьонов или в виде трансдермальных пластырей.

Мази и кремы могут быть получены, например, на водной или масляной основе с добавлением подходящих загустителей и/или гелеобразующих агентов. Лосьоны могут быть получены на водной или масляной основе и обычно содержат также один или несколько эмульгирующих агентов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загустителей или красителей.

Препараты, подходящие для местного введения в полость рта, включают лепешки, содержащие активный агент в ароматизированной основе, обычно сахарозе и акации или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик; и жидкость для полоскания рта, содержащую активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Растворы или суспензии вносят непосредственно в носовую полость с помощью обычных средств, например с помощью капельницы, пипетки или спрея. Препараты могут быть представлены в лекарственной форме, содержащей одну или несколько доз. В последнем случае при использовании капельницы или пипетки введение дозы может быть достигнуто введением пациенту подходящего predetermined объема раствора или суспензии. В случае распылителя это может быть достигнуто, например, с помощью распылительного насоса с дозатором.

Введение в дыхательные пути также может достигаться с помощью аэрозольного препарата, в котором активный ингредиент представлен в упаковке под давлением с подходящим пропеллентом.

Если соединения по настоящему изобретению, такие как L-аргининовая соль **соединения 1**, или содержащие их фармацевтические композиции вводятся в виде аэрозолей, например в виде назальных аэрозолей, или ингаляцией, такое введение может осуществляться, например, с помощью спрея, распылителя, распылителя с насосом, ингаляционного аппарата, ингалятора с дозатором или ингалятора сухого порошка. Фармацевтические формы для введения соединений по настоящему изобретению в виде аэрозоля могут быть получены способами, хорошо известными специалисту в данной области техники. Для их получения, например, растворы или дисперсии соединений по настоящему изобретению в воде, смесях вода/спирт или подходящих физиологических растворах могут применяться с использованием обычных добавок, например бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для повышения биодоступности, солюбилизаторов, дисперсантов и др., и, при необходимости, обычных пропеллентов, например диоксида углерода, хлорфторуглеродов, таких как дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортetraфторэтан, и т.п. Аэрозоль может также содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарственного средства можно регулировать с помощью дозирующего клапана.

В препаратах, предназначенных для введения в дыхательные пути, включая препараты для назального введения, соединение обычно будет иметь небольшой размер частиц, например порядка 10 микрон или менее. Такой размер частиц может быть получен способами, известными в данной области техники, например микронизацией. При необходимости могут использоваться композиции, адаптированные для замедленного высвобождения активного ингредиента.

Альтернативно, активные ингредиенты могут быть представлены в форме сухого порошка, например в форме порошкообразной смеси соединения в подходящей порошкообразной основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, например гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (PVP). Обычно порошкообразный носитель в носовой полости образует гель.

Порошкообразная композиция может быть представлена в лекарственной форме стандартной дозы, например в капсулах или картриджах, например из желатина, или в блистерных упаковках, из которых порошок может вводиться с помощью ингалятора.

Фармацевтические препараты предпочтительно представляют собой лекарственные формы стандартной дозы. В такой форме препарат разделен на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Лекарственная форма стандартной дозы может представлять собой расфасованный препарат, упаковка которого содержит дискретные количества препарата, такой как упакованные таблетки, капсулы и порошки в пузырьках или ампулах. Кроме того, лекарственная форма стандартной дозы может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или лепешку, или она может представлять собой упаковку с соответствующим количеством капсул, таблеток, облаток или лепешек.

Таблетки или капсулы для перорального введения и жидкости для внутривенного введения являются предпочтительными композициями.

Как будет понятно, стадии способов по настоящему изобретению не должны выполняться какое-либо определенное количество раз или в какой-либо строго определенной последовательности. Дополнительные цели, преимущества и новые отличительные признаки изобретения(й) станут очевидными для специалиста в данной области техники после изучения приведенных далее примеров, которые предназначены только для иллюстрации, но не для ограничения настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Соединения, описанные в настоящем документе, и их синтез дополнительно проиллюстрированы следующими примерами. Примеры, приведенные далее, представлены для дополнительного описания изобретения, однако изобретение не ограничивается этими примерами. Соединения, описанные в настоящем документе, выше и далее, названы в соответствии с 2.2, CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7 или ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076. В некоторых случаях используются общие названия, и понятно, что эти общие названия

будут известны специалистами в данной области техники.

Химия: Спектры ядерного магнитного резонанса протонов (^1H ЯМР) записаны на Bruker Avance III-400, оборудованном 5 мм ВВFO зондом. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) с остаточным сигналом растворителя, используемым в качестве эталона. В ЯМР спектрах используются следующие аббревиатуры: с=синглет, д=дублет, дд=дублет дублетов, т=триплет, кв=квартет, м=мультиплет, уш.с=уширенный синглет, скт=секстет. Микроволновые облучения проведены с использованием Smith SynthesizerTM или Emrys OptimizerTM (Biotage). Тонкослойная хроматография (ТСХ) выполнена на силикагеле 60 F₂₅₄ (Merck), препаративная тонкослойная хроматография (препаративная ТСХ) выполнена на силикагельных пластинах РК6F 60 Å 1 мм (Whatman), колоночная хроматография выполнена на колонке с силикагелем Kieselgel 60, 0,063-0,200 мм (Merck). Упаривание проводили при пониженном давлении на роторном испарителе Büchi. Для фильтрации палладия использовался Celite[®] 545.

ЖХМС спецификации: ВЭЖХ - Agilent 1200; насосы: G1312A; DAD:G1315B; пробоотборник: G1367B; масс-спектрометр Agilent G1956A; источник ионизации: ESI; сушка в потоке газа: 10 л/мин; давление распылителя: 40 фунтов на квадратный дюйм (275,390 кПа); температура сушильного газа: 350°C; капиллярное напряжение: 2500 В; программное обеспечение: Agilent Chemstation Rev.B.04.03.

Пример 1: Получение и кристаллизации L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты кристаллической сферолитной морфологии

Смесь этилового-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента-3-ил)ацетата (29,0 г, 59,7 ммоль, 1,00 экв.), липазы В (*Candida antarctica*, иммобилизованная, 1,45 г) и водного раствора калий-фосфатного буфера (рН 7,8±0,2, 1,0 М, 21,75 мл) в ацетонитриле (268,5 мл) перемешивают в атмосфере азота при 40°C в течение по меньшей мере 8 часов до тех пор, пока концентрация продукта (то

есть, (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты) не достигнет >40% по площади в соответствии с ВЭЖХ. Затем значение рН доводят до 4-6 добавлением 1,0 М водного раствора лимонной кислоты (26,1 мл) с перемешиванием смеси при 20°C. Твердые частицы удаляют фильтрацией, промывают реактор и осадок на фильтре ацетонитрилом (3 × 10 мл) и удаляют ацетонитрил в вакууме, после чего смесь продуктов распределяют между этилацетатом (58 мл) и водой (58 мл). Этилацетатную фазу промывают водой (2 × 58 мл), затем насыщенным раствором соли (3 × 58 мл) по меньшей мере два раза до тех пор, пока рН промывного раствора не изменится с 4 до 7, и содержание лимонной кислоты в этилацетатной фазе в соответствии с анализом ¹H ЯМР-спектроскопии не будет составлять <0,1%. Этилацетат заменяют 2-пропанолом (3 × 87 мл) с помощью вакуумной перегонки. После полного удаления этилацетата, которое проверяют с помощью ¹H ЯМР спектроскопии, 2-пропанольный раствор (10 мл/г (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты) продукта фильтруют и анализируют с помощью ахиральной и хиральной ВЭЖХ для определения концентрации (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и соответствующей энантиомерной кислоты (т.е. (S)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты). Раствор концентрируют до масла, часть которого используют в получении L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, как описано ниже.

Смесь продукта в 2-пропанол, содержащую примерно равные количества (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (3,0 г, 6,56 ммоль, 1,000 экв.) и соответствующего (S)-этилового эфира, перемешивают с 2-пропанолом (50 мл) при 60°C в течение 5 минут. После этого добавляют затравочный материал L-аргининовой

соли (0,06 г) и перемешивают в течение 10 минут. Затем по каплям в течение 15 минут добавляют предварительно нагретый до 60°C 2,27 М водный раствор L-аргинина (2,89 мл, 6,56 ммоль, 1,00 экв.) для получения кристаллической L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты. Суспензию желтоватого цвета перемешивают (со скоростью примерно 100 оборотов в минуту) в течение 60 минут. Смесь охлаждают до 25°C±5°C со скоростью 0,5°C в минуту. L-аргининовую соль выделяют фильтрацией и промывают 2-пропанолом (3 × 3 мл), затем этилацетатом (3 × 3 мл) до тех пор, пока содержание примесей во влажном осадке на фильтре не достигает менее 1% по площади в соответствии с ВЭЖХ. После этого продукт сушат в вакууме при температуре 40°C±5°C в течение 5 часов для получения 3,356 г (40,5% выход) кристаллической L-аргининовой соли в виде сферолитов (на **фигуре 1** представлен микрофотоснимок сферолитов, полученный с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), на **фигуре 2** представлен микрофотоснимок сферолитов, полученный методом оптической поляризационной микроскопии (PLV), на котором видны характерные кресты при кросс-поляризационной визуализации); ВЭЖХ: 99,2% по площади (ахиральная), 98,8% масс./масс. (ахиральная) и 99,5% по площади (хиральная); ДСК 201,97°C; размер частиц: средний диаметр 23,58, 11,46 мкм среднеквадратичное отклонение, 6,7 мкм минимальная, 47,38 мкм максимальная длина (ОПМ).

Пример 2: Получение и кристаллизация L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты

Смесь этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)ацетата (21,86 кг, 45,0 моль, 1,000 эквив.), липазы В (*Candida antarctica*, иммобилизованная 0,64 кг) и 18,4 кг водного калий-фосфатного буфера (рН 7,8±0,2, 1,0 М) в 161,0 кг ацетонитрила перемешивают в атмосфере азота при 40°C±5°C в течение по меньшей мере 8 часов и до достижения концентрации продукта (т.е. (R)-2-(7-(4-

циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопент[b]индол-3-ил)уксусной кислоты) >40% по площади в соответствии с ВЭЖХ. Затем при перемешивании смеси при $25^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ значение pH доводят до 4-5 добавлением 1,0 М водного раствора лимонной кислоты. Твердые частицы удаляют фильтрацией, ацетонитрил удаляют отгонкой в вакууме, после чего смесь продуктов распределяют между этилацетатом (40,8 кг), водой (44,6 кг) и насыщенным раствором соли (6,7 кг). Этилацетатную фазу промывают насыщенным раствором соли (2 × 54 кг) по меньшей мере два раза и до тех пор, пока значение pH промывного раствора соли не изменится с 4 до 6, и содержание лимонной кислоты в этилацетатной фазе в соответствии с анализом ^1H ЯМР-спектроскопии не будет составлять < 0,1%. Этилацетат заменяют 2-пропанолом (106 кг) с помощью вакуумной перегонки. После полного удаления этилацетата, которое проверяют с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии, 2-пропанольный раствор продукта разбавляют 53,2 кг 2-пропанола, фильтруют и анализируют с помощью ахиральной и хиральной ВЭЖХ для определения концентрации (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и соответствующего энантиомера кислоты (т.е. (S)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты).

Смесь продукта в 2-пропаноле, содержащую примерно равные количества (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и соответствующего (S) этилового эфира, доводят до концентрации (R)-кислоты 16,7 л/кг добавлением 2-пропанола и перемешивают при $60^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$. Добавляют затравочный материал L-аргининовой соли **соединения 1** (0,18 кг). К смеси добавляют водный раствор L-аргинина (2,27 М, 3,63 кг, 20,8 молей, 0,463 экв. в 9,12 кг воды, предварительно нагретый до $60^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$) для кристаллизации L-аргининовой соли **соединения 1**. Смесь медленно охлаждают до $25^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$, после завершения кристаллизации L-аргининовую соль **соединения 1** выделяют фильтрацией и промывают 2-пропанолом (45 кг), а затем этилацетатом (97,4 кг), до тех пор, пока содержание

примесей во влажном осадке на фильтре не достигает менее 1% по площади в соответствии с ВЭЖХ. После этого продукт в вакууме при $40^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$, просеивают и расфасовывают в атмосфере азота для получения 12,15 кг (выход 42,7%) неизмельченной L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты. Устанавливают, что ее морфология отличается от морфологии продукта **примера 1**. Морфология характеризуется как очень мелкий порошок, состоящий из мелких, плотно-слоистых агломератов, тонких хлопьев и очень мелких фрагментов неправильной формы (см. **фигуру 3А** и **фигуру 3В**). ВЭЖХ: 99,5% по площади (ахиральны); ДСК: $204,11^{\circ}\text{C}$ (температура начала плавления); размер частиц: 14 мкм (средняя длина), 1,94 мкм минимум и 54,79 максимум, в соответствии с ОПМ.

Четыре лота (т.е. лоты J1, J2, J3 и J4) L-аргининовой соли **соединения 1** общей массой 45,82 кг получают из 88,4 кг этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента-3-ил)ацетата, где получение лота J2 описано непосредственно выше, а лоты J1, J3 и J4 получают по существу в соответствии с методикой, описанной для лота J2. Выход сухой неизмельченной L-аргининовой соли исходя из этилового эфира изменяется от 39,4% (моль) до 43,6% (моль) и в среднем составляет 42,2% (моль). Общее количество примесей в соответствии с ахиральной ВЭЖХ составляет от 0,5% по площади до 1,2% по площади, в среднем 0,8% по площади. Содержание соответствующей (S)-кислоты составляет менее предела количественного определения (0,7% по площади).

Помимо лота J2 с помощью микроскопии также анализируют морфологию лота J1. Морфология лота J1 характеризуется наличием тонких ламелярных (складчатых) хлопьев, сложенных слоями в агломераты, которые являются плотно-слоистыми, и агломераты являются не очень пористыми (см. **фигуру 4А** и **фигуру 4В**). Наблюдаются различия морфологий лотов J1 и J2.

Все четыре лота перекристаллизовывают из водного 2-пропанола, как описано ниже в **примере 3**.

Пример 3: Получение пластинчатой кристаллической формы или морфологии перекристаллизацией L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты

Суспензию L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты (8,20 кг, 12,981 моль) в смеси 2-пропанола (34,35 кг) и USP воды (7,71 кг) нагревают до 75°C при перемешивании со скоростью 100 оборотов в минуту в атмосфере азота с получением раствора, который затем нагревают до 78°C и выдерживают при указанной температуре в течение 0,5 часа. Затем раствор охлаждают до 66°C в течение 1,5 часа и перемешивают при температуре от 61°C до 66°C в течение примерно 0,75 часа. В течение 1 часа 15 минут добавляют 2-пропанол (10,05 кг) и перемешивают смесь при 67°C в течение 1 часа. Суспензию нагревают до температуры от 72°C до 74 °C с получением раствора с несколькими нерастворенными частицами и перемешивают полученный раствор со скоростью 81 оборотов в минуту в течение 39 минут при указанной температуре. Суспензию охлаждают до 67°C в течение 61 минут, перемешивают при 67°C в течение 34 минут и добавляют 2-пропанол (10,06 кг) в течение 1 часа 11 минут, поддерживая температуру на уровне 65°C. Суспензию перемешивают при 66°C в течение 1 часа. После этого суспензию нагревают до температуры от 70°C до 74°C в течение 55 минут, чтобы оставить некоторое количество нерастворенных кристаллов. Затем суспензию охлаждают до 65°C в течение 1 часа 51 минут и перемешивают при температуре от 60°C до 65°C в течение дополнительных 55 минут, после чего при 65°C в течение 1 часа 15 минут добавляют 2-пропанол (10,71 кг). Суспензию перемешивают при 66°C в течение 1 часа 57 минут. Затем суспензию снова нагревают до 75°C в течение 1 часа, перемешивают при температуре от 75°C до 78°C в течение 40 минут и постепенно охлаждают до 67°C в течение примерно 1 часа. Суспензию перемешивают при температуре примерно от 66°C до 67°C в течение

34 минут, затем снова охлаждают до 20°C в течение 10 часов 48 минут и продолжают перемешивание в течение дополнительных 6 часов 10 минут. Суспензию фильтруют. Осадок на фильтре промывают 19,31 кг 2-пропанола. Фильтрация осуществляется легко. Влажный осадок сушат в вакууме при температуре примерно 40°C с получением 7,44 кг (выход 91%) L-аргининовой соли **соединения 1** в виде твердого не совсем белого вещества. Твердый продукт растирают с использованием мельницы Fitz со скоростью 1000 оборотов в минуту с использованием переднего положения молотка (hammer forward position). Измельченную L-аргининовую соль (7,36 кг, выход 89,8%) расфасовывают для хранения. На фигуре 5А представлен микрофотоснимок пластины, полученный методом оптической поляризационной микроскопии (ОПМ). ДСК: 207,19°C; ОПМ: средняя длина: 80 мкм, (среднеквадратическое отклонение 65 мкм), минимальный размер 12 мкм, максимальный размер 266 мкм. На фигуре 5В представлена копия микрофотоснимка фигуры 5А, на котором добавлен контур по существу интактной/полной свободной пластины удлиненной шестиугольной формы.

Еще четыре лота L-аргининовой соли (44,95 кг, получены как описано в **примере 2**) перекристаллизовывают с получением пяти лотов L-аргининовой соли общей массой 33,19 кг. Лот А3 получают как описано непосредственно выше. Лоты А1, А2, А4 и А5 получают, по существу в соответствии с методикой, описанной для лота А3. Для этих лотов общее количество примесей в соответствии с ахиральной ВЭЖХ составляет примерно 0,1% по площади, и анализ ахиральной ВЭЖХ показывает 100,0% масс./масс. - 101,2% масс./масс., в среднем 100,3% масс./масс. Содержание соответствующей (S)-кислоты составляет менее предела количественного определения - 0,14% по площади. Температуры начала фазового перехода пяти лотов, полученные при исследовании с помощью ДСК, приведены ниже в таблице А1.

Таблица А1

| Номер лота L-аргининовой соли | Температура начала фазового перехода в соответствии с ДСК | Дифференциальная сканирующая калориметрия | Выделенная морфология |
|-------------------------------|---|---|-----------------------|
| A1 ^a | 208,09°C | фигура 6 | Пластины |
| A2 ^a | 207,20°C | фигура 7 | Пластины |
| A3 ^b | 207,19°C | фигура 8 | Пластины |
| A4 ^a | 207,83°C | фигура 9 | Пластины |
| A5 ^a | 207,90°C | фигура 10 | Пластины |

^a Получен в соответствии с методикой, описанной в примере 3

^b Получен в примере 3

Пример 4: Получение кристаллической пластинчатой формы или морфологии L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты из (R/S)-этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)ацетата

В данном примере описываются три способа: способ 1, способ 2 и способ 3. В каждом способе свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты получают ферментативным гидролизом соответствующего (R/S)-этилового эфира до (R)-кислоты с последующим видоизменением методики получения L-аргининовой соли, описанной ранее в WO2011/094008. Затем описывается выделение L-аргининовой соли непосредственно в виде свободно-пластинчатой кристаллической формы без стадии перекристаллизации.

Эти способы позволяют получать свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты, исходя из соответствующего (R/S)-этилового эфира без какого-либо непосредственного выделения промежуточного продукта.

Пример 4.1. Способ 1: получение кристаллической пластинчатой морфологии L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты

Раствор, содержащий 942 мг (6,92 ммоль) одноосновного фосфата калия, растворенного в 7,0 г воды, добавляют к раствору двухосновного фосфата калия (12,0 г, 68,90 ммоль) в 69,2 г воды. Проверка буферного раствора показывает типичное значение pH 7-8.

В круглодонную колбу объемом 2 литра, снабженную магнитной мешалкой, добавляют (R/S)-этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)ацетат (100,0 г, 206,0 ммоль) и ацетонитрил (700,0 г, 886 мл) с получением суспензии. Колбу снабжают обратным холодильником и заполняют азотом. К суспензии добавляют раствор калий-фосфатного буфера с последующим добавлением 4,0 г липазы В (*Candida antarctica*, иммобилизованная). Проверка значения pH показывает типичное значение 7-8. Реакционную смесь нагревают до температуры от 40°C до 45°C до тех пор, пока содержание (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты не составит > 45% по площади (но менее 50% по площади), в соответствии с ВЭЖХ. Значение pH реакционной смеси доводят до 4-5 с помощью медленного добавления раствора, содержащего 9,0 г (46,84 ммоль) лимонной кислоты, растворенной в 47,0 г воды. Твердые вещества отфильтровывают и промывают 150 г (190 мл) ацетонитрила. Фильтраты объединяют и концентрируют в вакууме до 101 г на роторном испарителе (температура бани 55 °C, давление 25 мм рт.ст.). Остаток растворяют в 200 г (222 мл) этилацетата. После этого при интенсивном перемешивании добавляют 200 г воды и затем 39,5 г хлорида натрия. После перемешивания в течение 5 минут фазы разделяют и органические слои промывают раствором хлорида натрия (3 × 150 мл, каждый раствор получают с использованием 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия и 50 мл воды). Органическую фазу концентрируют до 107 г в вакууме на роторном испарителе (температура бани 55 °C, давление 20 мм рт.ст.). Остаток растворяют в 80 г (101 мл) 2-пропанола и концентрируют до 140 г в вакууме на роторном испарителе (температура бани 55 °C, 20 мм рт.ст.). Остаток разбавляют 2-пропанола до массы 300 г (добавляют 160 г 2-пропанола, 202 мл). Раствор пропускают через

фильтр средней пористости, а затем переносят в реактор объемом 1 литр, снабженный рубашкой. Реактор снабжен мешалкой с верхним приводом с изогнутыми лопастями, обратным холодильником, датчиком внутренней температуры и терморегулирующим контролером нагрева/охлаждения MiniHuber. При переносе используют дополнительные 100 г 2-пропанола. Раствор продукта, который содержит 300 г (379,7 мл) 2-пропанола, прозрачен, не содержит твердых веществ или помутнений. К раствору при перемешивании добавляют 23,4 г воды с последующим добавлением твердого L-аргинина (17,94 г, 103,0 ммоль, 0,5 экв. из расчета на (R/S)-этиловый эфир). Реакционную смесь нагревают до внутренней температуры 40°C. Консистенция реакционной смеси изменяется через 5 минут, а затем смесь нагревают до внутренней температуры 76°C. К суспензии по каплям добавляют воду для почти полного растворения всех твердых веществ (31,5 г). Внутреннюю температуру доводят до 80°C с получением раствора. При сохранении внутренней температуры 83°C к смеси добавляют 3,3 г L-аргининовой соли для засева. L-аргининовая соль растворяется в растворе. Полученный раствор при перемешивании охлаждают до внутренней температуры 70°C и к раствору по каплям добавляют 2-пропанол (40,3 г, в течение 20 минут) до помутнения раствора. Смесь нагревают до внутренней температуры 75°C - 80°C с получением прозрачного раствора. К раствору добавляют дополнительное количество 1,2 г L-аргининовой соли для засева. К смеси с затравкой по каплям добавляют 2-пропанол (45 г, в течение 90 минут). Полученную суспензию выдерживают при температуре 80°C в течение 10 минут перед повторным добавлением 2-пропанола. Выполняют три добавления (79,0 г, 78,5 г и 79,1 г), каждое из которых - в течение примерно 75 минут с 10 минутным перерывом между ними. После последнего добавления контроллер температуры обеспечивает, в соответствии с заданной программой, охлаждение рубашки с 85°C до 20°C в течение 6 часов с последующим поддержанием указанной температуры.

