

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390611 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.31

(22) Дата подачи заявки
2019.02.01

(51) Int. Cl. C07H 1/06 (2006.01)
C07H 15/207 (2006.01)
A61K 31/7028 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) ФОРМЫ СОКРИСТАЛЛОВ АНАЛОГА НОВОБИОЦИНА И ПРОЛИНА

(31) 62/627,570

(32) 2018.02.07

(33) US

(62) 202091885; 2019.02.01

(71) Заявитель:
РЕАТА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Цзянь Синь, Уоллинг Джон Аллен,
Бевилл Мелани Дж., Сидеек
Кристофер С., Смит Джаред П. (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Раскрыты формы сокристаллов N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и L-пролина или D-пролина, их фармацевтические композиции, способы производства и способы применения для лечения нейродегенеративных расстройств, таких как диабетическая периферическая невропатия.

A1

202390611

202390611

A1

ФОРМЫ СОКРИСТАЛЛОВ АНАЛОГА НОВОБИОЦИНА И ПРОЛИНА

ТРЕБОВАНИЕ ПРИОРИТЕТА

[0001] Данная заявка на патент испрашивает приоритет по отношению к заявке США с серийным номером 62/627,570, поданной 7 февраля 2018 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

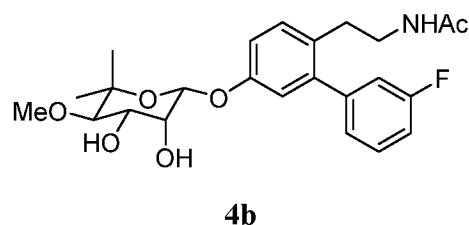
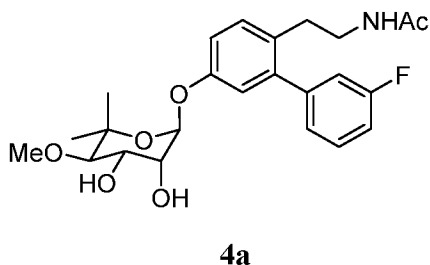
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Приблизительно 26 миллионов американцев страдают диабетом типа 1 или типа 2. Несмотря на использование инсулина и пероральных антидиабетических препаратов для поддержания эугликемии, приблизительно у 60-70% таких людей развивается диабетическая периферическая нейропатия (ДПН, diabetic peripheral neuropathy (DPN)). См. Veves, A.; Backonja, M.; Malik, R. A., *Pain Med.* 9 (2008) 660-674. Сообщается, что ряд небольших молекул на основе новобиоцинового каркаса ингибирует белок теплового шока 90 (Hsp90) и, как сообщается, обладают значительными нейропротекторными свойствами и могут быть использованы для обращения симптомов DPN на животных моделях. См. B. R. Kusuma *et al.*, *J. Med. Chem.* 55 (2012) 5797-5812; U.S. Patent No. 9,422,320.

[0003] Одним аналогом новобиоцина («novologue») данного типа является N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамид (**4**), который, как сообщается, проявляет высокую нейропротекторную активность. Kusuma (2012). Кроме того, сообщалось, что Novologue **4** оказывает эффекты, которые зависят от наличия другого белка теплового шока, Hsp70, в то время как другие эффекты не зависят от Hsp70. Точная роль Hsp70 в механизме действия novologue **4** и родственных соединений полностью не изучена. J. Ma *et al.*, *ACS Chem. Neurosci.* 6(9) (2015) 1637-1648.

[0004] Сообщается, что синтез соединения novologue **4** следует процедуре, которая приводит к получению аморфного твердого вещества, и его физико-химические характеристики не позволяют точно определить стереохимию во 2-ом положении (Kusuma

(2012); патент США № 9422320), тем самым, в принципе, допуская существование двух возможных аномеров **4a** и **4b**, как показано ниже:



[0005] Опубликованный синтез соединения **4** (также известного как KU-596), хотя и указывающий на определенный с помощью ВЭЖХ уровень чистоты 95,6%, не указывает на аномерную чистоту аморфного твердого вещества, о чем свидетельствует тот факт, что только для положения 2 noviose отсутствует точное определение стереохимии. (Kusuma (2012)).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Настоящее изобретение основывается на неожиданном открытии, что сокристаллические формы novologue **4a** и L-пролина или D-пролина реализуются с высокими выходам, чистотой и аномерной чистотой. Кроме того, формы по настоящему изобретению демонстрируют значительные улучшения биодоступности по сравнению с известной аморфной формой **4**.