Полученную смесь при перемешивании подвергают двум циклам

нагрева до внутренней температуры 70°C до 72°C и охлаждения до 20°C в течение 4 часов. После второго цикла смесь выдерживают при 20°C и исследуют образец с помощью ОПМ. ОПМ показывает наличие только пластин (см. **фигуру 11**). Смесь нагревают до внутренней температуры 55°C – 60°C, выдерживают при указанной температуре в течение 1 часа и затем медленно охлаждают (3 часа) до 30°C. После 30-минутной выдержки смесь нагревают до 50°C – 55°C, выдерживают при указанной температуре в течение 1 часа, затем медленно охлаждают (3 часа) до температуры 20°C и выдерживают при указанной температуре.

Твердые вещества собирают фильтрацией при пониженном давлении (ниже атмосферного давления на 60 мм ртутного столба) с использованием фильтровальной бумаги средней пористости. Осадок на фильтре промывают (повторно суспендируют) 125 г 2-пропанола с последующей промывкой 75 г 2-пропанола. Полусухой осадок на фильтре промывают (повторно суспендируют) 100 г этилацетата с последующей промывкой 100 г этилацетата. Осадок сушат в вакуумной печи (40°C, высокий вакуум) с получением 65,2 г L-аргининовой соли в виде твердого не совсем белого вещества (пластины см. **фигуру 12А**), кривая ДСК которого показывает температуру начала фазового перехода 205,6°C (**фигура 12В**). Выход=100 x ((65,2 г – 4,5 г затравки) / 65,05 г)=93,3% из расчета на (R)-этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)ацетат (т.е. половину рацемической смеси исходного этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)ацетата). Анализ хиральной ВЭЖХ показывает, что содержание **соединения 1** составляет 99,61% (по площади).

Пример 4.2. Способ 2: Получение пластинчатой кристаллической морфологии L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты

Раствор 1,0 М буфера (рН 7-8) получают смешиванием раствора одноосновного фосфата калия (942 мг, 6,92 ммоль) в 7,0 г воды с

раствором, содержащим двухосновный фосфат калия (12,0 г, 68,90 ммоль) в 69,2 г воды.

В трехгорлой колбе объемом 2 л, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, в атмосфере азота этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента-3-ил)ацетат (100,0 г, 206,0 ммоль, 1,000 экв.) суспендируют в ацетонитриле (700,0 г). К суспензии добавляют 1,0 М раствор калий-фосфатного буфера с последующим добавлением 3,1 г липазы В (*Candida antarctica*). Проверка pH показывает типичное значение 7-8. После этого реакционную смесь нагревают на масляной бане при 45°C до тех пор, пока анализ ахиральной ВЭЖХ не покажет, что содержание (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты составляет более 44% (по площади).

Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и значение pH реакционной смеси доводят до 4-5 медленным добавлением раствора, содержащего лимонную кислоту (9,0 г, 46,84 ммоль), растворенную в 47,9 г воды. Твердые вещества собирают фильтрацией и промывают ацетонитрилом (150 г). Фильтраты объединяют и концентрируют в вакууме до 121,4 г на роторном испарителе (температура бани 55 °C, давление 141 мм рт.ст.). Остаток растворяют в 200 г этилацетата. К смеси при интенсивном перемешивании добавляют 200 г воды с последующим добавлением 39,5 г насыщенного раствора хлорида натрия. После перемешивания в течение 5 минут фазы разделяют и органический слой последовательно промывают три раза растворами, каждый из которых содержит 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия и 50 мл воды. Органические слои концентрируют в вакууме до 116,9 г на роторном испарителе (температура бани 55°C, давление 139 мм рт.ст.). Остаток растворяют в 180 г 2-пропанола. Смесь концентрируют. Остаток снова обрабатывают 180 г 2-пропанола и концентрируют в вакууме на роторном испарителе до 121,1 г (те же условия, что и для этилацетатной фазы). Остаток разбавляют 2-пропанолом (113 г) до массы 234 г. Раствор пропускают через

фильтр средней пористости, а затем переносят в реактор объемом 1 л, снабженный рубашкой. Реактор снабжен мешалкой с верхним приводом с изогнутыми лопастями, обратным холодильником, датчиком внутренней температуры и терморегулирующим контролером нагрева/охлаждения MiniHuber. Дополнительное количество 2-пропанола (187,3 г) используют для промывки и переноса. Общее количество 2-пропанола составляет 300,1 г. Материал представляет собой раствор.

К раствору при перемешивании добавляют L-аргинин (17,94 г, 103,0 ммоль, 0,500 экв. из расчета на (R/S) этиловый эфир), а затем воду (53,8 г). Реакционную смесь нагревают до внутренней температуры 81°C в течение 1 часа 15 минут с получением прозрачного раствора. На этой стадии содержание воды в водной 2-пропанольной смеси составляет 15,2% масс./масс. При температуре массы 81°C добавляют 2,01 г затравочных кристаллов (L-аргининовая соль **соединения 1**). Затравочные кристаллы растворяются не полностью. Смесь перемешивают в течение 15 минут при 80°C - 81°C. К смеси с затравочными кристаллами при перемешивании со скоростью 150 оборотов в минуту с помощью дозирующего насоса добавляют 2-пропанол (329,3 г, в течение 7 часов 30 минут). На этой стадии содержание воды в водной 2-пропанольной смеси составляет 7,9% масс./масс. Скорость перемешивания увеличивают до 180 оборотов в минуту. После добавления 2-пропанола контроллер температуры обеспечивает, в соответствии с заданной программой, охлаждение рубашки с 80°C до 23°C в течение 5 часов с последующим поддержанием температуры 23°C.

После перемешивания в течение ночи образец реакционной суспензии (500 мг) центрифугируют. Твердое вещество суспендируют в 0,5 мл этилацетата, центрифугируют и полученное твердое веществое сушат при 40°C в вакуумном сушильном шкафу при 100 мм рт. Наложение PXRD рентгенограмм образца с PXRD рентгенограммой лота А5 (пластины, см. таблицу А) показывает, что образец представляет такую же кристаллическую фазу, что и лот А5 (**фигура 13**). Микрофотоснимки, полученные методом ОПМ, показывают преимущественно пластинчатую морфологию с пластинами размером до

~200 мкм, несколькими агрегатами пластин и фрагментами пластин (фигура 14).

Реакционную суспензию подвергают двум циклам нагрева до внутренней температуры 75°C - 78°C, выдерживания при указанной температуре в течение 45 минут и охлаждения до 24°C в течение 5 часов. После первого цикла 500 мг образца смеси выдерживают при температуре 24°C, центрифугируют и полученные в результате твердые вещества суспендируют в 0,5 мл 2-пропанола. Твердые частицы, полученные в результате центрифугирования от 2-пропанола, снова суспендируют в 0,5 мл этилацетата, центрифугируют, сушат при 40°C в вакуумном сушильном шкафу при 100 мм ртутного столба и исследуют их морфологию. Микрофотоснимки, полученные методом ОПМ, показывают преимущественно пластинчатую морфологию с несколькими агрегатами. ДСК показывает бимодальное плавление. Смесь в реакторе с рубашкой выдерживают при 24°C при скорости перемешивающим 180 оборотов в минуту.

Твердые вещества выделяют фильтрацией при немного пониженном давлении с использованием бумажного фильтра средней пористости. Время начального удаления жидкости составляет 90 минут. Осадок на фильтре промывают 79 г 2-пропанола (методом ресуспендирования) и 79 г 2-пропанола (методом вытеснения). Общее время удаления жидкости для промывок 2-пропанолом составляет 45 минут. Полусухой осадок промывают 90,2 г этилацетата (методом ресуспендирования) и 90,2 г этилацетата (методом вытеснения). Общее время удаления жидкости для промывки этилацетатом составляет 40 минут. Осадок сушат в вакуумной печи (при 40°C и 120 мм рт.ст.) с получением 60,4 г (выход 46,45%, из расчета на (R/S)-этиловый эфир, используемый для ферментативного разделения, и с поправкой на добавленное количество затравочных кристаллов L-аргининовой соли **соединения 1**) L-аргининовой соли **соединения 1** в виде твердого не совсем белого вещества. Анализ хиральной ВЭЖХ показывает, что содержание **соединение 1** составляет 99,78% (по площади).

Пример 4.3. Способ 3: Получение пластинчатой

кристаллической морфологии L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты (лот 06GSp)

Смесь (R/S)-этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента-3-ил)ацетата (100,0 г, 206,0 ммоль, 1,000 экв.), липазы В (4,0 г, *Candida antarctica*, иммобилизованная) и водного раствора калий-фосфатного буфера (рН 7,8±0,2, рН=8,0 для данной загрузки) в ацетонитриле (886 мл) перемешивают в атмосфере азота при 40°C±5°C в течение по меньшей мере 6 часов (24 часов для этой загрузки) и до достижения содержания (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты > 40% (по площади, ВЭЖХ; 48,4% по площади для этой загрузки). Затем с перемешиванием при 25°C±5°C значение рН доводят до 4-5 добавлением водного раствора лимонной кислоты (9,0 г). Твердые вещества удаляют фильтрацией, ацетонитрил удаляют отгонкой в вакууме и распределяют полученную смесь продукта между этилацетатом (222 мл) и водой (200 мл). Этилацетатную фазу промывают насыщенным раствором соли по меньшей мере дважды до тех пор, пока значение рН не достигнет 4 или более. Этилацетат заменяют изопропанолом (два раза, 101 мл и 202 мл) с помощью вакуумной отгонки. После полного удаления этилацетата (контроль ГХ, ≤0,5% по площади, 0,41% для данной загрузки) раствор продукта в изопропанолу нагревают до 60°C±5°C, затем охлаждают до ≤40°C, фильтруют и анализируют с помощью ВЭЖХ для определения концентрации (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты (свободная карбоновая кислота). Изопропанол добавляют и удаляют (вакуумная отгонка для получения раствора (R)-свободной карбоновой кислоты в изопропанолу с концентрацией в интервале 11-14% масс.; для данной загрузки 12,4%).

Изопропанольный раствор продукта обрабатывают с рассчитанным количеством воды (23 г) и L-аргинина (15,9 г) и нагревают до 83°C±2°C. При этой температуре добавляют воду (28,1

г) до растворения всех твердых веществ. Затем раствор охлаждают до $73^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и обрабатывают изопропанолом (26,1 г) с получением мутного раствора. Раствор нагревают до $75^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ и добавляют в раствор затравочные кристаллы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (1,2 г). К смеси с затравкой добавляют изопропанол (280 г) в течение не менее 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждают до $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение 6 часов.

Циклы нагрева/охлаждения проводят следующим образом. Смесь продукта при перемешивании нагревают до $71^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, а затем охлаждают в течение 4 часов до $21^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Затем смесь нагревают до $60^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, перемешивают при этой температуре в течение 60 ± 10 минут, после чего охлаждают в течение 3 часов до $31^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. После перемешивания при $31^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение 25 ± 5 минут смесь с перемешиванием нагревают до $50^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$, перемешивают при этой температуре в течение 45 ± 5 минут, а затем охлаждают в течение 3 часов до $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Циклы нагрева/охлаждения могут быть представлена в виде от 71°C до 21°C до 60°C до 31°C до 50°C ; температуры $\pm 2^{\circ}\text{C}$ по сравнению с циклами других лотов, представленных в **таблице 2А**. Перемешивание при $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ продолжают в течение по меньшей мере 2 часов до фильтрации суспензии.

Твердые вещества выделяют фильтрацией (фильтрация проходит хорошо), осадок на фильтре промывают сначала повторным суспендированием с изопропанолом (100 г), а затем вытеснением изопропанолом (100 г), затем повторным суспендированием с этилацетатом (100 г) и, наконец, вытеснением этилацетата (100 г). ВЭЖХ анализ не показывает содержание примесей $> 1\%$ по площади. Продукт сушат в вакууме при $40^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ до постоянной массы (до потери массы при сушке (LOD) $\leq 2\%$ в течение 12 часов) с получением 54,9 г L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-

3-ил)уксусной кислоты в виде не совсем белых кристаллических пластин (100,0% по площади, ВЭЖХ, содержание L-аргинина 27,5%, хиральная чистота 99,67%).

Три дополнительных лота (порции) получают в соответствии с описанным выше способом, но с некоторыми отличиями, которые представлены в **таблице А2**.

ТАБЛИЦА А2

| | Лот 04GSp | Лот 05GSp | Лот 07GSp |
|---|---|---|--|
| Условия липазного гидролиза | 20 час., 40°C ± 5°C pH=8,0; (R)-кислота=47,1% по площади | 22 час., 40°C ± 5°C; pH=8,0; (R)-кислота=48,4% по площади | 21 час., 40°C ± 5°C; pH=8,0; (R)-кислота=47,9% по площади |
| Концентрация: (R)-кислота в ФАИ | 12,4% масс./масс. | 12,4% масс./масс. | 11,7% масс./масс. |
| Циклы нагрев/охлаждение | А | А | В |
| Фильтрация продукта | Хорошая | Хорошая | Хорошая |
| Конечная L-арг. соль (R)-кислоты | 99,8% по площади (чистота) Выход: 54,9 г Не совсем белые кристаллические пластины Содерж. L-арг.: 30,1% Хиральная чистота: 99,63% | 99,8% по площади (чистота) Выход: 56,9 г Не совсем белые кристаллические пластины Содерж. L-арг.: 27,8% Хиральная чистота: 99,52% | 100,0% по площади (чистота) Выход: 54,7 г Не совсем белые кристаллические пластины Содерж. L-арг.: 27,4% Хиральная чистота: 99,62% |
| А=70°C до 20°C до 70°C до 20°C до 60°C до 31°C до 50°C; ± 2°C | | | |
| В=70°C до 20°C до 70°C до 20°C до 70°C до 20°C до 60°C до 31°C до 50°C; ± 2°C | | | |

Температуры начала фазового перехода ДСК для всех четырех лотов представлены ниже в **таблице А3**.

ТАБЛИЦА А3

| Лот No. | Номер лота L-арг. соли | Температура начала фазового перехода в соответствии с ДСК | Кривая дифференциальной сканирующей калориметрии | Выделенная морфология |
|--------------------|------------------------|---|--|-----------------------|
| 04GSp ^b | A6 | 206,55°C | фигура 22 | Пластины |
| 05GSp ^b | A7 | 206,94°C | фигура 23 | Пластины |
| 06GSp ^a | A8 | 207,04°C | фигура 24 | Пластины |
| 07GSp ^b | A9 | 207,63°C | фигура 25 | Пластины |

^a Получен в **Примере 4.3**

^b Получен по существу в соответствии с методикой получения 06GSp и **ТАБЛИЦЕЙ A2**

Пример 5: Препараты - оценка стабильности препаратов сферолитов и пластин

Для того, чтобы оценить оказывают ли влияние две морфологии, сферолиты и пластины, на стабильность препарата в форме таблеток L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил) уксусной кислоты, изготавливают две партии ядер таблеток с использованием одинаковой композиции, которая описана в таблице В, и с использованием процесса прямого прессования, описанного на **фигуре 15**.

ТАБЛИЦА В

| Компонент | Функция | % масс./масс. | Мг/таб. | Масса (г) |
|------------------------------------|------------------------------|---------------|---------|-----------|
| L-арг. соль соединения 1 | ФАИ | 1,40 | 1,40 | 7,00 |
| Маннит 200 SD, USP | Разбавитель | 54,10 | 54,10 | 270,50 |
| Avicel PH102, NF | Разбавитель | 40,00 | 40,00 | 200,00 |
| Explotab, NF | Дезинтегрирующее вещество | 4,00 | 4,00 | 20,00 |
| Стеарат магния, NF | Смазывающее вещество | 0,50 | 0,50 | 2,50 |
| Всего | | 100,00 | 100,00 | 500,00 |

Масса партии (г)=500; Масса таблетки (мг)=100

В **таблицах С и D** представлены результаты оценки стабильности в условиях ускоренного старения. По истечении 6 месяцев хранения в условиях ускоренного старения общее количество примесей (т.е. суммарное содержание в процентах двух

примесей, представленных как **соединение А** и **соединение В**) составляет 0,93% для препарата сферолитов и 0,51% для препарата пластин. Химическая стабильность L-аргининовой соли плантинчатой морфологии в форме таблеток превосходит химическую стабильность препарата L-аргининовой соли сферолитной морфологии в форме таблеток.

Результаты исследования стабильности сферолитной морфологии L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты после 6 месяцев хранения при 40 °C/75% RH представлены в **таблице С**.

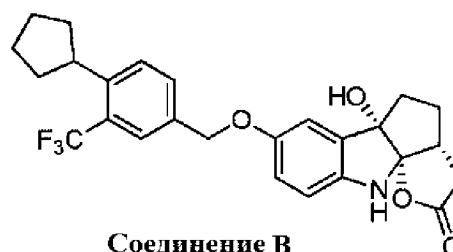
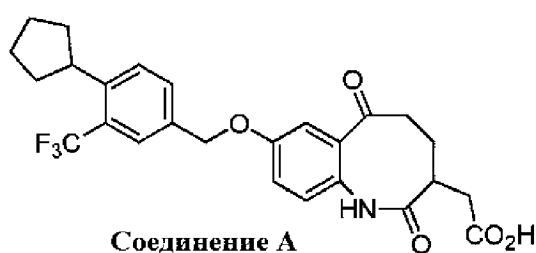
ТАБЛИЦА С

| Стабильность сферолитной морфологии | Показатель | Исходное значение | 40°C/75%RH | | |
|-------------------------------------|-------------------------|-------------------|------------|----------|-----------|
| | | | 1 Месяц | 3 Месяца | 6 Месяцев |
| | Содержание, % | 96,9 | 97,9 | 96,8 | 94,5 |
| | Соединение А (%) | 0,06 | 0,17 | 0,68 | 0,61 |
| | Соединение В (%) | 0,04 | 0,06 | 0,19 | 0,32 |
| | Всего примесей | 0,10 | 0,23 | 0,87 | 0,93 |

Результаты исследования стабильности пластинчатой морфологии L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты после 6 месяцев хранения при 40 °C/75% RH представлены в **таблице D**.

ТАБЛИЦА D

| Стабильность пластинчатой морфологии | Показатель | Исходное значение | 40°C/75%RH | | |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------|------------|----------|-----------|
| | | | 1 Месяц | 3 Месяца | 6 Месяцев |
| | Содержание, % | 99,9 | 98,8 | 101,5 | 97,3 |
| | Соединение А (%) | 0,06 | 0,10 | 0,60 | 0,31 |
| | Соединение В (%) | 0,05 | 0,06 | 0,17 | 0,20 |
| | Всего примесей | 0,11 | 0,16 | 0,77 | 0,51 |



Две партии ядер таблеток (1 мг и 5 мг, с использованием L-

аргининовой соли пластинчатой морфологии) изготавливают в соответствии с композицией, описанной в **таблице В** (выше), тем же способом прямого прессования, которых представлен на **фигуре 15**. Оба препарата упаковывают в ПЭВП флаконы объемом 40 куб. см с осушителем. В **таблицах Е** и **Ф** представлены результаты долгосрочного исследования стабильности полученных таблеток в течение 24 месяцев при 25°C и RH 60%.

ТАБЛИЦА Е

| Стабильность таблеток (пластинчатой морфологии) (1 мг ФАИ) спустя 24 месяца | | | | | | |
|---|-------------------|--------------|-----------|------------|------------|-----------|
| Показатель | Исходное значение | 25 °C/60% RH | | | | |
| | | 6 месяцев | 9 месяцев | 12 месяцев | 18 месяцев | 24 месяца |
| Содержание, % | 97,5 | 96,8 | 97,2 | 94,5 | 96,5 | 97,2 |
| Соединение А (%) | 0,11 | 0,18 | 0,20 | 0,21 | 0,22 | 0,25 |
| Соединение В (%) | <QL | 0,05 | 0,05 | <QL | 0,06 | <QL |
| Всего примесей ^а | 0,11 | 0,23 | 0,25 | 0,21 | 0,28 | 0,25 |

^а Общее процентное содержание соединения А и соединения В
QL – предел количественного определения (0,05%)

ТАБЛИЦА Ф

| Стабильность таблеток (пластинчатой морфологии) (5 мг ФАИ) спустя 24 месяца | | | | | | |
|---|-------------------|--------------|-----------|------------|------------|-----------|
| Показатель | Исходное значение | 25 °C/60% RH | | | | |
| | | 6 месяцев | 9 месяцев | 12 месяцев | 18 месяцев | 24 месяца |
| Содержание, % | 99,8 | 98,8 | 100,2 | 96,8 | 97,5 | 99,3 |
| Соединение А (%) | 0,06 | 0,12 | 0,13 | 0,16 | 0,17 | 0,19 |
| Соединение В (%) | <QL | ND | ND | <QL | <QL | <QL |
| Всего примесей ^а | 0,06 | 0,12 | 0,13 | 0,16 | 0,17 | 0,19 |

^аОбщее процентное содержание **соединения А** и **соединения В**
QL – предел количественного определения (0,05%); ND=не обнаружено

Пример 5В: Препараты L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил) уксусной кислоты

Ядра таблеток изготавливают в соответствии с композицией, описанной в **таблице G**, и в соответствии со способом, по существу представленным на **фигуре 15**. Количества L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил) уксусной кислоты рассчитаны с

учетом содержания соединения 1 в исходной соли 72,42%

Таблица G

| Доза в одной таблетке | 0,5 мг | 1 мг | 2 мг | 3 мг |
|--|---------------|-------------|-------------|-------------|
| L-арг. соль соединения 1 | 0,69 | 1,381 | 2,762 | 4,143 |
| Маннит Pearlitol® 100SD | 54,81 | 54,119 | 52,738 | 51,357 |
| Микрокристаллическая целлюлоза Avicel® | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Натрия крахмал-гликолят Explotab® | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Стеарат магния | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Opadry® II Blue | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Общая масса таблеток | 104 | 104 | 104 | 104 |

Пример 6: Сравнение гигроскопичности пластин и сферолитов методом динамической сорбции влаги (ДСВ)

Анализ динамической сорбции влаги (ДСВ) проводят на образце лота А2 (см. **пример 3, таблица А**) L-аргининовой соли **соединения 1** пластинчатой морфологии и на образце лота Н2 (полученного в соответствии с методикой, описанной в примере 8: способ 2, стадии G и H, в WO2011/094008, как описано в **таблице К, пример 8** настоящего изобретения) L-аргининовой соли **соединения 1** сферолитной морфологии. ДСВ анализ проведенный при 25°C, показывает, что L-аргининовая соль **соединения 1** (пластинчатой морфологии) не гигроскопична и увеличение массы при RH 90% составляет только 0,2% масс. (**фигура 16** и **фигура 17**). Вместе с тем, увеличение массы L-аргининовой соли **соединения 1** (сферолитной морфологии) составляет 0,5% по массе (цикл адсорбции) и 0,7% по массе (цикл десорбции) при 90% RH и 25°C. Результаты показывают, что пластинчатая морфология обладает улучшенной гигроскопичности по сравнению со сферолитной морфологией.

Пример 7: Сравнение порошковой дифракционной рентгенографии пластин и сферолитов

Порошковая дифракционная рентгенография (X-ray diffraction - PXRD) показывает, что лоты А1 - А5 примера 3 (см. **таблицу А**) являются кристаллическими с подобными рентгенограммами, что указывает на их одинаковую кристаллическую фазу (см. **фигуру 18**). PXRD анализ проводят на образцах лота А2 (см. **пример 3, таблицу А**) L-аргининовой соли **соединения 1** пластинчатой морфологии и

образце лота Н2 (полученного способом, описанном в **примере 8, способ 2, стадии G и H** в WO2011/094008, и в **таблице К** (пример 8) в настоящем изобретении) L-аргининовой соли **соединения 1** сферолитной морфологии. Сравнение лота А2 (пластинчатая морфология) и лота Н2 (сферолитная морфологии) показывает, что оба лота представляют собой одну и ту же кристаллическую фазу, однако лот А2 показывает лучшую дифракцию и более низкое фоновое рассеяние (т.е. меньший вклад аморфного галогена), что говорит о более высокой степени кристалличности пластин по сравнению с сферолитами (**фигура 19**).

Некоторые пики порошковой дифракционной рентгенограммы лота А2 L-аргининовой соли **соединения 1** (пластины) представлены в **таблице Н** ниже.

Таблица Н

| Поле [°2θ] | Высота [единицы] | Межпл. расстояние [Å] | Отн. инт. [%] | Поле [°2θ] | Высота [единицы] | Межпл. расстояние [Å] | Отн. инт. [%] |
|------------|------------------|-----------------------|---------------|------------|------------------|-----------------------|---------------|
| 8,2 | 33633,8 | 10,8159 | 93,6 | 22,2 | 645,6 | 4,0046 | 1,8 |
| 14,7 | 402,2 | 6,0252 | 1,1 | 22,9 | 811,2 | 3,8855 | 2,3 |
| 15,6 | 364,5 | 5,6724 | 1,0 | 23,2 | 671,6 | 3,8404 | 1,9 |
| 16,4 | 4734,0 | 5,4187 | 13,2 | 23,4 | 1033,2 | 3,8038 | 2,9 |
| 16,6 | 931,2 | 5,3288 | 2,6 | 23,9 | 1130,9 | 3,7195 | 3,2 |
| 17,2 | 390,6 | 5,1667 | 1,1 | 24,6 | 3586,1 | 3,6159 | 10,0 |
| 19,1 | 927,9 | 4,6471 | 2,6 | 25,9 | 356,9 | 3,4455 | 1,0 |
| 20,1 | 994,1 | 4,4250 | 2,8 | 26,4 | 363,3 | 3,3785 | 1,0 |
| 20,5 | 35918,7 | 4,3373 | 100,0 | 28,8 | 1899,7 | 3,1004 | 5,3 |
| 22,0 | 1056,0 | 4,0463 | 2,9 | 37,3 | 1922,3 | 2,4124 | 5,4 |

Некоторые пики порошковой дифракционной рентгенограммы лота Н2 L-аргининовой соли **соединения 1** (сферолиты) представлены в **таблице I** ниже.

Таблица I

| Поле [°2θ] | Высота [единицы] | Межпл. расстояние [Å] | Отн. инт. [%] | Поле [°2θ] | Высота [единицы] | Межпл. Расстояние [Å] | Отн. инт. [%] |
|------------|------------------|-----------------------|---------------|------------|------------------|-----------------------|---------------|
| 8,2 | 4469,9 | 10,8266 | 94,9 | 20,0 | 1752,3 | 4,4293 | 37,2 |
| 11,9 | 1777,7 | 7,4137 | 37,7 | 20,5 | 4712,7 | 4,3383 | 100,0 |
| 12,5 | 1409,5 | 7,0965 | 29,9 | 20,9 | 2525,3 | 4,2584 | 53,6 |
| 12,9 | 1340,9 | 6,8507 | 28,5 | 22,0 | 1799,9 | 4,0432 | 38,2 |
| 13,1 | 1152,3 | 6,7346 | 24,5 | 22,6 | 1326,4 | 3,9363 | 28,2 |
| 13,9 | 868,3 | 6,3787 | 18,4 | 23,2 | 1686,9 | 3,8367 | 35,8 |
| 14,7 | 844,0 | 6,0348 | 17,9 | 24,0 | 912,9 | 3,7137 | 19,4 |
| 15,6 | 750,7 | 5,6626 | 15,9 | 24,6 | 953,2 | 3,6193 | 20,2 |
| 16,6 | 1356,8 | 5,3260 | 28,8 | 25,2 | 386,8 | 3,5281 | 8,2 |
| 17,1 | 349,1 | 5,1758 | 7,4 | 28,9 | 90,5 | 3,0857 | 1,9 |
| 19,0 | 1954,6 | 4,6610 | 41,5 | 30,6 | 167,1 | 2,9198 | 3,6 |

Пример 8: Оценка способов получения L-аргининовой соли (R) - 2- (7- (4-циклопентил-3- (трифторметил) бензилокси) -1, 2, 3, 4-

тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил) уксусной кислоты

Некоторые способы получения L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил) уксусной кислоты были описаны ранее [см. WO2010/011316 (пример 1.33) и WO2011/094008 (пример 7, способ 1, стадия В; пример 8, способ 1 и способ 2 стадия Н)].

ОПМ показывает, что морфология L-аргининовой соли **соединения 1**, полученной в соответствии со способом, описанным в примере 1.33 (WO2010/011316), содержит агрегаты и сферулиты с примесью мелких кристаллических частиц, которые слишком малы, чтобы определить их морфологию. В целом образец является слабо кристаллическим, и пластины не выявлены. Такая же методика также описана в WO2011/094008 (см. пример 8, способ 1). В этой методике L-аргининовую соль получают исходя из практически чистой (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил) уксусной кислоты.

ОПМ показывает, что морфология L-аргининовой соли **соединения 1**, полученного в примере 7 (способ 1, стадия В), представленном в WO2011/094008, включает сферулиты с некоторым количеством мелких частиц (см. фигура 20). Размер частиц образца, определенный в помощь ОПМ, представлен в таблице J. В этом примере L-аргининовую соль **соединения 1** получают в присутствии (S)-этилового эфира, который остается после стадии ферментативного гидролиза.

Таблица J

| Образец | Среднее значение | Среднеквадратичное отклонение | Минимум | Максимум |
|--|------------------|-------------------------------|---------|----------|
| Пример 7, способ 1 стадия В¹ | 18,05 | 12,18 | 5,43 | 58,37 |

¹ WO2011/094008

Аналогичным образом, как описано в **примере 7 (способ 1 стадия В)**, L-аргининовую соль **соединения 1** получают из (R/S)-этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)-бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил) ацетата, как описано в WO2011/094008 (**пример 8, способ 2 стадии G и H**). Получают шесть лотов L-аргининовой соли **соединения 1**, из которых получение одного лота конкретно описано в примере 8 (способ 2, стадии G и

Н, т.е. получение лота Н1), и пять дополнительных лотов (т.е. лоты Н2 - Н6) L-аргининовой соли соединения 1 получают с использованием по существу такой же методики. Показано, что лоты представляют собой одинаковую кристаллическую фазу сферолитной морфологии с температурой начала плавления в интервале от 203,00°C до 203,97°C, как определено методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) (см. таблицу К).

Таблица К

| Номер лота | Морфология | Способ получения | Темп. начала | Выделенная морфология |
|------------|------------|----------------------------|--------------|-----------------------|
| Н1 | Сферолит | WO2011/094008 ¹ | 203,46°C | Сферолит |
| Н2 | Сферолит | WO2011/094008 ² | 203,96°C | Сферолит |
| Н3 | Сферолит | WO2011/094008 ² | 203,00°C | Сферолит |
| Н4 | Сферолит | WO2011/094008 ² | 203,11°C | Сферолит |
| Н5 | Сферолит | WO2011/094008 ² | 203,79°C | Сферолит |
| Н6 | Сферолит | WO2011/094008 ² | 203,97°C | Сферолит |

¹ см. Пример 8, способ 2 стадии G and H

² Получен в соответствии с методикой получения лота Н1

Исходя из шести лотов, описанных в WO2011/094008, получают четыре (4) новых дополнительных лота (т.е. J1 - J4) в соответствии по существу с такой же методикой (см. пример 2). Каждый из этих новых лотов получают исходя из по меньшей мере 21,9 кг (R/S)-этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)ацетата. Каждый лот получают с использованием селективного ферментативного гидролиза (R/S)-этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)ацетата с получением соответствующей (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты (т.е. соединения 1). В следующей стадии, без прямого выделения соединения 1, к раствору (т.е. к раствору, содержащему соединение 1, (S)-этиловый эфир, изопропиловый спирт и воду) добавляют предварительно нагретый водный раствор L-аргинина для получения L-аргининовой соли соединения 1. После этого сырую смесь, содержащую L-аргининовую соль соединения 1, подвергают серии промывок и фильтраций, как показано на фигуре 21. Два из

четырёх лотов (т.е. лоты J1 и J2) анализируют с помощью микроскопии. Показано, что морфологии двух этих лотов различаются между собой (см. **пример 2**), и показано также, что их морфологии отличаются от морфологии или габитуса сферолитов шести лотов, описанных в WO2011/094008.

Помимо разницы в морфологиях также показано, что каждый способ, используемый для получения четырех лотов L-аргининов соли **соединения 1** из (R/S)-этил-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)ацетата, приводит к ряду нежелательных отклонений от формы шести лотов, описанных в WO2011/094008. После образования L-аргининовой соли **соединения 1** полученную суспензию продукта переносят в сушилку с фильтром для начала серии стадий промывания и фильтрации, как показано на **фигуре 21**. Неожиданно обнаруживают, что стадия фильтрации является чрезмерно продолжительной, неэффективной и, в конечном счете, приводит к забивке фильтра. Неэффективность фильтрации приводит к передаче избыточно влажного материала с фильтра-сушилки в лотки сушилки, приводя таким образом к дополнительным технологическим задержкам вследствие длительных периодов сушки для достижения заданной характеристики (т.е. потери массы при сушке $\leq 2\%$ по массе). Примерное время, необходимое для фильтрации, представлено в **таблице L**.

Таблица L

| Номер лота | Масса партии (кг) | См. фигуру 21 | | | | Общее время фильтрации (мин.) ¹ |
|-----------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
| | | Общее время фильтрации 1 (мин.) | Общее время фильтрации 2 (мин.) | Общее время фильтрации 3 (мин.) | Общее время фильтрации 4 (мин.) | |
| J1 | 22,16 | 31 | 82 | 935 | 378 | 1426 |
| J2 ² | 21,86 | 80 | 228 | 1371 | NR ³ | 1679 |
| J3 | 21,80 | 43 | 703 | 6125 | 564 | 7435 |
| J4 | 22,58 | 43 | 570 | 4643 | 625 | 5881 |

¹ Суммарное время фильтрации 1-4

² Получение описано в примере 2; лоты J1, J3 и J4 получают аналогичным образом.

³ Не требуется

Неожиданно обнаружено, что новые способы, описанные в

настоящем изобретении, обеспечивают получение L-аргининовой соли **соединения 1** в свободно-пластинчатой форме вместо морфологии, наблюдаемой для предыдущих лотов (т.е. шести (6) лотов, описанных в WO2011/094008, см. **таблицу К**; и двух исследованных лотов, как описано выше (лоты J1 и J2), см. **таблицу L**). Пластинчатая морфология дает ряд преимуществ, таких как более легкая фильтрация, более высокая степень кристалличности, улучшенная гигроскопичность и лучшая стабильность препарата.

Пример 9: Порошковая дифракционная рентгенография

Данные порошковой дифракционной рентгенографии (ПДР) получают на порошковом дифрактометре X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) с Cu источником, установленном на 45 кВ и 40 мА, Cu(K α) излучением и детектором X'Celerator. Образцы помещают в держатель образцов и распределяют плоским шпателем и бумагой для взвешивания. При вращении образцов дифракционные рентгенограммы получают при 12-минутном сканировании в диапазоне 2-тета 5-40 °2 θ . Рентгенограммы просматривают и анализируют с помощью программного обеспечения X'Pert Data Viewer Software, version 1.0a и X'Pert HighScore Software, version 1.0b.

Пример 10: Дифференциальная сканирующая калориметрия

Исследование методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проводят с использованием TA Instruments, Q2000 при скорости нагрева 10 °С/мин. Прибор калибруют по температуре и энергии с использованием температуры плавления и энтальпии плавления индия в качестве стандарта. Тепловые явления (десольватация, плавление и т.д.) оценивают с использованием программного обеспечения Universal Analysis 2000 software, version 4.1D, Build 4.1.0.16. Образцы взвешивают в алюминиевых поддонах, сканирование проводят в интервале от ~25°C до ~270°C со скоростью 10°C/мин.

Пример 11: Термический гравиметрический анализ

Термогравиметрический анализ (ТГА) проводят с использованием Q500 TA Instruments TGA или Q5000 при скорости нагрева 10 °С/мин. Прибор калибруют с использованием стандартной навески для баланса и алюмелевого и никелевого стандартов для

печи (определение точки Кюри). Тепловые явления, такие как потеря массы, обчисляют с помощью программного обеспечения Universal Analysis 2000 software, version 4.1D, Build 4.1.0.16.

Пример 12: Анализ динамической сорбции влаги

Анализ ДСВ проводят с использованием TA Instruments Q5000 SA (EQ2418). Характеристики прибора проверены производителем. Образцы помещают в тарированный держатель образца на Q5000 SA баланс. Образец сушат при 40 °С, а затем анализируют при 25°С с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH и фазой десорбции от 90% RH до 10% RH.

Пример 13: Микроскопия

Исследования методом микроскопии проводят с использованием Nikon Eclipse E600 POL (EQ0124) с цифровой камерой Nikon DS Fil (EQ0123). Для получения микрофотографий используют программное обеспечение Nikon (NIS-Elements BR 3.0). Характеристики оборудования гарантированы производителем. Образцы подготавливают к анализу размещением небольшого количества твердого вещества на предметном стекле, добавляют каплю минерального масла на покровное стекло, помещают покровное стекло с нанесенным на него маслом на образец и осторожно прижимают его пальцем в перчатке.

Пример 14: Определение удельной поверхности по методу БЭТ (Брунауэра, Эммета и Теллера)

В целом, удельные площади поверхностей лотов A1-A9 (пластины) и H1-H6 (сферолиты) определяют с помощью физической адсорбции газообразного азота на поверхности образца каждого лота в соответствии с хорошо известной методикой, основанной на теории Брунауэра, Эммета и Теллера.

Удельные поверхности образцов по методу БЭТ количественно определяют с помощью Micromeritics Pharmaceutical Services с использованием анализатора площади поверхности Micromeritics™ TriStar II BET (MicroActive для TriStar II Plus 2.02 Software™). Образцы дегазируют при 25°С в течение 960 минут в вакууме (например, 100 мм/рт.ст). Количественное определение адсорбции N₂ при 77,3 К (-195,85°С) проводят с использованием метода БЭТ

определения площади поверхности одиннадцати точек с относительными давлениями в интервале от примерно 0,05 до примерно 0,3 (P/P₀) для взвешенного количества каждого образца, см. таблицу M1, таблицу M2 и таблицу N ниже. Анализ проводят на ISO9277.

Таблица M1

| Пластинчатая морфология | | | | |
|-------------------------|------------|-------------|------------------------|---|
| Arena лот | Номер лота | Образец (г) | Коэффициент корреляции | Площадь поверхности по методу БЭТ (м ² /г) |
| 5015-12-12 | A1 | 0,6163 | 0,99916 | 0,7 |
| 5015-12-13 | A2 | 1,5270 | 0,99945 | 0,7 |
| 5015-12-14 | A3 | 0,4465 | 0,99922 | 1,5 |
| 5015-12-15 | A4 | 0,5709 | 0,99939 | 1,0 |
| 5015-12-16 | A5 | 0,9582 | 0,99940 | 0,8 |

Таблица M2

| Пластинчатая морфология | | | | |
|-------------------------|------------|-------------|------------------------|---|
| Arena лот | Номер лота | Образец (г) | Коэффициент корреляции | Площадь поверхности по методу БЭТ (м ² /г) |
| 04GSp | A6 | 0,4332 | 0,99921 | 2,4 |
| 05GSp | A7 | 0,3652 | 0,99910 | 1,9 |
| 06GSp | A8 | 0,6866 | 0,99984 | 3,0 |
| 07GSp | A9 | 0,2754 | 0,99914 | 3,1 |
| 04GSp | A6 | 0,4332 | 0,99921 | 2,4 |

Таблица N

| Сферолитная морфология | | | | |
|------------------------|------------|-------------|------------------------|---|
| Arena лот | Номер лота | Образец (г) | Коэффициент корреляции | Площадь поверхности по методу БЭТ (м ² /г) |
| 5015-10-01 | N1 | 0,8891 | 0,99967 | 10,0 |
| 5015-10-02 | N2 | 0,6766 | 0,99967 | 13,5 |
| 5015-10-03 | N3 | 0,7002 | 0,99966 | 11,8 |
| 5015-10-04 | N4 | 0,9420 | 0,99964 | 12,0 |
| 5015-10-05 | N5 | 0,7658 | 0,99955 | 10,9 |
| 5015-10-06 | N6 | 0,9662 | 0,99965 | 12,3 |

Специалистам в данной области техники будет понятно, что различные модификации, дополнения, замены и вариации иллюстративных примеров, изложенных в данном документе, могут быть сделаны без отступления от сущности изобретения и, таким образом, в пределах объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Свободно-пластинчатая кристаллическая форма L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты,

где свободно-пластинчатая кристаллическая форма характеризуется тонкими шестиугольными пластинами, где две противоположные стороны пластины длиннее других сторон;

где свободно-пластинчатая кристаллическая форма включает целые пластины, по существу целые пластины, фрагменты/осколки пластин и их смеси, которые являются свободными или в основном свободными от радиальных кластеров или сферолитов;

где радиальные кластер и сферолиты представляют собой габитус кристаллов, состоящий из тонких пластин или хлопьев, которые сгруппированы в радиальном направлении вокруг сайта нуклеации сайта, которые показывают крест при рассматривании с помощью перекрестно-поляризованного света.

2. Свободно-пластинчатая кристаллическая форма по п.1, имеющая

удельную поверхность по методу БЭТ от примерно 0,1 м²/г до примерно 5,0 м²/г;

удельную поверхность по методу БЭТ от примерно 0,6 м²/г до примерно 4,0 м²/г;

удельную поверхность по методу БЭТ от примерно 0,6 м²/г до примерно 1,6 м²/г.

3. Свободно-пластинчатая кристаллическая форма по п.1 или 2, имеющая порошковую дифракционную рентгенограмму, имеющую пики, в единицах 2θ , при:

$8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$ и $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$;

$8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$ и $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$;

$8,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,8^\circ \pm 0,2^\circ$ и $37,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

4. Свободно-пластинчатая кристаллическая форма по любому из п.п.1-3, имеющая кривую дифференциальную сканирующую калориметрию:

содержащую эндотерму с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,0^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$;

содержащую эндотерму с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,5^{\circ}\text{C}$ до $208,1^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$; или

полученную при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$, содержащую эндотерму, как по существу представлено на любой из фигур с 6 до 10 и с 22 по 25.

5. Свободно-пластинчатая кристаллическая форма по любому из п.п.1-4, где график динамической сорбции влаги (ДСВ) которой с фазой адсорбции от $30\% \text{RH}$ до $90\% \text{RH}$ показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на $0,3\%$ масс. или менее при $90\% \text{RH}$.

6. Свободно-пластинчатая кристаллическая форма по п.1, где

А) 1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ и $24,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,5^{\circ}\text{C}$ до $208,5^{\circ}\text{C}$ при сканировании со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин.}$;

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от $30\% \text{RH}$ до $90\% \text{RH}$ показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на $0,3\%$ по массе или менее при $90\% \text{RH}$; и/или

4) удельная поверхность по методу БЭТ составляет от примерно $0,6 \text{ м}^2/\text{г}$ до примерно $4,0 \text{ м}^2/\text{г}$; или

В) 1) на порошковой дифракционной рентгенограмме имеются пики, в единицах 2θ , при $8,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $24,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $28,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, и $37,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

2) на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии имеется эндотерма с экстраполированной температурой начала эндотермического перехода в области от $205,5^{\circ}\text{C}$ до $208,1^{\circ}\text{C}$ при

сканировании со скоростью 10°C/мин.;

3) график динамической сорбции влаги (ДСВ) с фазой адсорбции от 30% RH до 90% RH показывает увеличение массы свободно-пластинчатой кристаллической формы примерно на 0,2% по массе или менее при 90% RH; и/или

4) удельная поверхность по методу БЭТ составляет от примерно 0,6 м²/г до примерно 4,0 м²/г.

7. Композиция, содержащая свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты по любому из п.п.1-6.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая свободно-пластинчатую кристаллическую форму L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты по любому из п.п.1-6; и

фармацевтический эксципиент;

необязательно где фармацевтическая композиция подходит для перорального введения.

9. Применение свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты по любому из п.п.1-6 в способе лечения человека или животного с помощью терапии.