[0007] Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой сокристалл N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и L-пролина (1:2). Сокристалл характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей следующие пики: 14,76, 16,86, 19,00 и 21,05 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-Kα излучения на длине волны 1,54178 Å. Данный сокристалл упоминается в данном документе как «форма В».

[0008] Другой вариант осуществления представляет собой сокристалл N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и L-пролина (1:2). Сокристалл характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей следующие пики: 9,20, 16,19, 18,45 и 24,51 °2θ ± 0,2 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-Kα

излучения при длине волны 1,54178 Å. Данный сокристалл упоминается в данном документе как «форма D».

[0009] Кроме того, одним из вариантов осуществления является сокристалл N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и L-пролина, который присутствует в виде сольвата ацетона (1:1:1). Данный сокристалл характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей следующие пики: 14,64, 17,53, 18,91 и 21,33 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-Kα излучения на длине волны 1,54178 Å. Данный сокристалл упоминается здесь как «форма C».

[0010] В дополнительном варианте осуществления настоящее раскрытие относится к сокристаллу N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и L-пролина в виде сольвата метилэтилкетона и пиперазина в молярном соотношении около 1:1,2:0,6:0,1, соответственно. Сокристалл характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей следующие пики: 10,42, 14,62, 19,28 и 21,14 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-Kα излучения на длине волны 1,54178 Å. Данный сокристалл упоминается в данном документе как «форма G».

[0011] В описании также обеспечен сокристалл N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и D-пролина (1:1), который характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей следующие пики: 11,77, 14,52, 19,54 и 21,23 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-Kα₁ излучения на длине волны 1,5405929 Å.

[0012] В описании дополнительно обеспечен сокристалл N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и L-пролина (1:1), который характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей следующие пики: 8,52, 16,33, 19,50 и 21,22 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-Kα₁ излучения на длине волны 1,5405929 Å.

[0013] В соответствии с другим вариантом осуществления, раскрытие относится к фармацевтической композиции, которая включает любую из описанных в данном документе сокристаллических форм. Композиция дополнительно включает фармацевтически приемлемый твердый носитель. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит одну или несколько дополнительных сокристаллических форм.

[0014] Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ ингибирования белка 90 теплового шока (Hsp90) у субъекта. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества сокристалла, описанного в данном документе.

[0015] Раскрытие также воплощено в способе лечения или предотвращения нейродегенеративного расстройства у субъекта, страдающего от него. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества сокристалла, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное нарушение представляет собой диабетическую периферическую нейропатию (ДПН).

[0016] В качестве альтернативы, согласно другим вариантам осуществления, в описании обеспечен способ предотвращения или снижения вероятности развития диабетической периферической нейропатии у субъекта, который страдает диабетом типа 1 или типа 2. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества сокристалла, описанного в данном документе.

[0017] В соответствии с другим вариантом осуществления, раскрытие обеспечивает способ получения сокристалла формы В. Способ включает стадию нагревания до первой температуры комбинации $N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4\text{-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси})-3'\text{-фтор-[1,1'\text{-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида}$ (**4a**) и L-пролина в молярном соотношении от около 1:1 до около 1:2 в C₁₋₆-алкиловом спирте с получением раствора. Раствор затем охлаждают до второй температуры не выше, чем около 30 °C, чтобы тем самым получить суспензию сокристалла, и суспензию затем перемешивают при второй температуре в течение около 72 часов или менее.

[0018] Другой вариант осуществления представляет собой способ получения сокристалла формы D. Процесс включает нагревание до первой температуры комбинации $N-(2-(5-$

(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**) и L-пролина в молярном соотношении около 1:1 в этаноле или ацетонитриле и затем охлаждение раствора до второй температуры не выше, чем около 30 °С, чтобы тем самым получить суспензию сокристалла. Затем суспензию перемешивают при второй температуре в течение около 72 часов или менее.