10. Применение свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b]индол-3-ил)уксусной кислоты по любому из п.п.1-6 в способе лечения:

S1P₁-рецептор-связанного расстройства,

где необязательно S1P₁ рецептор-связанное расстройство выбирают из группы, состоящей из:

заболевания или расстройства, опосредованного лимфоцитами,

аутоиммунного заболевания или расстройства,

воспалительного заболевания или расстройства,

первичного билиарного цирроза печени,
рака,
псориаза,
псориатического артрита,
ревматоидного артрита,
болезни Крона,
отторжения трансплантата,
рассеянного склероза,
системной красной волчанки,
воспалительного заболевания кишечника,
неспецифического язвенного колита,
диабета I типа, и
акне; или

где необязательно S1P₁ рецептор-связанное расстройство представляет собой:

заболевание или расстройство, опосредованного лимфоцитами,
или

аутоиммунное заболевание или расстройство; или
воспалительное заболевание или расстройство.

11. Способ получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты по любому из п.п.1-6, включающий следующие стадии:

а) получение первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты, смешивающийся с водой антирастворитель и H₂O;

б) нагрев первой смеси по температуры первого нагрева для получения второй смеси; где указанная температура первого нагрева составляет от примерно 79 °C до примерно 85 °C;

с) добавление первого дополнительного количества указанного смешивающегося с водой антирастворителя к указанной второй смеси при поддержании указанной температуры первого нагрева для получения суспензии;

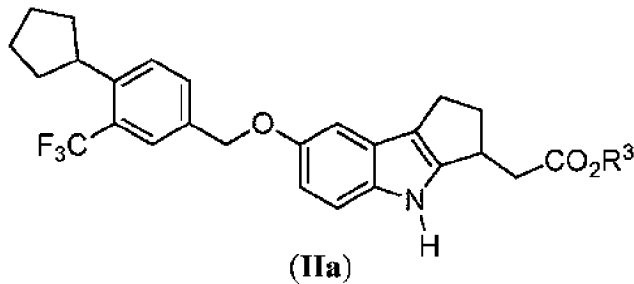
d) охлаждение суспензии по температуры первого охлаждения с последующим нагревом по температуры второго нагрева; где указанная температура первого охлаждения составляет от примерно 18 °С до примерно 22 °С, и указанная температура второго нагрева составляет от примерно 69 °С до примерно 73 °С;

e) циклическое повторение стадии d) необязательно один или несколько раз, где температура первого охлаждения каждого цикла может быть одинаковой или разной, и температура второго нагрева каждого цикла может быть одинаковой или разной; и

f) охлаждение указанной суспензии по температуры конечного охлаждения для получения указанной свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты; где указанная температура конечного охлаждения составляет от примерно 18 °С до примерно 22 °С.

12. Способ получения свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты по п.11, включающий следующие стадии:

a) гидролиз соединения формулы (IIa):



где R³ представляет собой C₁-C₆ алкил; в присутствии гидролизующей смеси, содержащей липазу и растворитель стадии гидролиза, для получения (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты;

b) получение первой смеси, содержащей L-аргининовую соль (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил) уксусной кислоты,

смешивающийся с водой антирастворитель и H_2O ;

с) нагрев первой смеси до температуры первого нагрева для получения второй смеси; где указанная температура первого нагрева составляет от примерно $79\text{ }^\circ\text{C}$ до примерно $85\text{ }^\circ\text{C}$;

d) добавление первого дополнительного количества указанного смешивающегося с водой антирастворителя к указанной второй смеси для получения суспензии при поддержании температуры первого нагрева; и

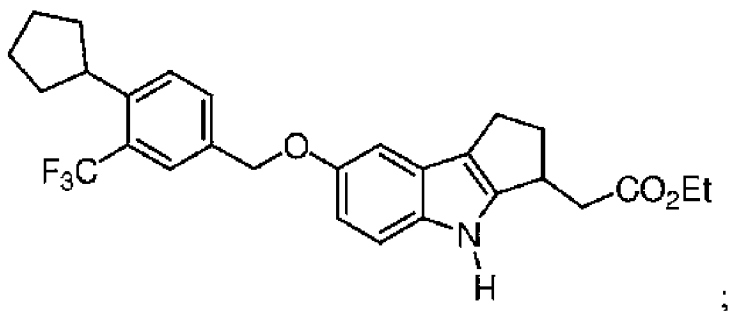
e) охлаждение указанной суспензии до температуры первого охлаждения и последующий нагрев до температуры второго нагрева; где указанная температура первого охлаждения составляет от примерно $18\text{ }^\circ\text{C}$ до примерно $22\text{ }^\circ\text{C}$; и указанная температура второго нагрева составляет от примерно $69\text{ }^\circ\text{C}$ до примерно $73\text{ }^\circ\text{C}$;

f) цикличное повторение стадии e) необязательно один или несколько раз, где указанная температура первого охлаждения в каждом цикле может быть одинаковой или разной и указанная температура второго нагрева в каждом цикле может быть одинаковой или разной; и

g) охлаждение указанной суспензии до температуры конечного охлаждения для получения указанной свободно-пластинчатой кристаллической формы L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты; где указанная температура конечного охлаждения составляет от примерно $18\text{ }^\circ\text{C}$ до примерно $22\text{ }^\circ\text{C}$.

13. Способ по п.12, где

i) указанное соединение формулы (IIa) представляет собой



указанная липаза представляет собой иммобилизованную *Candida Antarctica* липазу B; и

указанный растворитель стадии гидролиза содержит ацетонитрил; и/или

ii) гидролиз проводится в присутствии фосфатного буфера при рН от примерно 6,9 до примерно 8,1, где указанный фосфатный буфер представляет собой калий-фосфатный буфер; и/или

iii) гидролиз проводится при температуре от примерно 35°C до примерно 45°C; и/или

iv) после указанного гидролиза указанную (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту не выделяют; и/или

необязательно где после указанного гидролиза указанная (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусная кислота присутствует в количестве по меньшей мере 40%, как определено ВЭЖХ; и/или

v) где смешивающийся с водой антирастворитель включает растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, тетрагидрофурана и C₂-C₄ алканола; и/или

необязательно где смешивающийся с водой антирастворитель содержит 2-пропанол; и/или

vi) где указанная вторая смесь представляет собой по существу гомогенный раствор, и/или

vii) массовое соотношение L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусной кислоты и указанного первого дополнительного количества 2-пропанола составляет от примерно 1,00:5,95 до примерно 1,00:6,25; и/или

viii) где охлаждение указанной суспензии до указанной температуры первого охлаждения на стадии e) проводится со скоростью от примерно 9°C/час до примерно 11°C/час; и/или

ix) где цикличное повторение на стадии f) включает указанное цикличное повторение стадии e) два раза;

необязательно где цикличное повторение стадии e) два раза:

охлаждение суспензии по температуры охлаждения первого цикла, такой как от 16°C до 26 °C;

нагрев суспензии по температуры нагрева первого цикла, такой как от 55°C до 65°C;

охлаждение суспензии по температуры охлаждения второго цикла, такой как от 26°C до 36°C; и

нагрев суспензия по температуры нагрева второго цикла, такой как от 45°C до 55°C;

или где указанное цикличное повторение на стадии f) включает указанное цикличное повторение стадии e) три раза;

необязательно где цикличное повторение стадии e) три раза включает:

охлаждение суспензии до температуры охлаждения первого цикла, такой как от 16°C до 26 °C;

нагрев суспензии по температуры нагрева первого цикла, такой как от 66°C до 76°C;

охлаждение суспензии по температуры охлаждения второго цикла, такой как от 16°C до 26 °C;

нагрев суспензии по температуры нагрева второго цикла, такой как от 55°C до 65°C;

охлаждение суспензии по температуры охлаждения третьего цикла, такой как от 26°C до 36°C; и

нагреве суспензии до температуры нагрева третьего цикла, такой как от 45°C до 55°C.

14. Способ по п.12 или 13, где получение указанной первой смеси на стадии b) включает стадию добавления L-аргинина и H₂O, вместе или по отдельности в любом порядке, к солеобразующего смеси, содержащей (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил)бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента[b]индол-3-ил)уксусную кислоту и указанный смешивающийся с водой антирастворитель, для получения указанной первой смеси;

необязательно где:

i) указанное добавление L-аргинина и H₂O проводится в инертной атмосфере, содержащей азот;

ii) перед добавлением указанного L-аргинина и H₂O указанная солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-

(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусную кислоту и 2-пропанол в массовом соотношении от примерно 1,0:6,0 до примерно 1,0:8,0; и/или

iii) молярное соотношение (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты и L-аргинина составляет от примерно 1,0:0,93 до примерно 1,0:1,01; и/или

iv) массовое соотношение L-аргинина и H₂O составляет от примерно 1,0:1,2 до примерно 1,0:1,5; и/или

v) температура указанной солеобразующей смеси перед добавлением указанного L-аргинина составляет от 18°C до 30°C; и/или

vi) указанная солеобразующая смесь содержит (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусную кислоту, 2-пропанол и воду в массовом соотношении от примерно 1,0:6,0:0,25 до примерно 1,0:8,0:0,7; и/или

vii) температура указанной солеобразующей смеси перед добавлением указанного L-аргинина составляет от 18°C до 30°C.

15. Способ по любому из п.п.12-14, где указанное первое дополнительное количество указанного смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени и во второй момент времени;

необязательно где:

i) от примерно 8% до примерно 12% указанного первого дополнительного количества указанного смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в первый момент времени; и/или

ii) указанное первое дополнительное количество указанного смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в указанный первый момент времени для получения мутной смеси; и/или

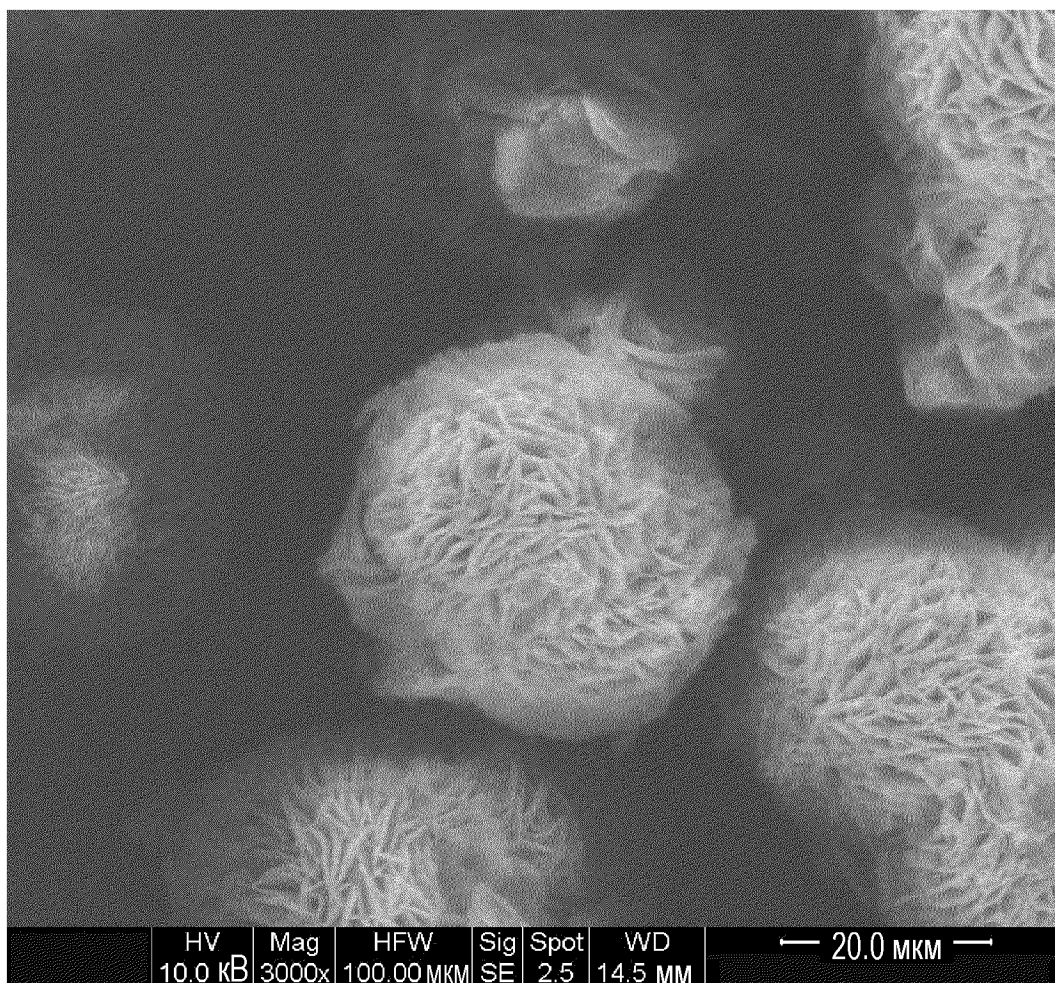
iii) до указанного второго момента времени необязательно добавляется затравочный кристалл L-аргининовой соли (R)-2-(7-(4-циклопентил-3-(трифторметил) бензилокси)-1,2,3,4-тетрагидроциклопента [b] индол-3-ил)уксусной кислоты; и/или

iv) указанное первое дополнительное количество указанного

смешивающегося с водой антирастворителя добавляется в указанной второй момент времени с такой скоростью, чтобы завершить добавление в течение примерно 1,00 часа или более.

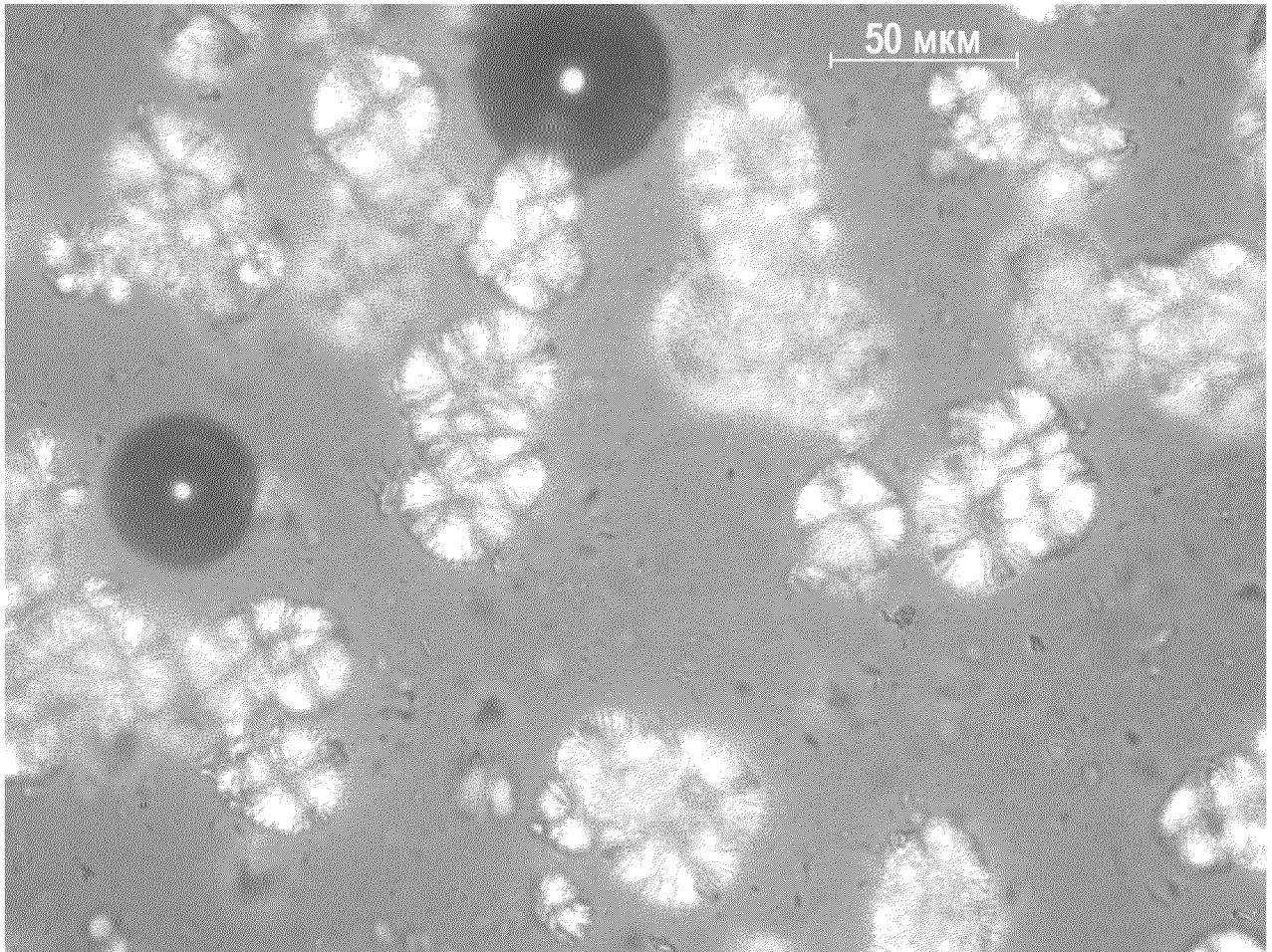
По доверенности

Микрофотоснимок сферолитов, полученный методом сканирующей электронной микроскопии (см. пример 1)



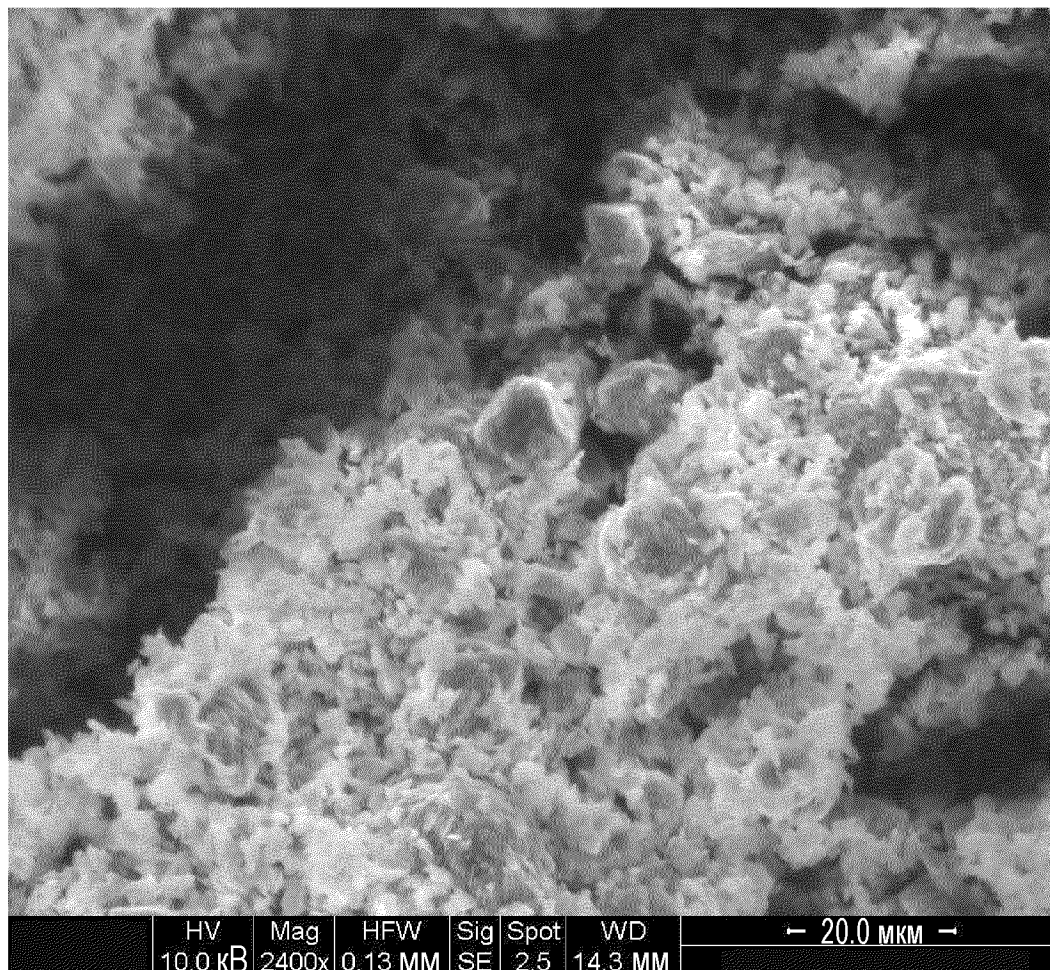
ФИГ.1

Микрофотоснимок сферолитов, полученный методом оптической поляризационной микроскопии (см. пример 1)



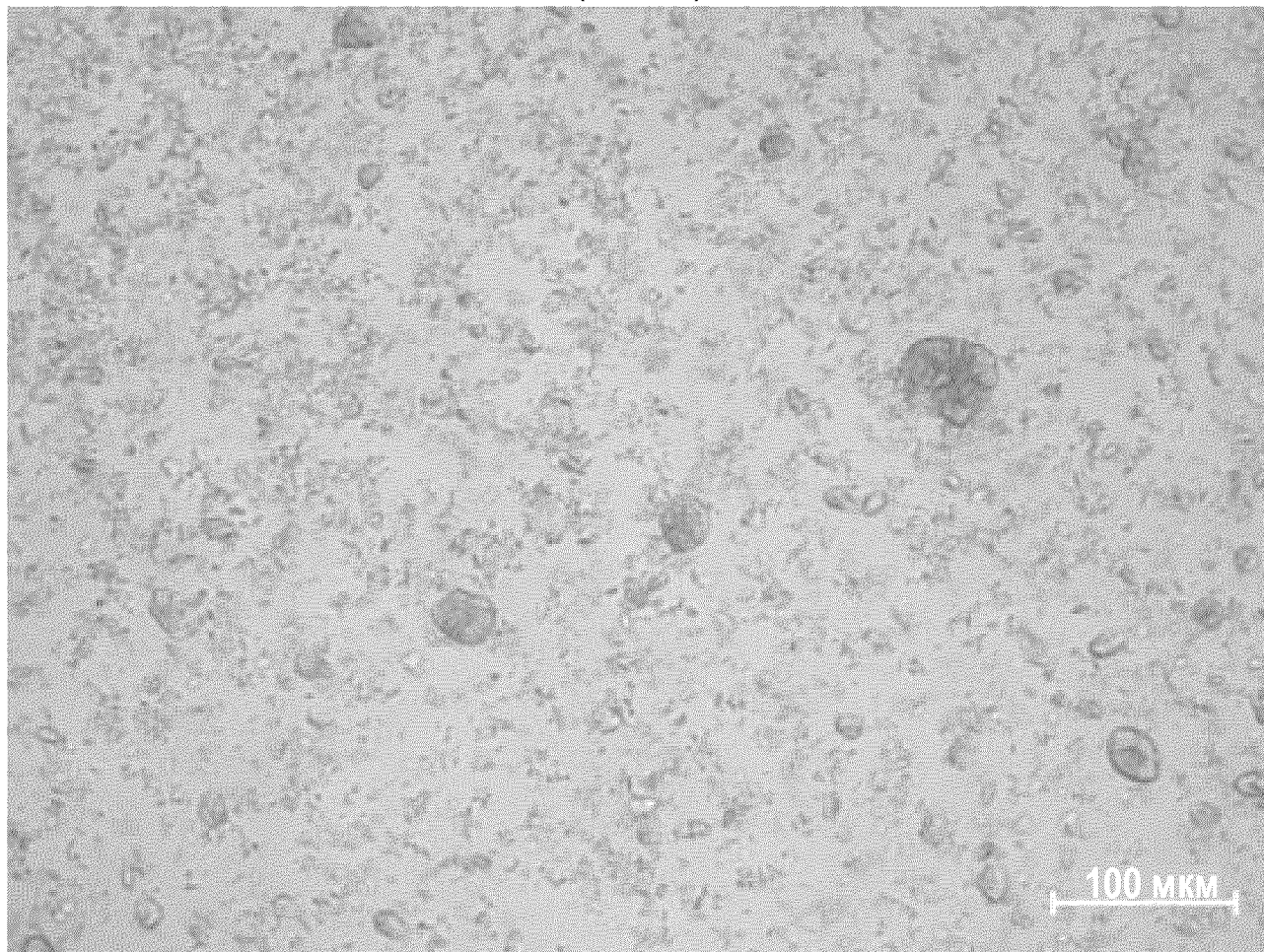
ФИГ.2

Микрофотоснимок кристаллической морфологии образца примера 2 (лот J2), полученный методом сканирующей электронной микроскопии