[0019] Раскрытие изобретения воплощено в еще одном способе получения сокристалла формы C. Способ включает (а) необязательно кипячение эквимольных количеств N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**) и L-пролина в EtOH с получением раствора и охлаждение раствора до температуры не выше, чем около 30 °С, чтобы тем самым получить твердый продукт. Продукт стадии (а) или другую комбинацию N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**) и L-пролина в молярном соотношении около 1:1 затем перемешивают в ацетоне при температуре не выше около 30 °С в течение около 72 часов или менее с получением сокристалла.

[0020] В соответствии с другим вариантом осуществления, раскрытие обеспечивает способ получения сокристалла формы G. Способ включает объединение N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**), L-пролина и пиразина в молярных отношениях около 1:1:20, соответственно, в смешанном растворителе из метилэтилкетона (МЕК) и MeOH, с получением раствора и затем перемешивание раствора с получением сокристалла.

[0021] Изобретение дополнительно обеспечивает способ изготовления сокристалла **4a**/D-пролина, как описано в настоящем документе, включающий нагрев до первой температуры комбинации N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**) и D-пролина в молярном соотношении около 1:1 в C₁₋₆-алкиловом спирте с получением раствора; и охлаждение раствора до второй температуры не выше около 30 °С с получением суспензии сокристалла.

[0022] В дополнительном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ увеличения концентрации N-(2-(5-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-

диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**) относительно N-(2-(5-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4b**) в композиции, содержащей **4a** и **4b**. Способ включает приведение композиции в контакт с пролином в растворителе и подвергание композиции, пролина и растворителя условиям кристаллизации, в результате чего получают сокристалл **4a** и пролина. Основная часть сокристалла имеет концентрацию соединения **4a**, которая выше, чем в композиции, содержащей **4a** и **4b**.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0023] Фигура 1 представляет собой диаграмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы В.

[0024] Фигура 2 представляет собой кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) формы В.

[0025] Фигура 3 представляет собой кривую термогравиметрического анализа (TGA) формы В.

[0026] Фигура 4 представляет собой кривую динамической сорбции паров (DVS) формы В.

[0027] Фигура 5 представляет собой инфракрасный (ИК) спектр формы В.

[0028] Фигура 6 представляет собой спектр комбинационного рассеяния формы В.

[0029] Фигура 7 представляет собой чертеж эллипсоидов атомных смещений формы В, определенных с помощью рентгеновской кристаллографии монокристалла.

[0030] Фигура 8 представляет собой рассчитанную XRPD-диаграмму формы В, основанную на определении структуры монокристалла.

[0031] На фигуре 9 показано сравнение рассчитанной XRPD-диаграммы формы В (нижняя кривая) с экспериментальной XRPD-диаграммой формы В (верхняя кривая).

[0032] Фигура 10 представляет собой диаграмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы С.

[0033] Фигура 11 представляет собой кривую термогравиметрического анализа (TGA) формы С.

[0034] Фигура 12 представляет собой чертеж эллипсоидов атомных смещений формы С, определенных с помощью рентгеновской кристаллографии монокристалла.

[0035] Фигура 13 представляет собой рассчитанную XRPD-диаграмму формы С, основанную на определении структуры монокристалла.

[0036] Фигура 14 представляет собой диаграмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы D.

[0037] На фигуре 15 показаны кривые DSC (нижняя кривая) и TGA (верхняя кривая) формы D.

[0038] Фигура 16 представляет собой кривую динамической сорбции паров воды (DVS) формы D.

[0039] Фигура 17 представляет собой диаграмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы G.

[0040] Фигура 18 представляет собой диаграмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) сокристалла **4a**/D-пролина.

[0041] На фигуре 19 показаны кривые DSC (нижняя кривая) и TGA (верхняя кривая) сокристалла **4a**/D-пролина.

[0042] Фигура 20 представляет собой кривую динамической сорбции паров воды (DVS) сокристалла **4a**/D-пролина.

[0043] На фигуре 21 приведены средние концентрации **4a** в плазме у мышей после введения однократной пероральной дозы материала A(●) и аморфного **4a** (○).

[0044] На фигуре 22 приведены средние концентрации **4a** в плазме у обезьян после введения однократной пероральной дозы материала A(●) и аморфного **4a** (○) перорально через зонд, и материала A (▼) и аморфного **4a** (△) в неплотно заполненных капсулах.