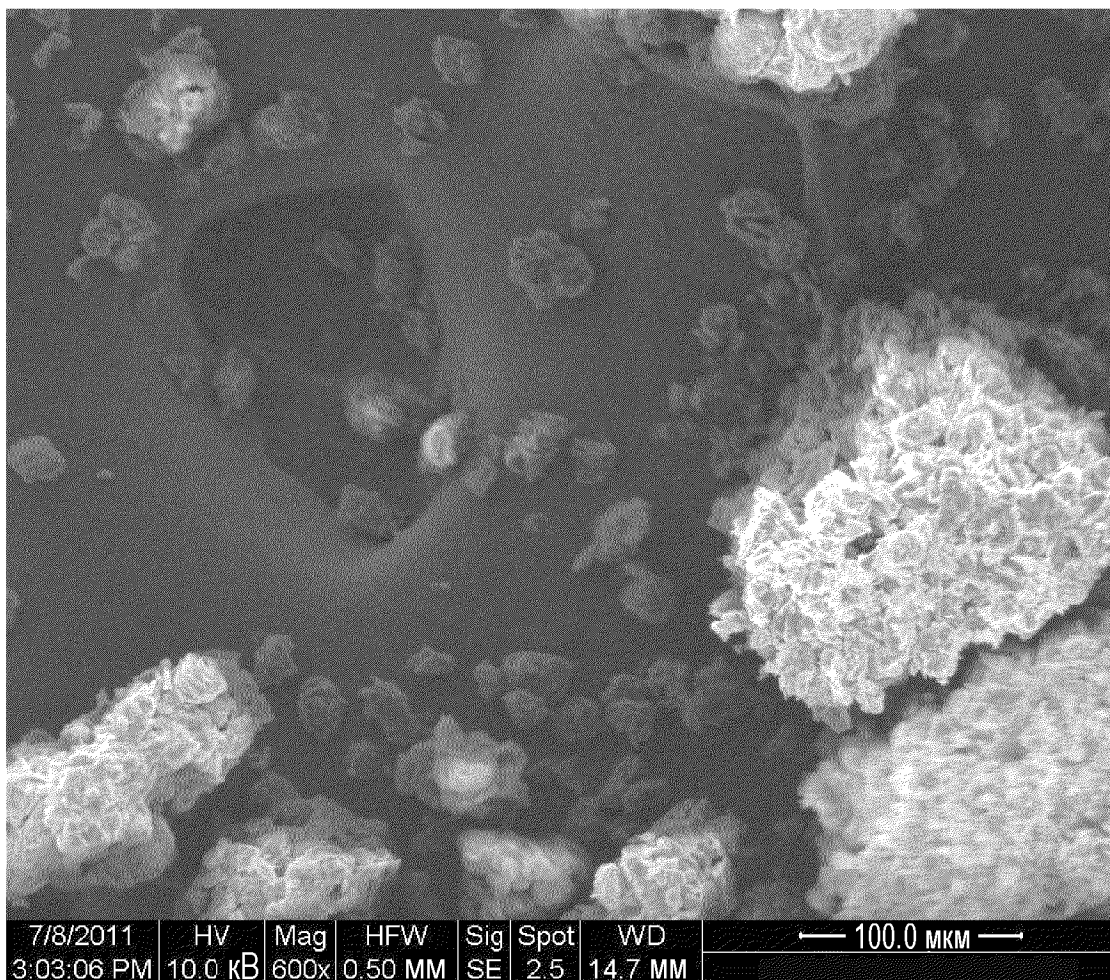
ФИГ.3А

Микрофотоснимок кристаллической морфологии образца примера 2
(лот J2)



ФИГ.3В

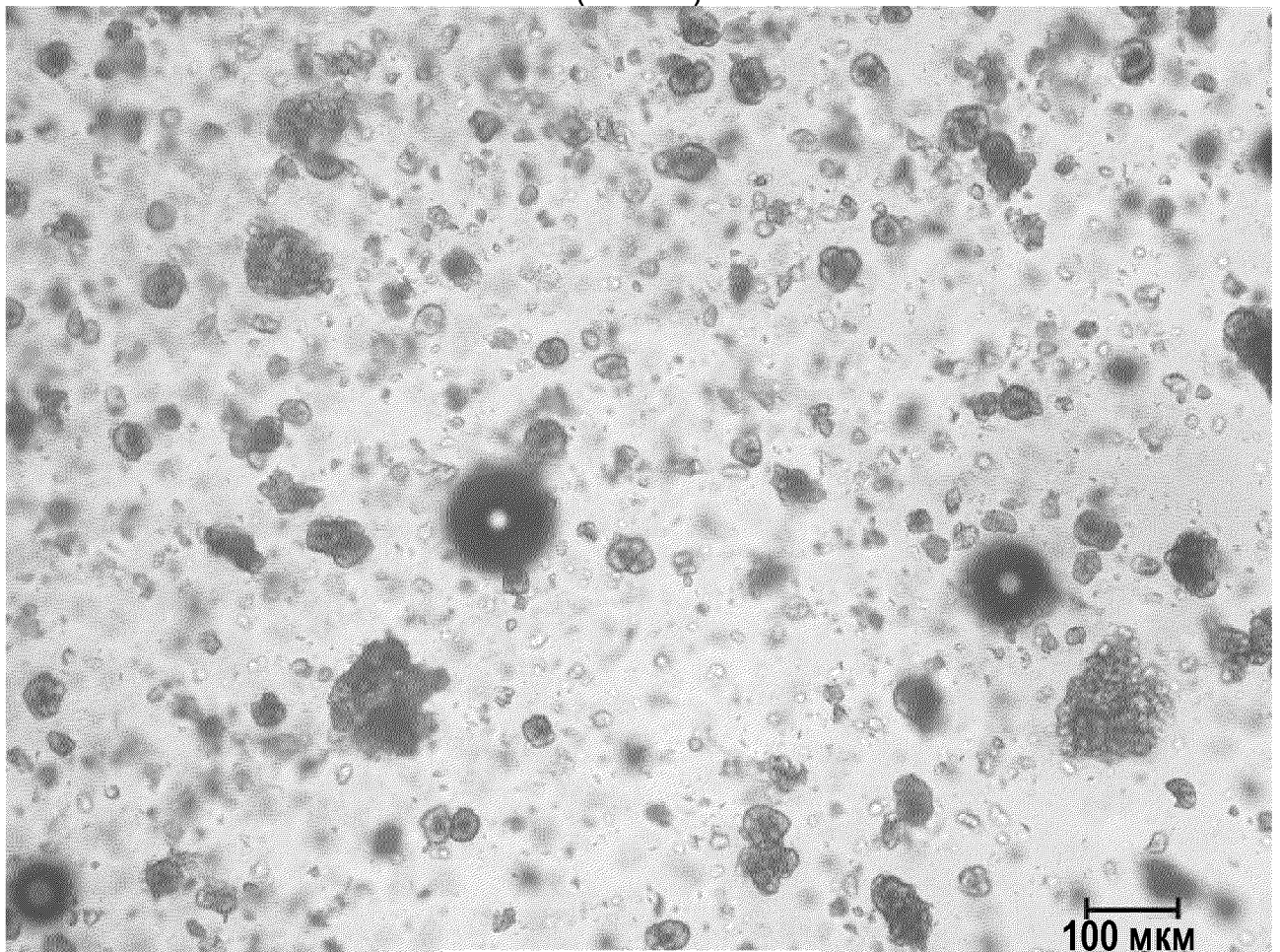
Микрофотоснимок кристаллической морфологии образца примера 2 (лот J1), полученный методом сканирующей электронной микроскопии



ФИГ.4А

6/24

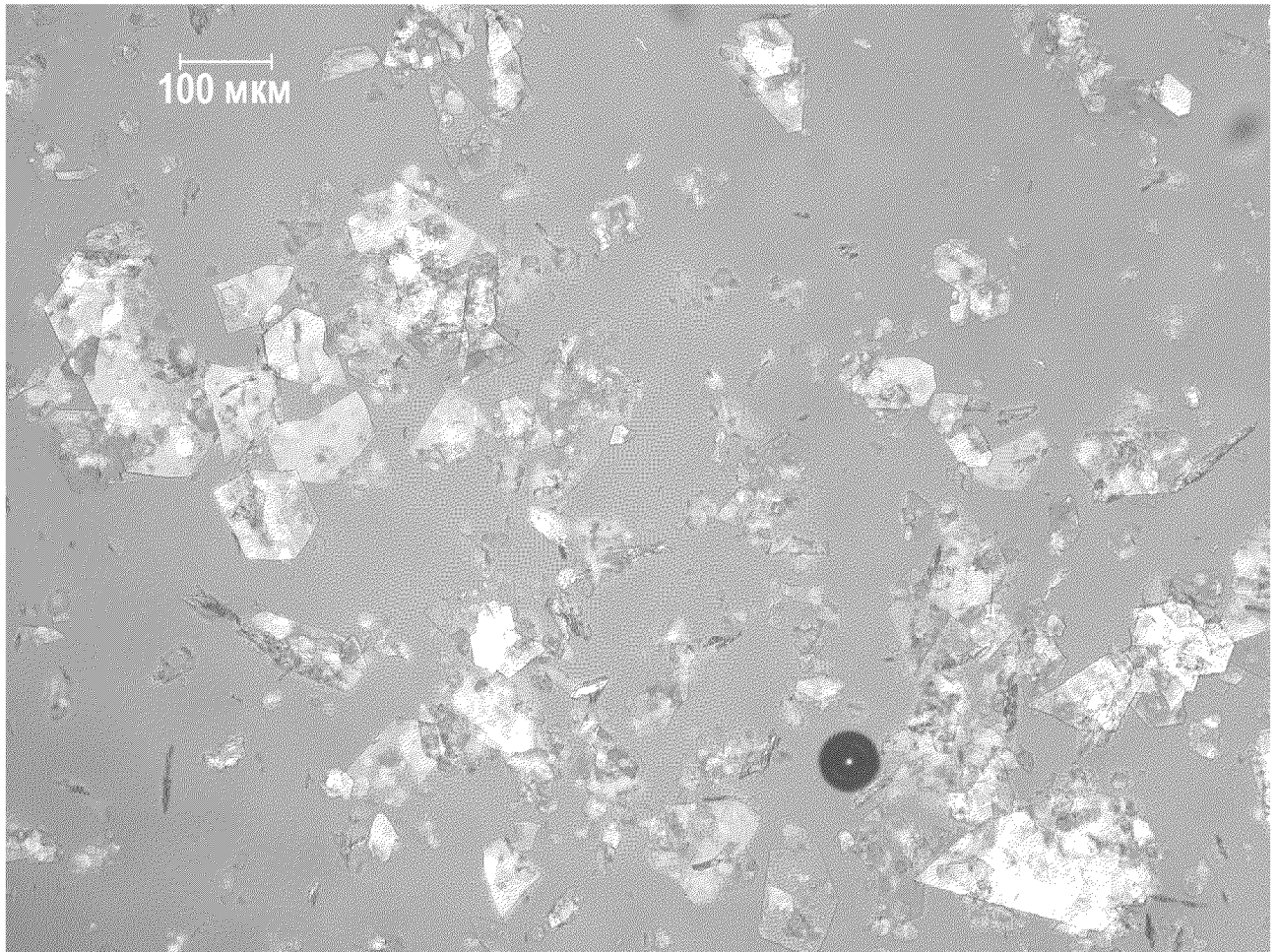
Микрофотоснимок кристаллической морфологии образца примера 2
(лот J1)



ФИГ.4В

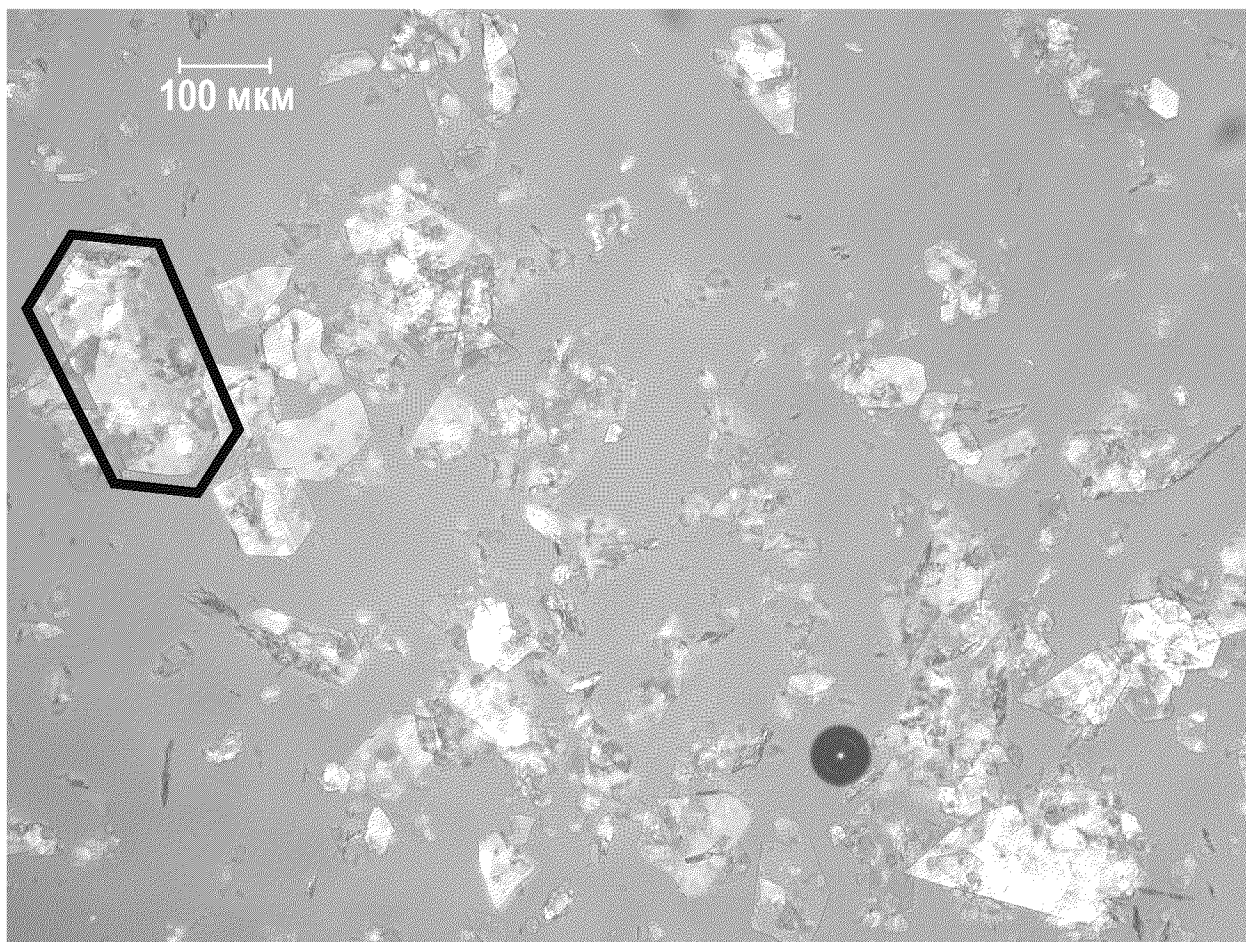
7/24

Микрофотоснимок пластинчатой морфологии кристаллов образца примера 3, полученный методом оптической поляризационной микроскопии



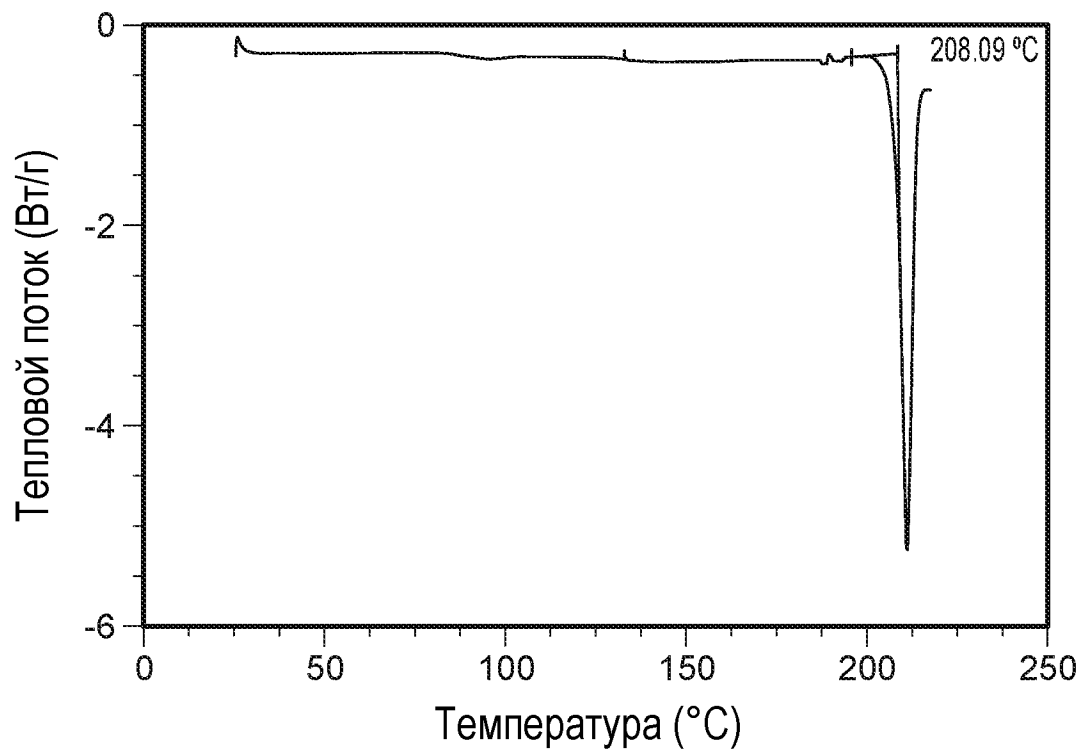
ФИГ.5А

Микрофотоснимок пластинчатой морфологии кристаллов образца примера 3, полученный методом оптической поляризационной микроскопии



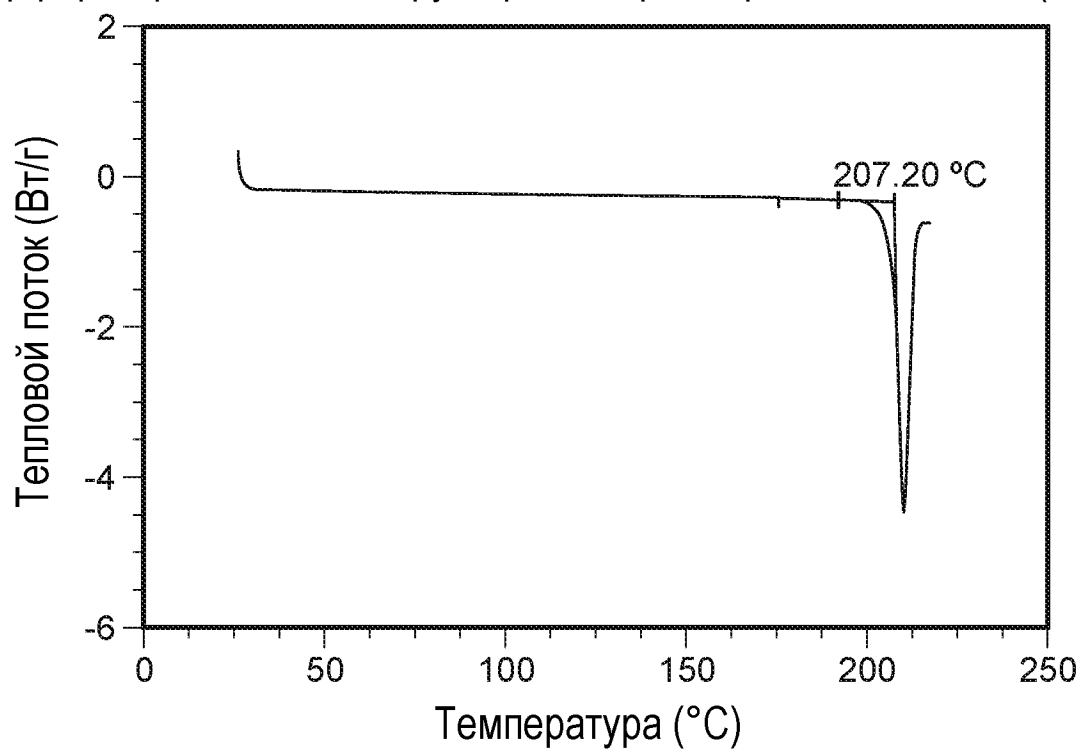
ФИГ.5В

Дифференциальная сканирующая калориметрия для лота А1 (пластины)



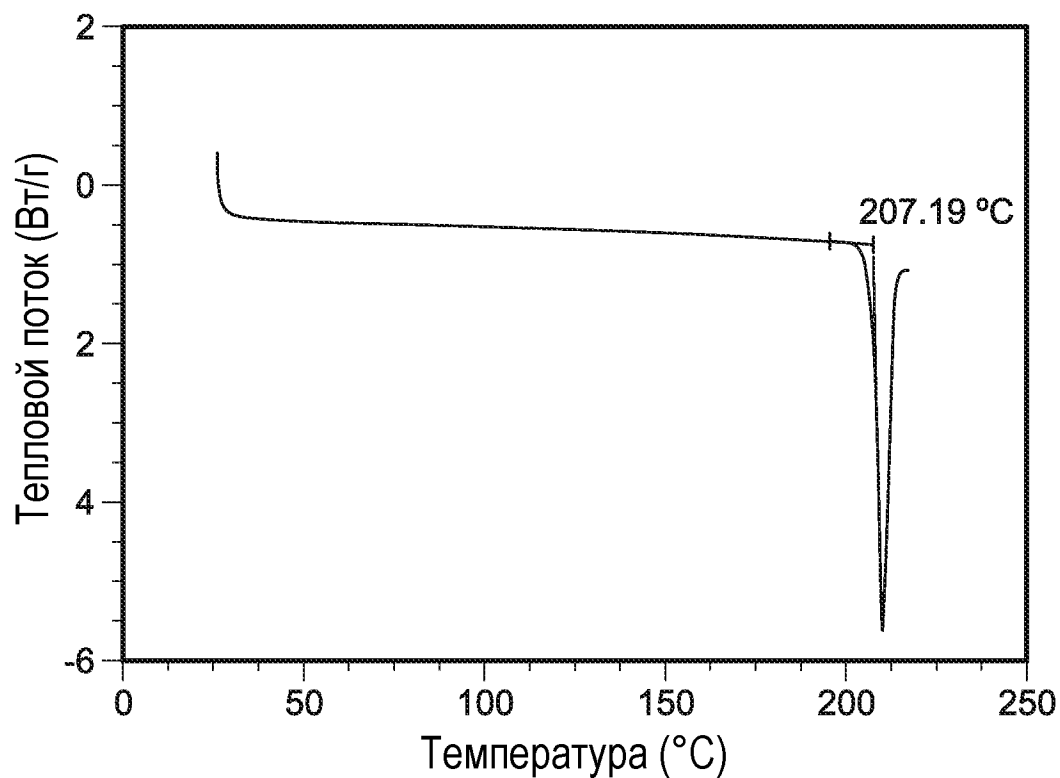
ФИГ.6

Дифференциальная сканирующая калориметрия для лота А2 (пластины)



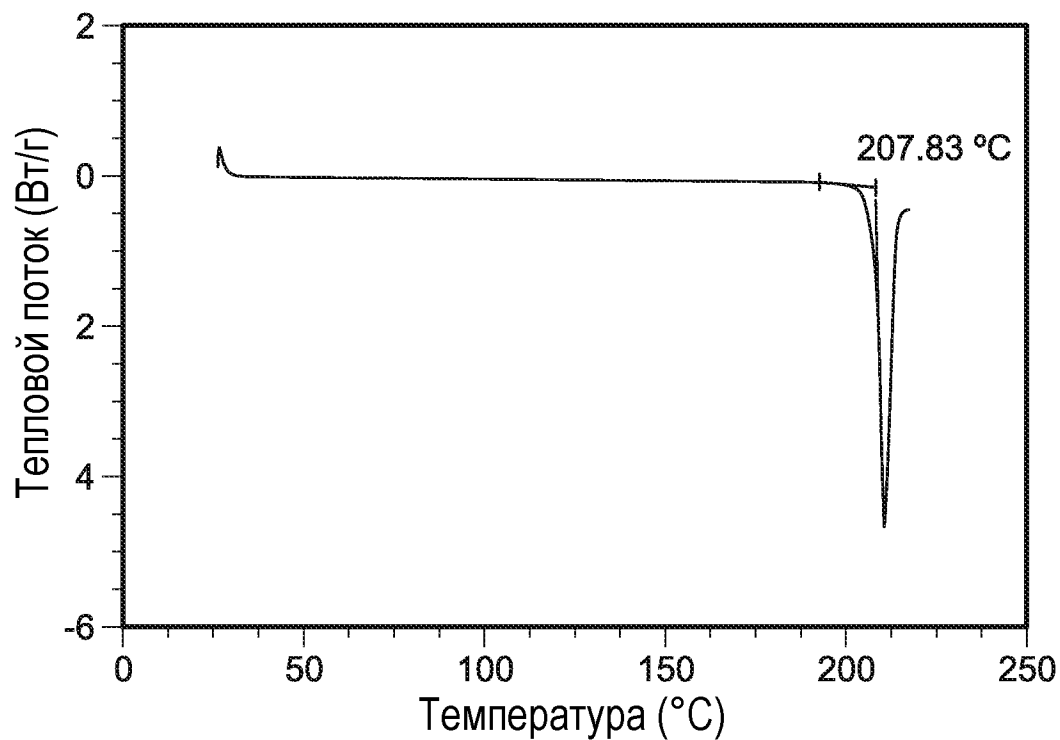
ФИГ.7

Дифференциальная сканирующая калориметрия для лота А3 (пластины)



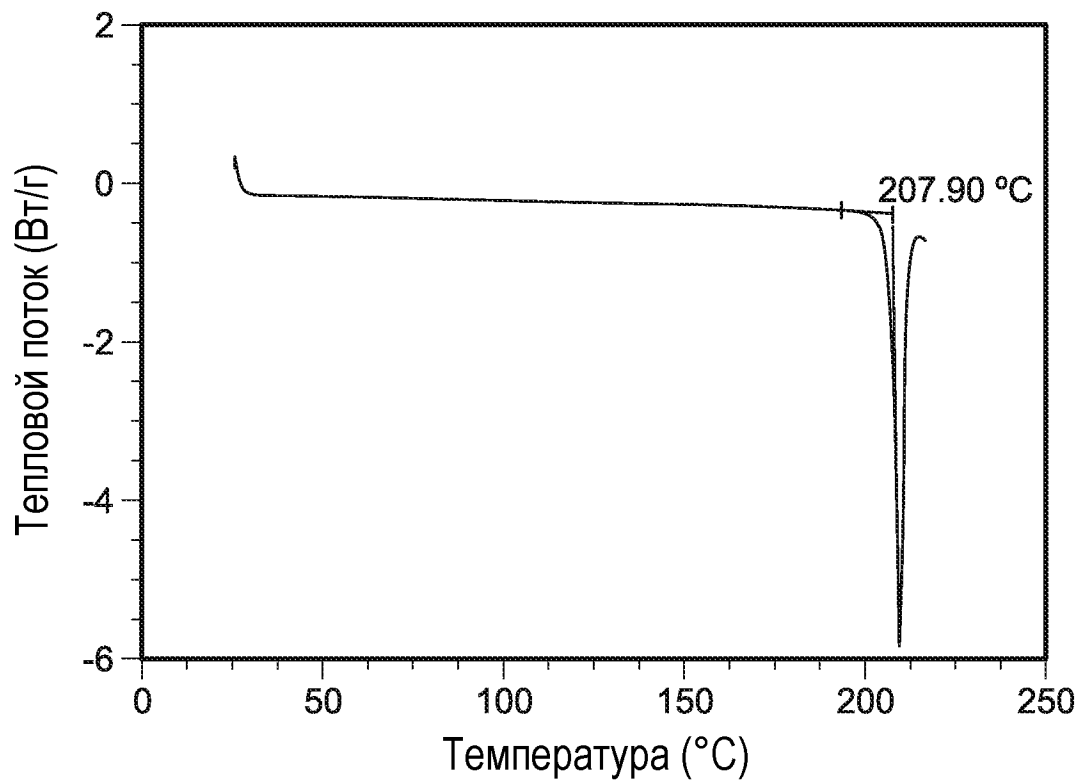
ФИГ.8

Дифференциальная сканирующая калориметрия для лота А4 (пластины)



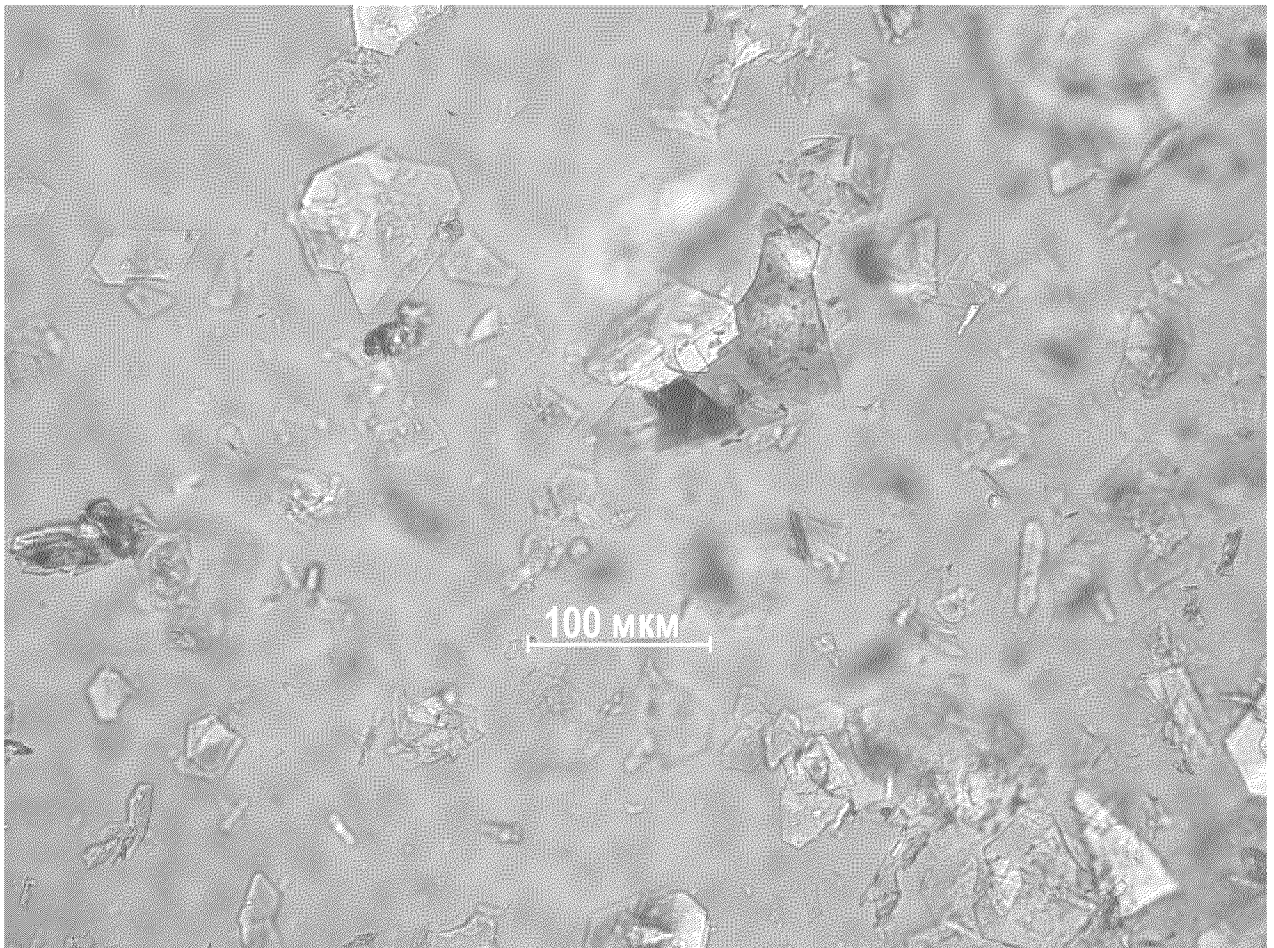
ФИГ.9

Дифференциальная сканирующая калориметрия для лота А5 (пластины)



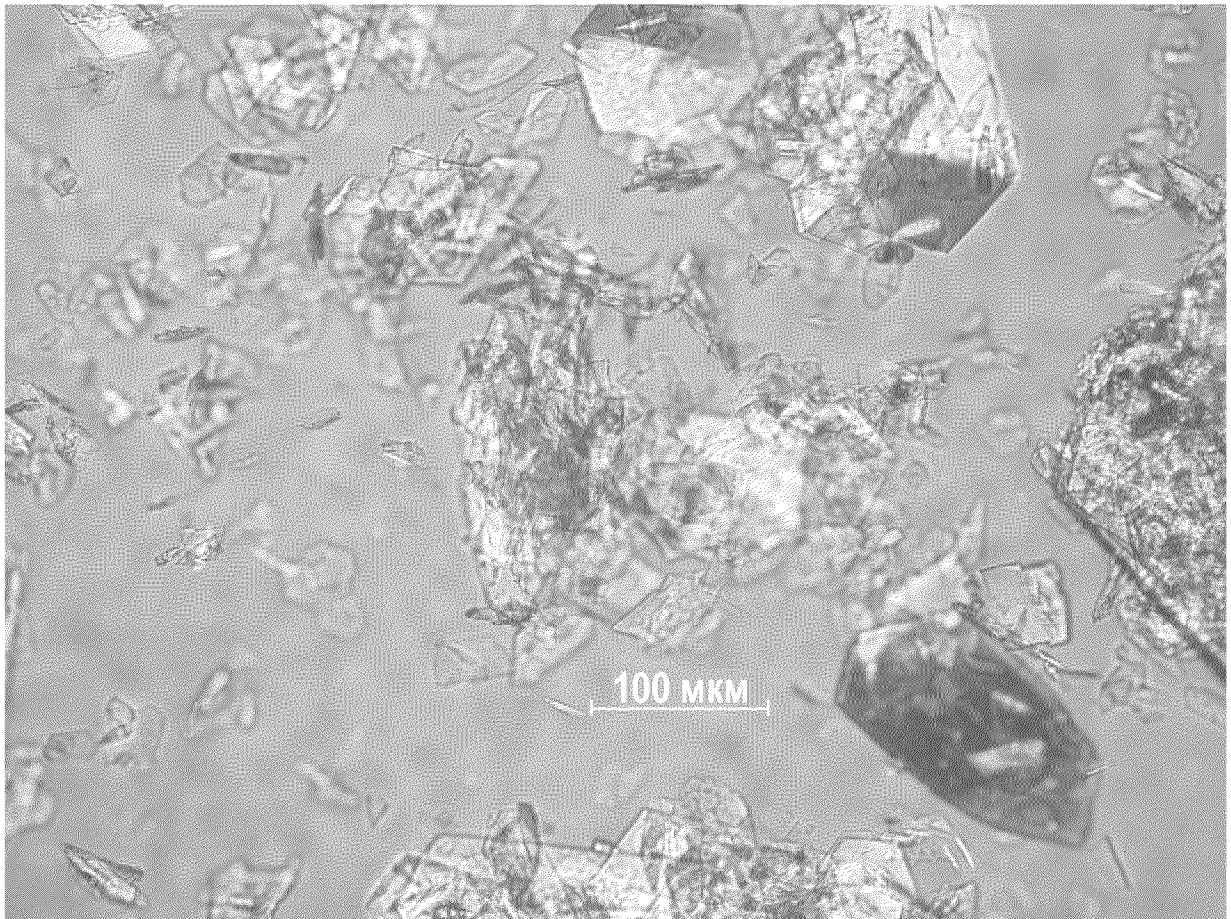
ФИГ.10

Микрофотоснимок пластинчатой морфологии (см. пример 4),
полученный методом оптической поляризационной микроскопии



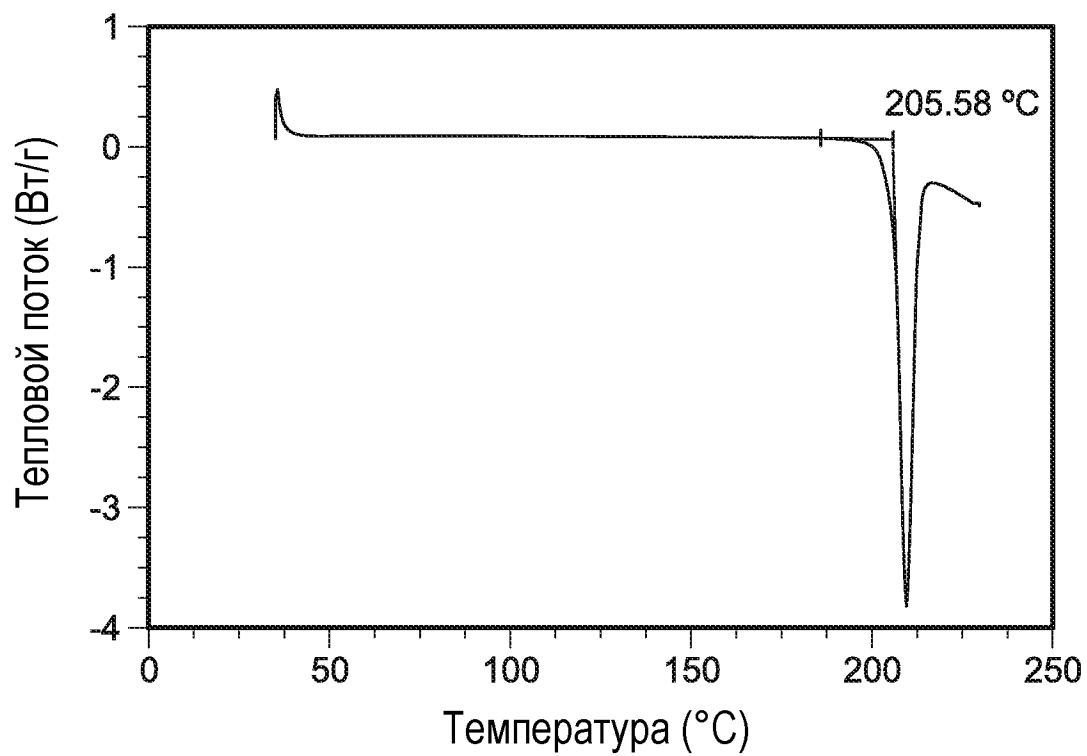
ФИГ.11

Микрофотоснимок пластинчатой морфологии (см. пример 4), полученный методом оптической поляризационной микроскопии



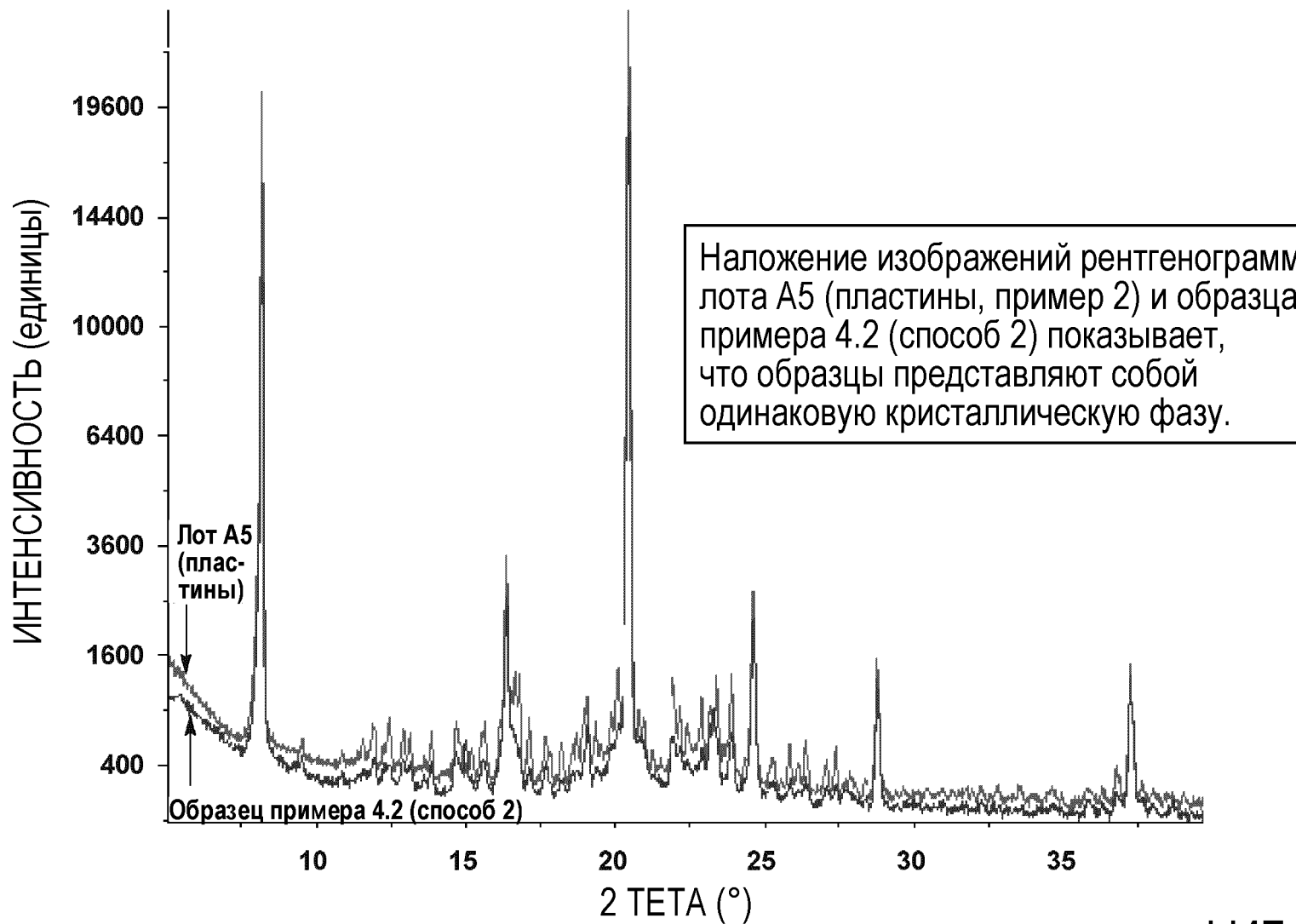
ФИГ.12А

Дифференциальная сканирующая калориметрия образца
примера 4.1 (способ 1) (пластины)