[0045] На фигуре 23 представлена рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) сокристаллического материала A **4a**/L-пролина.

[0046] На фигуре 24 показаны кривые DSC (нижняя кривая) и TGA (верхняя кривая) для сокристаллического материала А **4a**/L-пролина.

[0047] Фигура 25 представляет собой кривую динамической сорбции паров воды (DVS) сокристаллического материала А **4a**/L-пролина.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

[0048] Аббревиатуры, акронимы и термины, используемые в описании, имеют следующие значения.

ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
ОМ	Оптическая микроскопия
XRPD	Рентгеновская порошковая дифракция
CP	Очень быстрая преципитация
FE	Быстрое испарение
RC	Реакционная кристаллизация
SC	Медленное охлаждение
SE	Медленное испарение
amt	Количество
API	Активный фармацевтический ингредиент
B/E	Двулучепреломление и экстинкция
eq	Эквивалент
min.	Минуты
mol.	Молярный
Obs	Наблюдение
ppt	Преципитат или преципитация
ref.	Холодильник
RT	Комнатная температура
Soln/soln	Раствор
vac	Вакуум
ACN	Ацетонитрил
2-BuOH	2-бутанол
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
IPA или 2-PrOH	Изопропиловый спирт, 2-пропанол

IPE	Изопропиловый эфир
MEK	Метилэтилкетон
MeOH	Метанол
MTBE или TBME	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
THF	Тетрагидрофуран
TMP	2,3,5,6-тетраметил-пирозин
w/w	Масс./масс. Массовое процентное содержание 4a в сокристалле 4a /пролина рассчитывают, исключая содержание пролина, т.е. $w/w = (\text{масса } \mathbf{4a})/(\text{масса всех непролиновых разновидностей в сокристалле})$.

Вступление

[0049] Как суммировано выше, исследования новолога 4 выявили высокую эффективность соединения в отношении Hsp70-независимого ингибирования Hsp90 (Kusuma (2012) и Ma (2015)). Исследования выявили потенциальные недостатки синтеза соединения, включая его тенденцию к образованию смеси α -аномера **4a** и β -аномера **4b** и низкий общий выход. Кроме того, хотя описанный способ очистки колоночной хроматографией соединения **4** подходит для мелкомасштабных исследований, и даже тогда соединение имело чистоту около 95% (ВЭЖХ), данный способ непрактичен для получения больших и фармацевтически чистых количеств α -аномера **4a** для разработки лекарств.

[0050] Поэтому авторы настоящего изобретения использовали различные стратегии кристаллизации для выделения **4a**. Однако изобретатели не обнаружили условий, при которых **4a** можно было бы отделить от **4b** путем кристаллизации.

[0051] Авторы настоящего изобретения подвергли аморфный **4a** скринингу на сокристаллы, состоящему из 28 коформеров, и неожиданно обнаружили, что L-пролин и D-пролин селективно совместно кристаллизуются с α -аномером **4a**. Кроме того, изобретатели обнаружили, что L-пролин и D-пролин являются единственными протестированными коформерами, которые дали кристаллический материал, поддающийся окончательной характеристике (см. Пример 3).

Формы сокристаллов

[0052] Приведение соединения **4** в контакт с коформером L-пролином или D-пролином неожиданно приводит к селективной сокристаллизации **4a** с любым коформером (см. Примеры 2 и 10). Таким образом, при совместной кристаллизации достигаются количества **4**, которые являются высокообогащенными по **4a** по сравнению с **4b**, например, как определено с помощью ВЭЖХ. Таким образом, в варианте осуществления, селективная сокристаллизации **4a** с L-пролином уменьшает концентрацию β -аномера и облегчает удаление мелких примесей. Следовательно, образование сокристалла **4a**/L-пролина улучшает чистоту **4a** (ВЭЖХ) от около 90% до по меньшей мере 95%, 96%, 97% или 98%. Перекристаллизация сокристалла **4a**/L-пролина дополнительно улучшает чистоту **4a** до по меньшей мере 97%, 98% или 99%.

[0053] Аналогично, в других вариантах осуществления, сокристаллизация исходной композиции **4a** и **4b** с D-пролином, например, приблизительно эквимольных количеств **4a/4b** и D-пролина, приводит в результате к сокристаллу **4a**/D-пролина, в котором чистота (т.е. концентрация) **4a**, по отношению к концентрации **4a** в исходной композиции, улучшается по меньшей мере на 15%, 10%, 5% или 3%, как определено с помощью ВЭЖХ. Так, например, исходная композиция **4a/4b** содержит **4a** в концентрации около 93%, и после совместной кристаллизации с D-пролином полученный сокристалл содержит **4a** в концентрации около 98%. В некоторых вариантах осуществления сокристалл **4a**/D-пролина содержит **4a** с конечной чистотой, составляющей по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 97%, 98% или 99%.

[0054] В других вариантах осуществления определенное количество α -аномера **4a** очищают путем контактирования его с D-пролином, например, в эквимольных количествах, посредством чего получают сокристалл **4a**/D-пролина. Результирующая концентрация **4a** в основной массе сокристалла выше, например, по меньшей мере на 1%, 2%, 3%, 4% или 5% (ВЭЖХ), чем концентрация **4a** в исходном количестве **4a**. Каждый из данных вариантов предусматривает необязательную стадию одной или нескольких перекристаллизаций для еще большего повышения чистоты **4a** в данном сокристалле.

[0055] Сокристаллизация также давала множество сокристаллических форм, как кратко изложено выше. Различные формы идентифицируются и отличаются друг от друга одним

или несколькими аналитическими способами, включая рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), дифференциальную сканирующую калориметрию (differential scanning calorimetry (DSC)) и термогравиметрический анализ (thermogravimetric analysis (TGA)).

Форма В

[0056] Таким образом, один вариант осуществления, обозначенный как форма В, представляет собой сокристалл N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**) и L-пролина в молярном соотношении 1:2, соответственно. Рентгеновская порошковая дифрактограмма включает характеристические пики при 14,76, 16,86, 19,00, 21,05 и $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$ как определено на дифрактометре с использованием Cu-K α излучения на длине волны 1,54178 Å. В одном варианте осуществления рентгеновская порошковая дифрактограмма дополнительно содержит пики при 12,14, 17,51, 18,89 и 19,41 $^{\circ}2\theta \pm 0,2$ $^{\circ}2\theta$. В соответствии с еще одним вариантом осуществления форма В дополнительно характеризуется по существу полной рентгеновской порошковой дифрактограммой (см. Фигуру 1).

[0057] Кривая DSC формы В является характеристикой данного сокристалла в том, что он проявляет экзотерму при температуре около 211 °C. Согласно одному варианту осуществления форма В характеризуется полной термограммой DSC, как по существу показано на фигуре 2.

[0058] Изобретение дополнительно воплощено в способе изготовления формы В (см. Пример 4). Процесс включает нагревание комбинации N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**) и L-пролина в молярном соотношении от около 1:1 до около 1:2 в C₁₋₆-алкиловом спирте с получением раствора. В некоторых вариантах осуществления **4a** присутствует в виде чистого **4a**, в то время как в других вариантах **4a** присутствует в комбинации с β -аномером **4b**, такой как комбинация, полученная в результате опубликованного синтеза **4** (Kusuma 2012, см. выше). Например, **4a** присутствует в количестве 95%, 96%, 97%, 98% или 99% (масс./масс.). Комбинацию нагревают до первой температуры в диапазоне от около 50 °C до около 80 °C. Примеры C₁₋₆-алкиловых спиртов включают метанол, этанол, и *n*- и *i*-пропанол. В одном варианте осуществления спирт представляет собой этанол. В соответствии с вариантом

осуществления подходящей первой температурой является точка кипения спирта при стандартном давлении. Так, например, когда спирт представляет собой этанол, первая температура является температурой кипения, *т.е.* около 78 °С.

[0059] Способ дополнительно включает стадию охлаждения раствора **4a** и L-пролина до второй температуры, которая не выше, чем около 30 °С, чтобы тем самым получить суспензию сокристалла. Суспензию перемешивают при второй температуре в течение около 72 часов или менее. В одном из вариантов осуществления суспензию фильтруют, чтобы выделить форму В.