ФИГ.12В

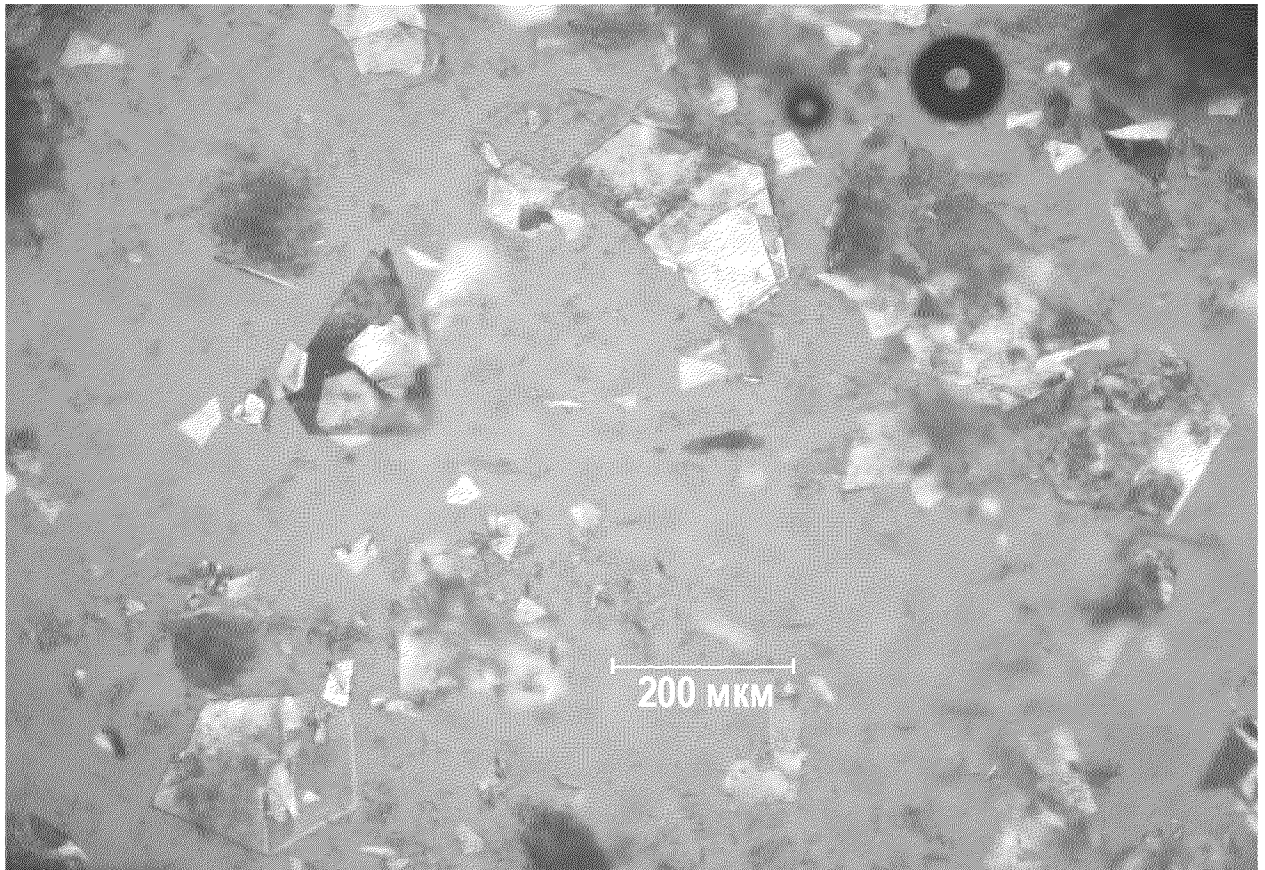
Совмещенное изображение PXRD рентгенограмм образца лота А5 и образца примера 4.2 (способ 2)



15/24

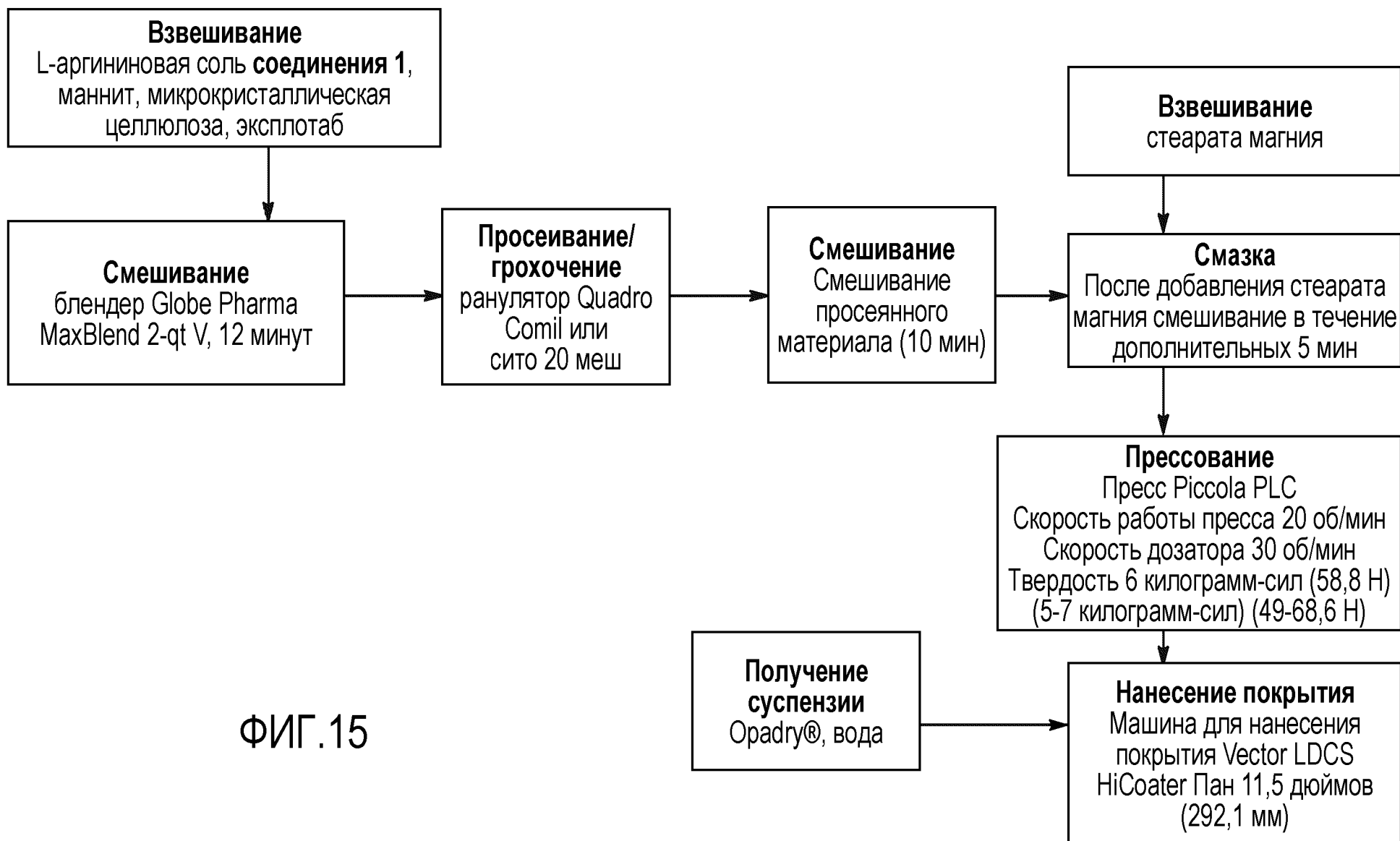
ФИГ.13

Микрофотоснимок (PLM) образца пластин примера 4.2 (способ 2)



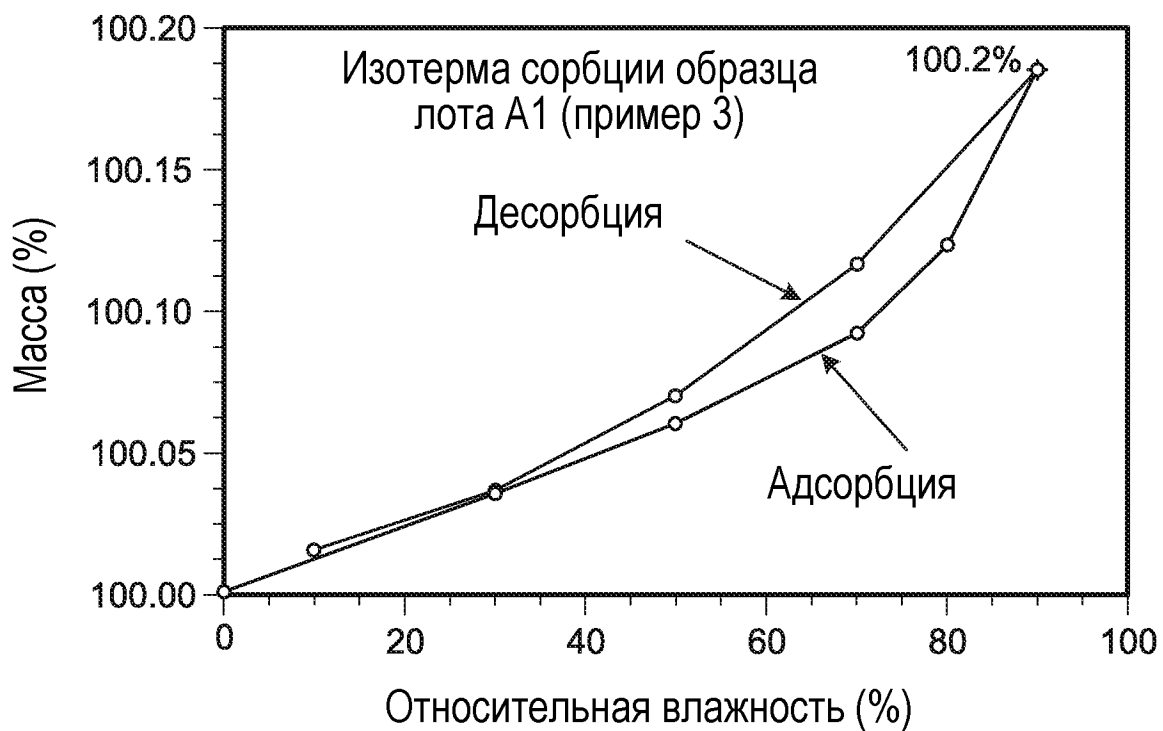
ФИГ.14

Блок-схема получения ядер таблеток L-аргинировой соли соединения 1



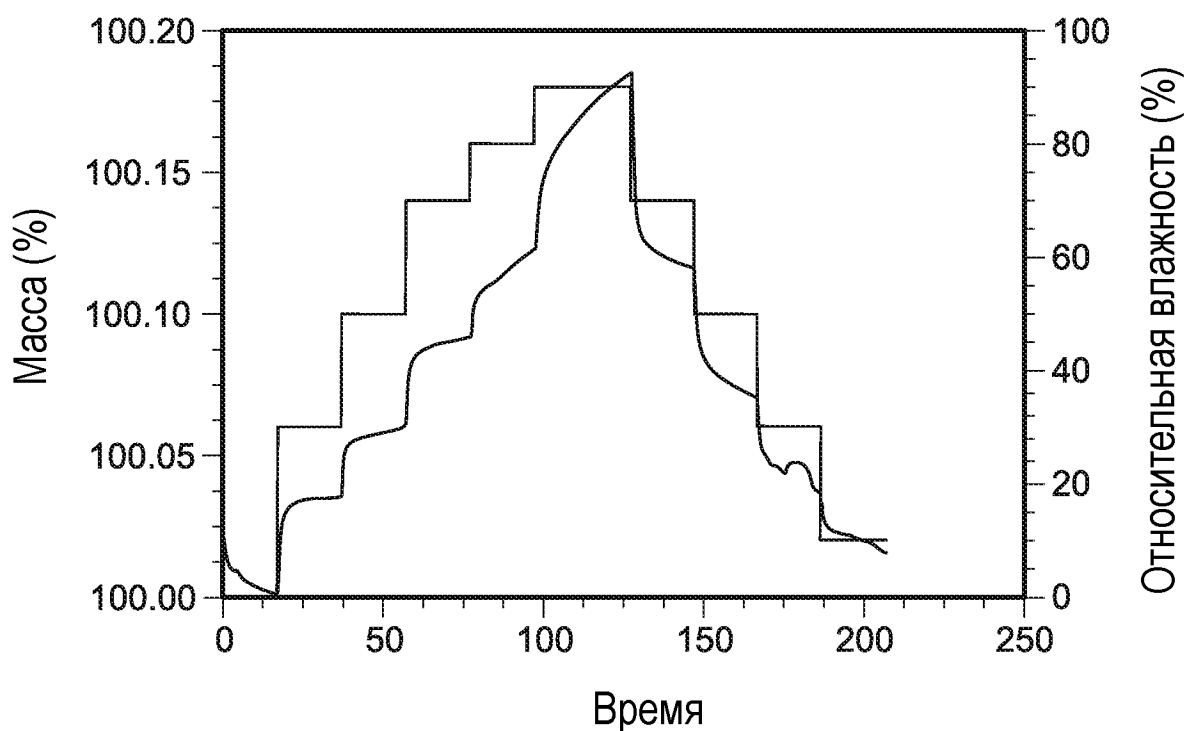
ФИГ.15

Кривая динамической сорбции влаги (ДСВ) образца лота А2 (пластины)



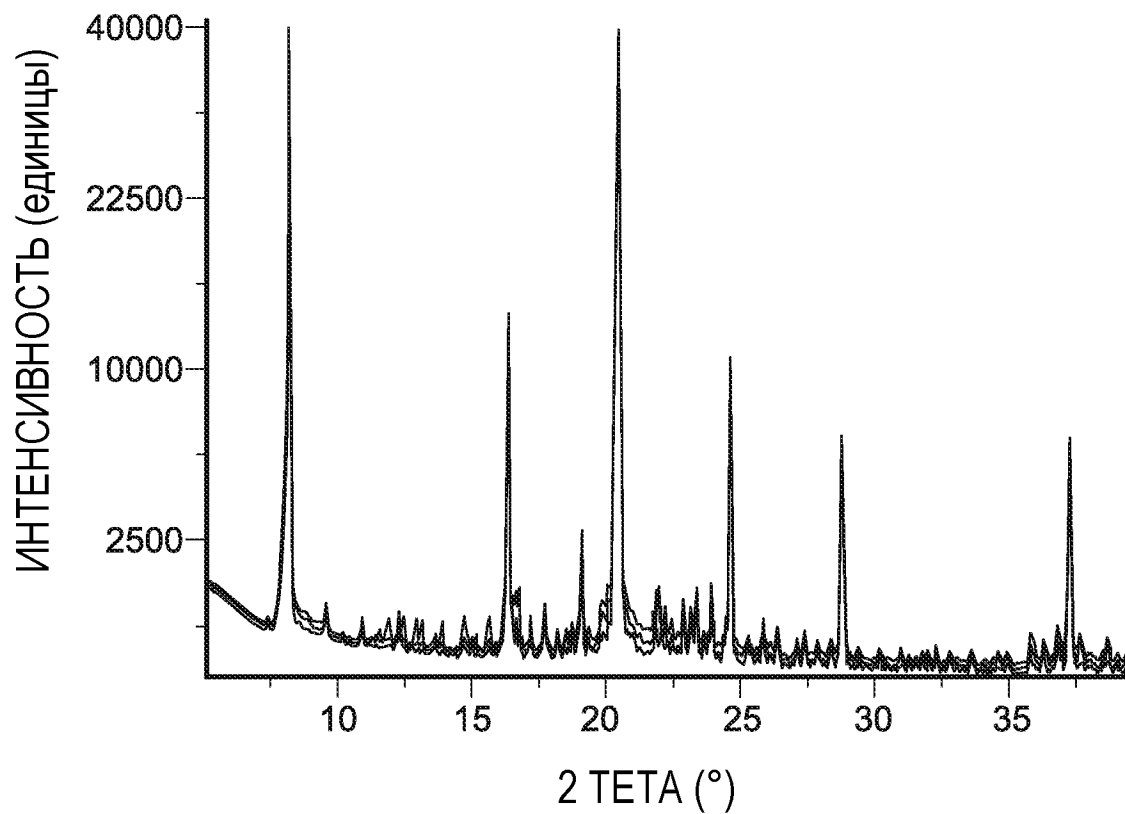
ФИГ.16

Цикл адсорбция/десорбция для образца лота А2 (пластины)



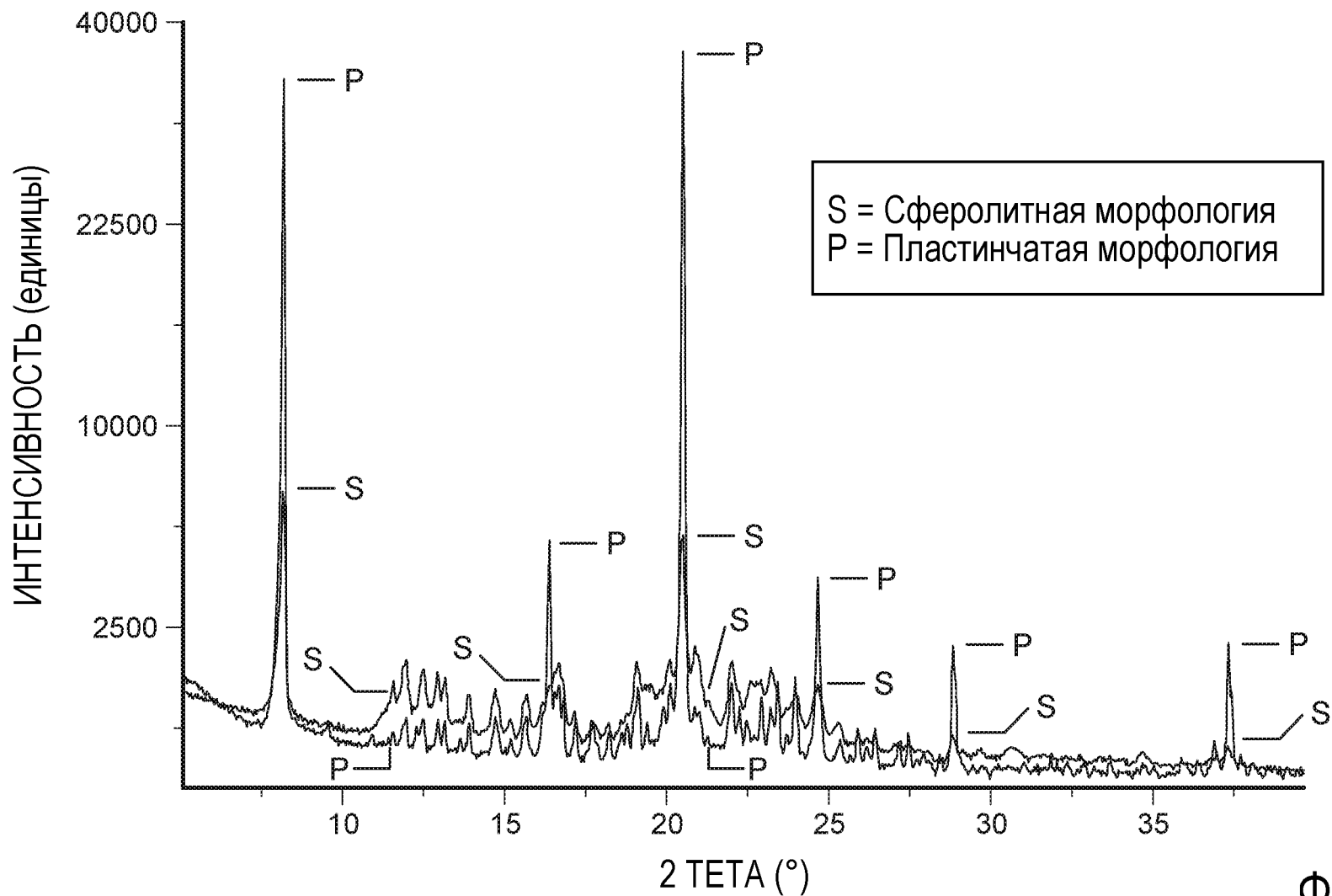
ФИГ.17

Совмещенное изображение PXRD рентгенограмм образцов пяти лотов
L-аргининовой соли соединения 1 (пластины)



ФИГ.18

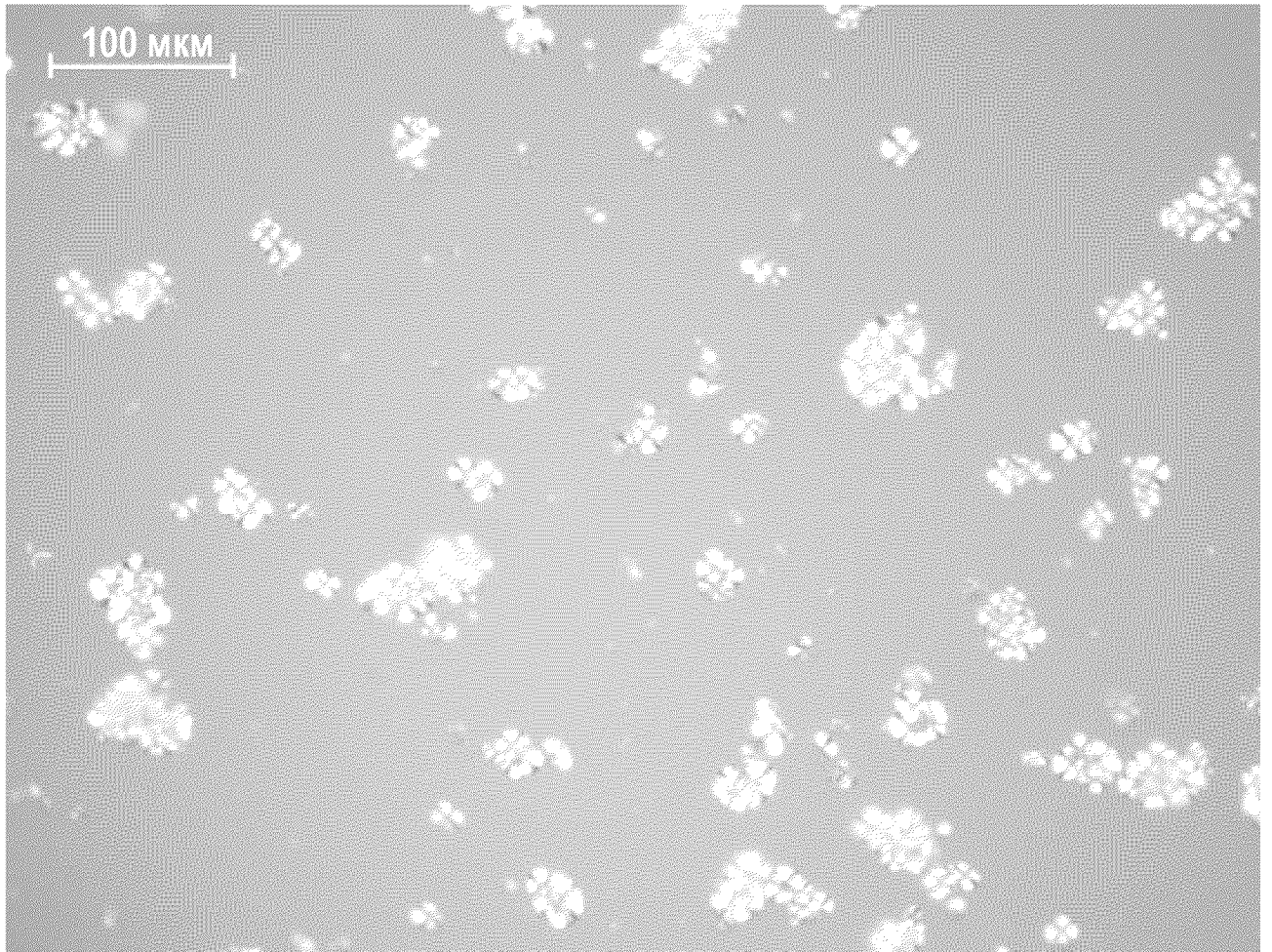
PXRD рентгенограмма образца L-аргининовой соли соединения 1, показывающая различие в интенсивностях пиков образцов лота Н2 (сферолиты) и лота А2 (пластины)