Форма D

[0060] Изобретение дополнительно воплощено в виде сокристалла **4a** и L-пролина, присутствующего в молярном соотношении 1:2, соответственно, и обозначается как форма D. Форма D характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей следующие пики: 9,20, 16,19, 18,45 и 24,51 °2θ ± 0,2 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-Kα излучения на длине волны 1,54178 Å. В другом варианте осуществления показаны дополнительные характеристические пики, возникающие при 11,83, 17,16, 20,15 и 25,34 °2θ ± 0,2 °2θ. Форма D дополнительно характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, как по существу показано на фигуре 14.

[0061] Кривая DSC формы D также является характеристикой данного сокристалла в том, что он проявляет эндотерму при температуре около 212,2 °С, с начальной температурой около 211,2 °С. В соответствии с вариантом осуществления, форма D характеризуется полной DSC-термограммой, как по существу показано на фигуре 15.

[0062] Вариант осуществления настоящего изобретения также относится к способу изготовления формы D. Способ включает стадию нагревания до первой температуры комбинации N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**) и L-пролина в молярном соотношении около 1:1 в EtOH или ацетонитриле. В некоторых вариантах осуществления **4a** присутствует в виде чистого **4a**, в то время как в других вариантах осуществления **4a** присутствует в комбинации с β-аномером **4b**, такой, как комбинация, полученная в результате опубликованного синтеза соединения **4** (Kusuma 2012, *см. выше*). Например, **4a** присутствует в количестве 95%, 96%, 97%, 98% или 99%

(масс./масс.). Первой температурой является температура, выбранная в диапазоне от около 70 °С до около 85 °С. Подходящая температура, например, достигается путем кипячения с обратным холодильником комбинации, то есть, при температуре кипения ацетонитрила при около 82 °С.

[0063] Способ дополнительно содержит стадии охлаждения раствора до второй температуры не выше, чем около 30 °С, чтобы тем самым получить суспензию сокристалла, и затем перемешивания суспензии при второй температуре в течение около 72 часов или менее. Согласно варианту осуществления суспензию фильтруют, например, для выделения формы D.

Форма С

[0064] Изобретение дополнительно воплощено в ацетоновом сольвате сокристалла **4a** и L-пролина, присутствующих в молярных соотношениях 1:1:1, соответственно, и обозначенном как форма С (см. Пример 6). Сокристалл характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей следующие пики: 14,64, 17,53, 18,91 и 21,33 °2θ ± 0,2 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-Kα излучения на длине волны 1,54178 Å. Более конкретно, в соответствии с другим вариантом осуществления рентгеновская порошковая дифрактограмма включает дополнительные пики при 12,10, 15,14, 18,26 и 19,56 °2θ ± 0,2 °2θ. Эти и дополнительные пики, которые являются характеристикой формы С, экспонируются в ее рентгеновской порошковой дифрактограмме, как по существу показано на фигуре 10.

[0065] Форма С дополнительно характеризуется ссылкой на ее TGA-термограмму, которая включает стадии потери массы, заканчивающиеся при около 150 °С и около 220 °С. Вариант осуществления обращается к TGA-термограмме формы С, как по существу показано на фигуре 11.

[0066] Форма С производится с помощью способа в соответствии с различными вариантами осуществления раскрытия. Таким образом, в одном варианте осуществления способ включает кипячение эквимольных количеств N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**) и L-пролина в EtOH с получением раствора и затем охлаждение раствора до температуры не выше около 30 °С, чтобы получить твердый продукт. Твердый

продукт затем перемешивают в ацетоне при температуре не выше, чем около 30 °С в течение около 72 часов или менее, чтобы, таким образом, получить форму С.

[0067] В качестве альтернативы, комбинацию **4a** и L-пролина в приблизительно 1:1 молярном соотношении перемешивают в ацетоне при температуре не выше, чем около 30 °С в течение около 72 часов или менее, чтобы, таким образом, получить форму С. В любом из данных вариантов осуществления **4a** присутствует в виде чистого **4a** или в виде комбинации с β-аномером **4b**, как, например, получено в опубликованном синтезе соединения **4**. В другом варианте осуществления форму С выделяют, например, фильтрованием.

Форма G

[0068] Раскрытие дополнительно относится к сокристаллу **4a** и L-пролина, который существует в виде сольвата метилэтилкетона и пиразина, и он обозначен как форма G (см. Пример 9). Как объяснено в примерах, XRPD-индицирование формы G соответствует молярному соотношению **4a**:L-пролин 1:1, но индицирование не делает различий между молекулами МЕК и пиразина сопоставимого размера, что затрудняет определение точных количеств растворителей с помощью данного аналитического способа. Однако, протонный ЯМР-анализ формы G установил, что молярные соотношения **4a**, L-пролина, МЕК и пиразина составляют приблизительно 1:1,2:0,6:0,1, соответственно. Форма G, таким образом, характеризуется XRPD-дифрактограммой, имеющей характеристические пики при 10,42, 14,62, 19,28 и 21,14 °2θ ± 0,2 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-Kα излучения на длине волны 1,54178 Å. Еще один вариант осуществления обеспечивает дополнительные пики при 11,85, 14,93, 17,40 и 19,28 °2θ ± 0,2 °2θ. Форма G также может быть охарактеризована ее полной дифрактограммой XRPD, как по существу показано на фигуре 17.

[0069] XRPD-анализ формы G дополнительно установил параметры элементарной ячейки, которые характеризуют сокристалл согласно другому варианту осуществления. Таким образом, параметрами являются: a = 10,975 Å, b = 10,310 Å, c = 15,704 Å, α = 90°, β = 108,56° и γ = 90°.

[0070] Раскрытие дополнительно относится к способу получения формы G. Способ включает объединение N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-

диметилтетра-гидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**), L-пролина и пиразина в молярных отношениях около 1:1:20, соответственно, в смешанном растворителе из метилэтилкетона (МЕК) и MeOH с получением раствора. В некоторых вариантах осуществления **4a** присутствует в виде чистого **4a**, в то время как в других вариантах осуществления **4a** присутствует в комбинации с β -аномером **4b**, такой как комбинация, полученная в результате опубликованного синтеза **4** (Kusuma 2012, см. выше). Например, **4a** присутствует в количестве 95%, 96%, 97%, 98% или 99% (масс./масс.). Обычно в смешанном растворителе МЕК находится в избытке над MeOH. Таким образом, иллюстративное соотношение МЕК к MeOH составляет около 9:1 (об./об.). Раствор затем перемешивают для получения формы G.

Материал А

[0071] Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой сокристалл соединения **4a** и L-пролина, присутствующих в молярном соотношении 1:1, соответственно, и обозначен как материал А. Материал А характеризуется порошковой дифрактограммой рентгеновского излучения, содержащей следующие пики: 8,52, 16,33, 19,50 и 21,22 °2 θ $\pm$ 0,20 °2 θ , как определено на дифрактометре с использованием излучения Cu-K $_{\alpha 1}$ на длине волны 1,5405929 Å. В другом варианте осуществления показаны дополнительные характеристические пики, возникающие при 9,19, 13,22, 14,75 и 17,57 °2 θ $\pm$ 0,2 °2 θ . Материал А дополнительно характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, как по существу показано на фигуре 23.

[0072] XRPD-анализ материала А дополнительно установил параметры элементарной ячейки, которые характеризуют сокристалл, согласно другому варианту осуществления. Таким образом, параметры равны $a = 10,126 \text{ Å}$, $b = 11,021 \text{ Å}$, $c = 30,259 \text{ Å}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ и $\gamma = 90^\circ$.

[0073] Кривая DSC материала А также является характеристикой данного сокристалла в том, что он проявляет эндотерму при температуре около 145 °C. В соответствии с одним из вариантов осуществления, материал А характеризуется полной DSC-термограммой, как по существу показано на фигуре 24.

[0074] Материал А дополнительно характеризуется ссылкой на его TGA-термограмму, которая включает стадии потери массы, завершающиеся при температурах около 160 °C и

около 230 °С. Вариант осуществления изображен на TGA-термограмме материала А, как по существу показано на фигуре 24.

Сокристалл 4a/D-пролина

[0075] Раскрытие также обеспечивает в другом варианте осуществления сокристалл **4a** и D-пролина, присутствующих в молярном соотношении 1:1 (см. Пример 11). Сокристалл характеризуется XRPD-дифрактограммой, имеющей характеристические пики при 11,77, 14,52, 19,54, 21,23 и $2\theta \pm 0,20^\circ 2\theta$, как определено на дифрактометре с использованием $\text{Cu-K}\alpha_1$ излучения на длине волны 1,5405929 Å. Дополнительные характеристические пики возникают при 8,45, 13,18, 16,95 и 19,12 $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$. Эти и даже дополнительные пики, характерные для сокристалла, проявляются на его порошковой рентгеновской дифрактограмме, как по существу показано на фигуре 18.