ФИГ.19

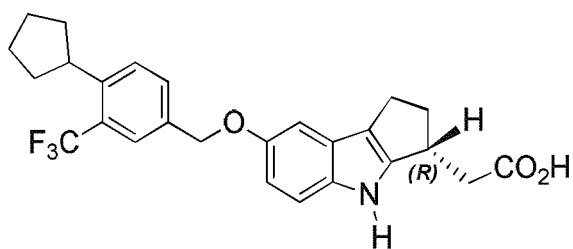
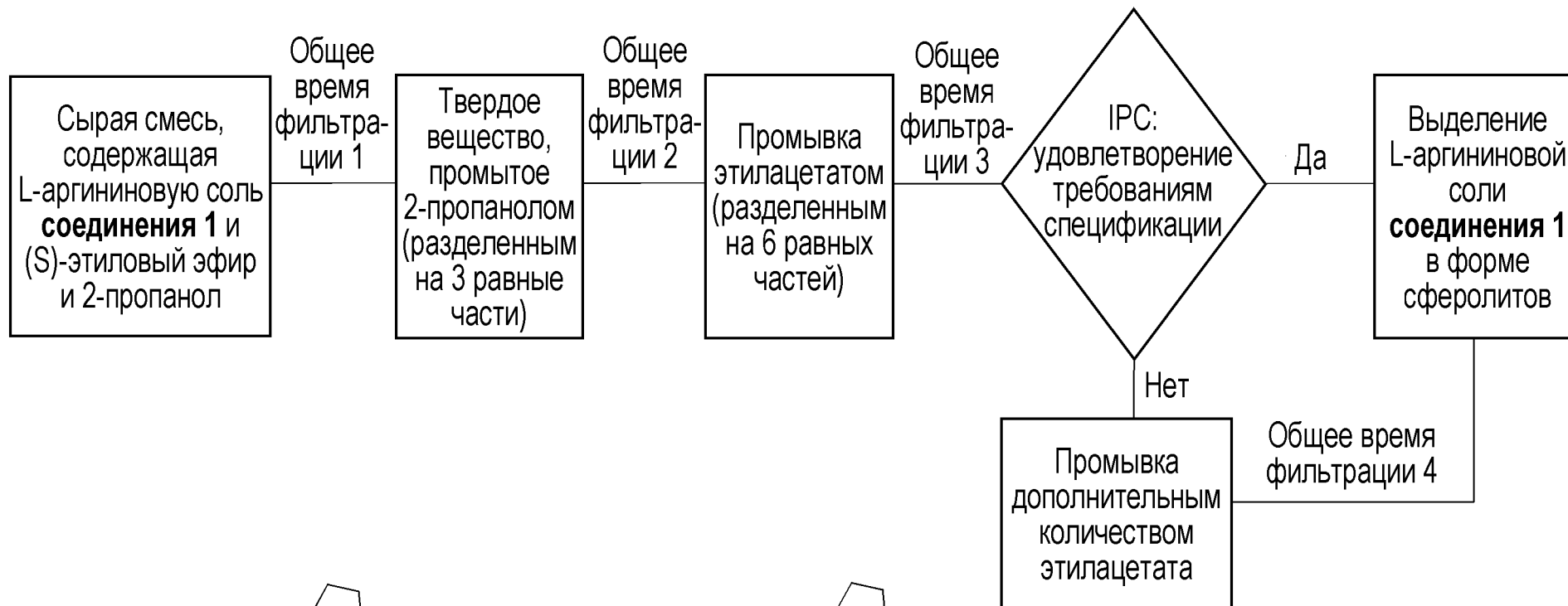
20/24

Микрофотоснимок кристаллического образца примера 7 (способ 1 стадия В) (WO2011/094008), полученный методом оптической поляризационной микроскопии

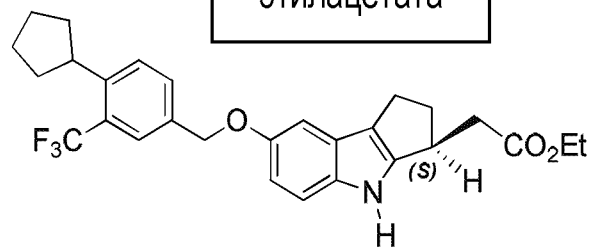


ФИГ.20

Блок-схема очистки (см. пример 8)



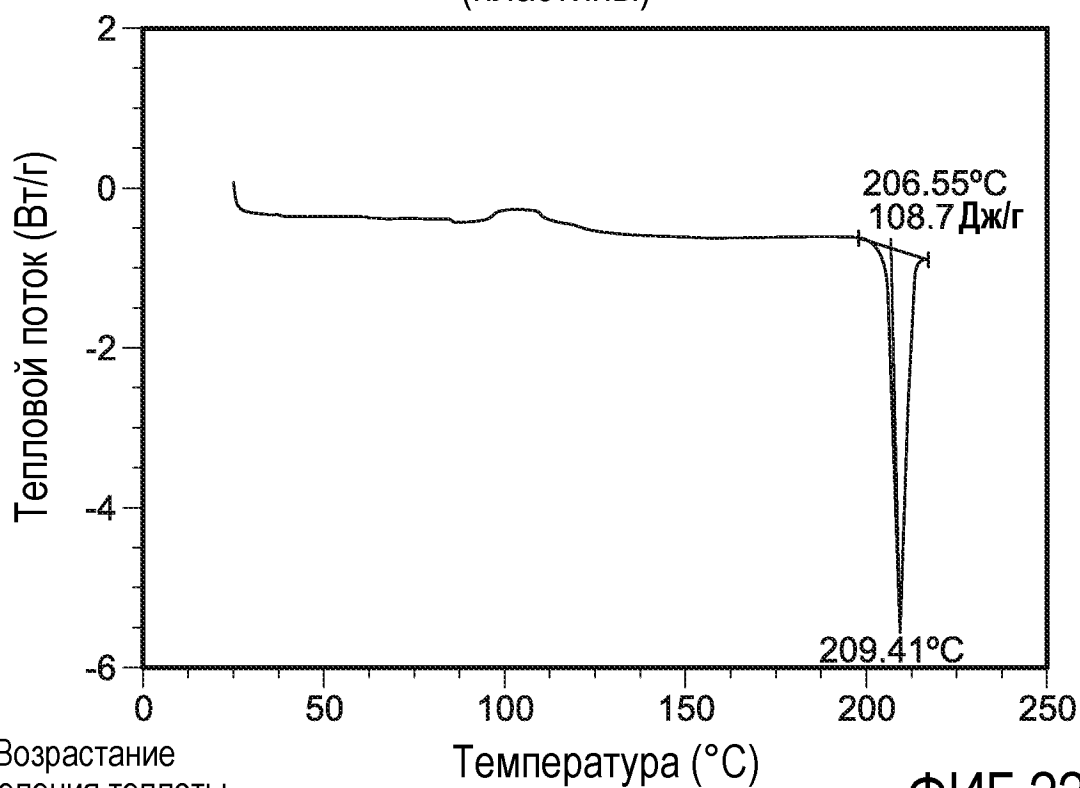
Соединение 1



(S)-этиловый эфир

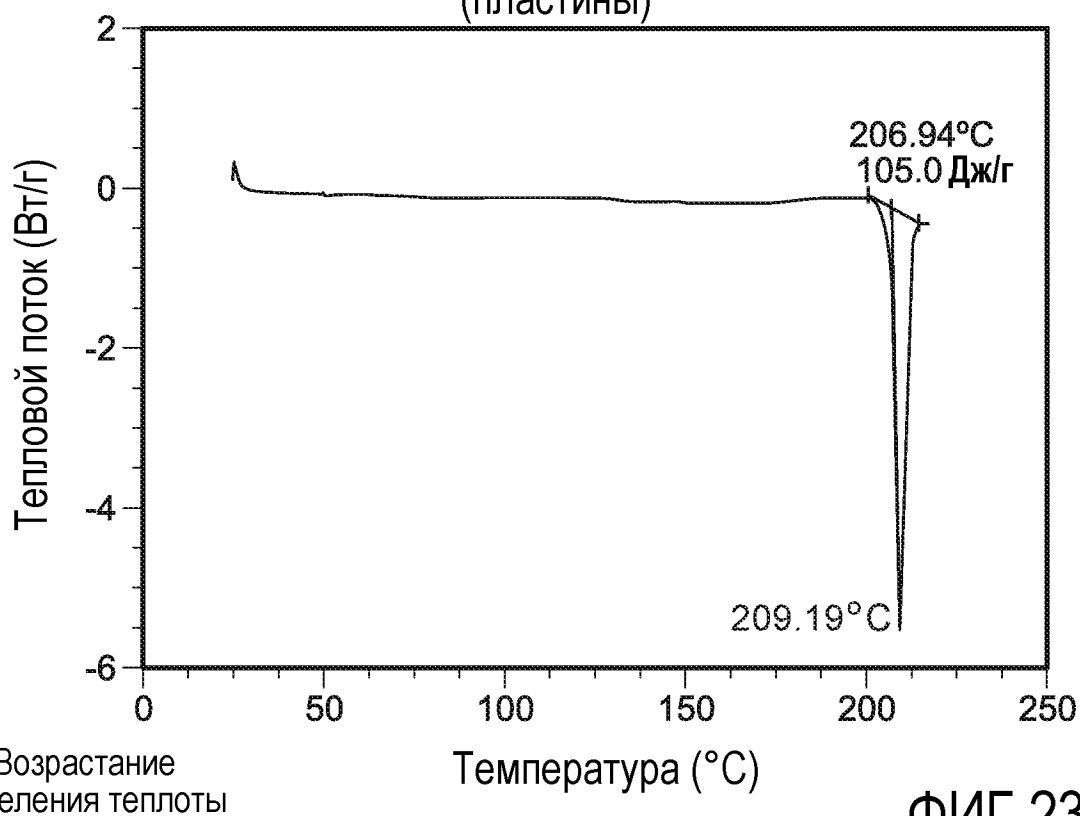
ФИГ.21

Дифференциальная сканирующая калориметрия образца лота А6
(пластины)



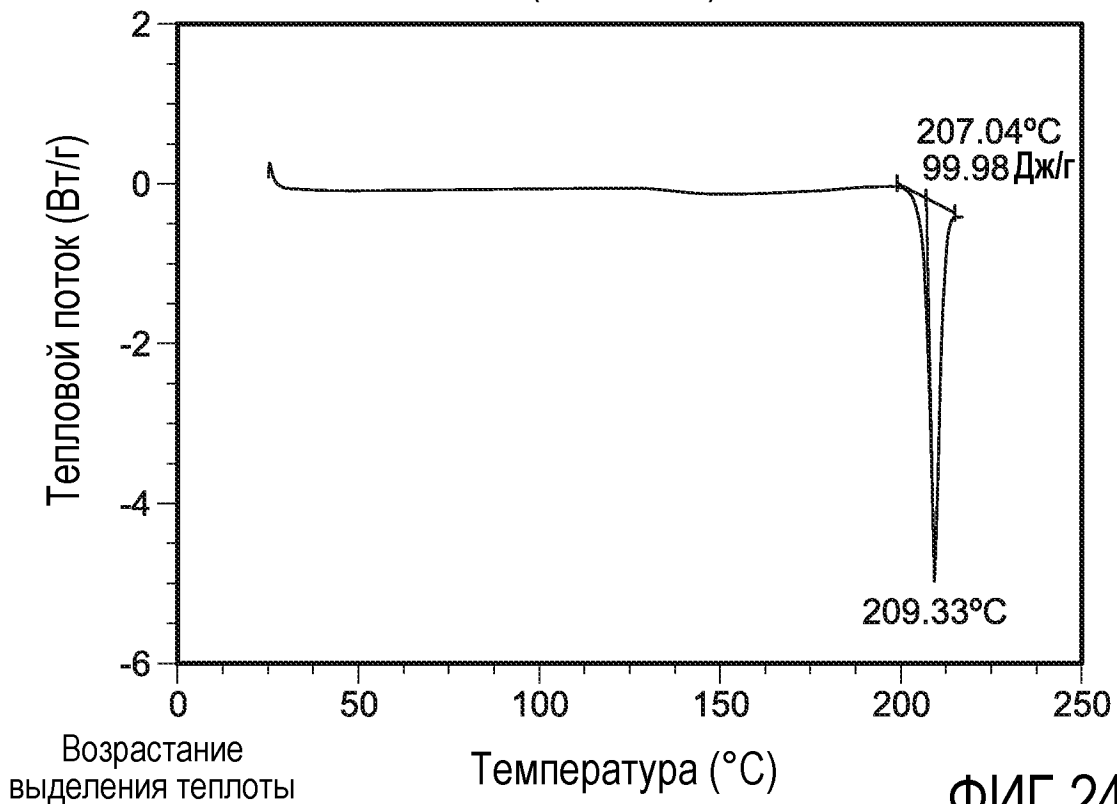
ФИГ.22

Дифференциальная сканирующая калориметрия образца лота А7
(пластины)

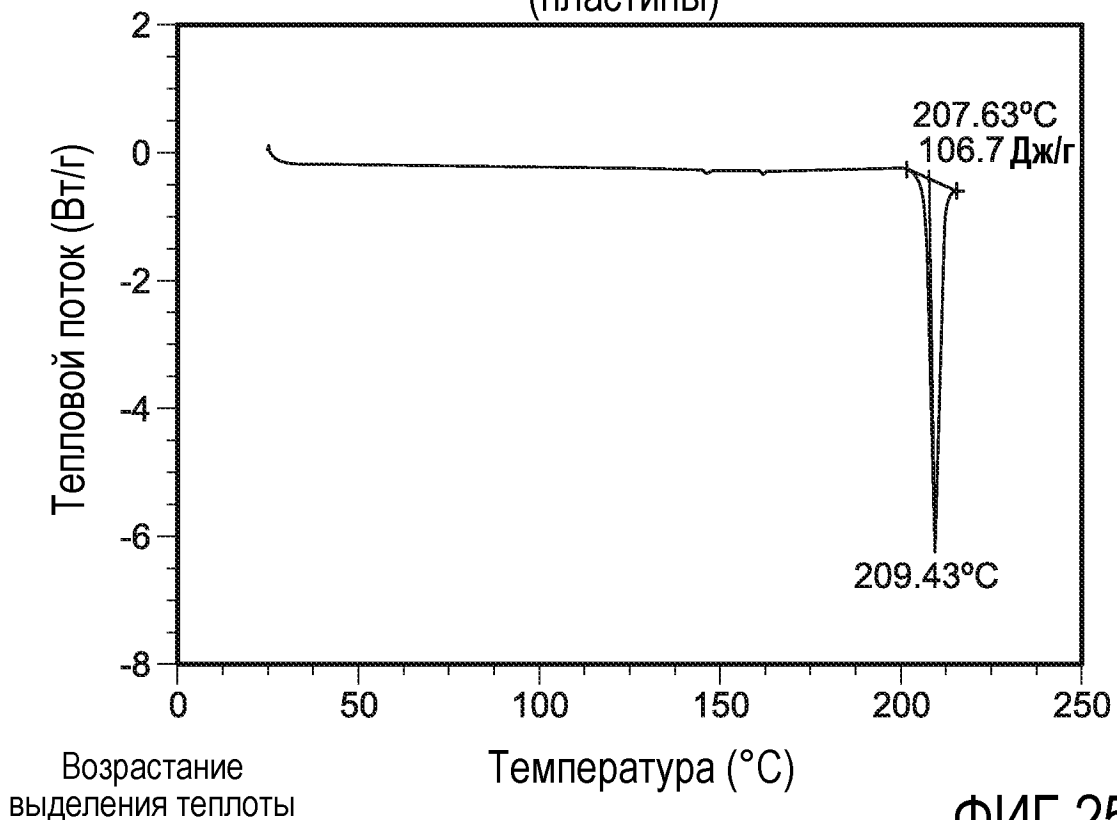


ФИГ.23

Дифференциальная сканирующая калориметрия образца лота А8
(пластины)



Дифференциальная сканирующая калориметрия образца лота А9
(пластины)



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

| | | |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference 232WO1 | FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. | |
| International application No. PCT/US2016/038506 | International filing date (<i>day/month/year</i>) 21 June 2016 (21-06-2016) | (Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 22 June 2015 (22-06-2015) |
| Applicant ARENA PHARMACEUTICALS, INC. | | |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

CRYSTALLINE L-ARGININE SALT OF
(R)-2-(7-(4-CYCLOPENTYL-3-(TRIFLUOROMETHYL)BENZYLOXY)-1,2,3,4-TETRAHYDROCYCLO-PENTA[B]INDOL-3-YL)ACETIC ACID(COMPOUND1) FOR USE IN SIPI RECEPTOR-ASSOCIATED DISORDERS

5. With regard to the **abstract**,

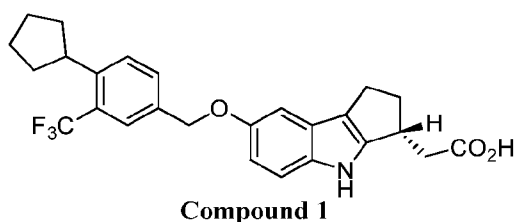
- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to, *inter alia*, a novel crystalline free-plate habit or morphology, processes for preparing the crystalline free-plate habit, and uses of the crystalline free-plate habit of the L-arginine salt of (*R*)-2-(7-(4-cyclopentyl-3-(trifluoromethyl)benzyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrocyclo-penta[b]indol-3-yl)acetic acid (**Compound 1**) in the treatment of SIP₁ receptor-associated disorders, for example, diseases and disorders mediated by lymphocytes, transplant rejection, autoimmune diseases and disorders, inflammatory diseases and disorders (e.g., acute and chronic inflammatory conditions), cancer, and conditions **characterized by** an underlying defect in the vascular integrity or that are associated with angiogenesis such as may be pathologic (e.g., as may occur in inflammation, tumor development, and atherosclerosis).



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/038506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D209/94 A61K31/403 A61P37/00 A61P29/00 A61P35/00
 A61P9/00 A61P1/00 A61P7/00 A61P3/00 A61P5/00
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | WO 2011/094008 A1 (ARENA PHARM INC [US]; MONTALBAN ANTONIO GARRIDO [US]; BUZARD DANIEL JO) 4 August 2011 (2011-08-04) cited in the application figures 5-8 examples 7-8 examples 10-13 claims 1-59 page 1, lines 7-15 page 9, line 15 - page 10, line 17 ----- -/-- | 1-75 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

| | |
|--|--|
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family |
|--|--|

| | |
|---|--|
| Date of the actual completion of the international search 29 July 2016 | Date of mailing of the international search report 05/08/2016 |
|---|--|

| | |
|--|--|
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Marzi, Elena |
|--|--|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/038506

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | <p>WO 2010/011316 A1 (ARENA PHARM INC [US]; JONES ROBERT M [US]; BUZARD DANIEL J [US]; HAN S) 28 January 2010 (2010-01-28) cited in the application page 1, lines 6-14 claims 1-53 figures 23-26 pages 89-90; example 1.33</p> <p style="text-align: center;">-----</p> | 1-75 |
| A | <p>NORBERT RASENACK ET AL: "Crystal habit and tableting behavior", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 244, no. 1-2, 1 September 2002 (2002-09-01), pages 45-57, XP055291502, NL ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/S0378-5173(02)00296-X abstract page 46, column 1, lines 6-11 page 55, column 1, line 3 - column 2, line 8 page 56; table 5 Page 56, "Conclusions"</p> <p style="text-align: center;">-----</p> | 1-75 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/038506

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date | |
|--|------------------|-------------------------|-------------------|------------|
| WO 2011094008 | A1 | 04-08-2011 | CA 2786994 A1 | 04-08-2011 |
| | | | CN 103221391 A | 24-07-2013 |
| | | | EP 2528894 A1 | 05-12-2012 |
| | | | JP 5856980 B2 | 10-02-2016 |
| | | | JP 2013518106 A | 20-05-2013 |
| | | | JP 2015154782 A | 27-08-2015 |
| | | | SG 182610 A1 | 30-08-2012 |
| | | | SG 10201500639T A | 30-03-2015 |
| | | | US 2012295947 A1 | 22-11-2012 |
| | | | US 2014357690 A1 | 04-12-2014 |
| | | | US 2016016904 A1 | 21-01-2016 |
| | | | WO 2011094008 A1 | 04-08-2011 |
| | | | ----- | |
| WO 2010011316 | A1 | 28-01-2010 | AU 2009274569 A1 | 28-01-2010 |
| | | | CA 2730500 A1 | 28-01-2010 |
| | | | CN 102164891 A | 24-08-2011 |
| | | | CN 104311472 A | 28-01-2015 |
| | | | EA 201170251 A1 | 30-08-2011 |
| | | | EP 2326621 A1 | 01-06-2011 |
| | | | IL 210577 A | 30-04-2015 |
| | | | JP 5449351 B2 | 19-03-2014 |
| | | | JP 2011529049 A | 01-12-2011 |
| | | | JP 2014144948 A | 14-08-2014 |
| | | | JP 2016029067 A | 03-03-2016 |
| | | | KR 20110034675 A | 05-04-2011 |
| | | | NZ 590474 A | 26-10-2012 |
| | | | US 2011130409 A1 | 02-06-2011 |
| | | | US 2014038987 A1 | 06-02-2014 |
| | | | US 2015335618 A1 | 26-11-2015 |
| | | | WO 2010011316 A1 | 28-01-2010 |
| | | | ZA 201100571 B | 27-06-2012 |
| ----- | | | | |