[0076] DSC-кривая кристалла **4a**/D-пролина также характерна для данного сокристалла в том, что для него проявляется эндотерма при температуре около 130 °С. В соответствии с вариантом осуществления, сокристалл характеризуется полной DSC-термограммой, как по существу показано на фигуре 19.

[0077] Сокристалл дополнительно характеризуется ссылкой на его TGA-термограмму, которая включает стадии потери массы, завершающиеся при температурах от около 150 до около 160 °С и около 230 °С, соответственно. Вариант осуществления обращается к TGA-термограмме сокристалла, как по существу показано на фигуре 19.

[0078] Раскрытие дополнительно обеспечивает способ получения кристалла **4a**/D-пролина. Способ включает следующие стадии: (а) нагревание до первой температуры комбинации N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида (**4a**) и D-пролина в молярном соотношении около 1:1 в C₁₋₆-алкиловом спирте с получением раствора; и (b) охлаждение раствора до второй температуры не выше, чем около 30 °С, чтобы тем самым получить суспензию сокристалла. В некоторых вариантах осуществления, **4a** присутствует в виде чистого **4a**, в то время как в других вариантах осуществления **4a** присутствует в комбинации с β-аномером **4b**, такой, как комбинация, полученная в результате опубликованного синтеза соединения **4** (Kusuma 2012, см. выше). Например, **4a** присутствует в количестве 95%, 96%, 97%, 98% или 99% (масс./масс.).

Способы очистки

[0079] Из неожиданного открытия, что **4a** селективно сокристаллизуется с L- и D-пролином, происходит, согласно варианту осуществления, способ очистки **4a** из больших количеств **4**. Иными словами, совместная кристаллизация **4a** с пролином увеличивает концентрацию **4a** по сравнению с **4b** в полученной массе образца сокристалла **4a**/пролина. Способ увеличения концентрации **4a** сначала предполагает исходную композицию **4a** и **4b**. Исходная композиция может быть твердой массой, которая получается в результате проведения опубликованного синтеза **4** или по одному из нескольких альтернативных путей синтеза, известных или обоснованно рассматриваемых специалистами в данной области органического синтеза, которые приводят к **4**. Кроме того, исходная композиция может представлять собой твердую массу с преобладанием **4a**, что получается в результате других способов очистки, таких как колоночная хроматография. В этом отношении авторы изобретения неожиданно обнаружили, что **4a** не поддавался никаким попыткам кристаллизации; фактически, ни при каких условиях не наблюдалось существования **4a** в кристаллической форме. В любом из данных примеров исходная композиция содержит по меньшей мере некоторое количество **4b**, например, от 0,5 до около 10% (масс./масс.).

[0080] Молярный избыток пролина, такой как от одного до около двух эквивалентов, объединяют с исходной композицией в растворителе. В некоторых вариантах осуществления пролин представляет собой L-пролин, и в других вариантах осуществления пролин представляет собой D-пролин. Можно использовать смеси L- и D-пролина. Для данной цели подходит любой растворитель, способный по существу растворять пролин и исходную композицию. Иллюстративные растворители, такие как любой описанный в данном документе растворитель, включают C₁-C₆-алкиловые спирты, такие как метанол и этанол. В некоторых вариантах осуществления способа предпочтительно стимулировать растворение путем нагревания исходной композиции, пролина и смеси растворителей. Подходящей температурой для данной цели является температура кипения растворителя.

[0081] Комбинацию исходной композиции, пролина и растворителя затем подвергают кристаллизации в условиях для достижения совместной кристаллизации **4a** и пролина. В данном контексте применимы различные способы кристаллизации, такие как любые из описанных в данном документе. В иллюстративных вариантах осуществления теплоту

раствору исходной композиции и пролина дают остыть до комнатной температуры. Для охлаждения раствора ниже комнатной температуры для облегчения совместной кристаллизации могут быть применены меры внешнего охлаждения. Альтернативно, или в комбинации, растворителю дают медленно испариться. Любое из данных средств, по отдельности или в сочетании друг с другом, нарушает равновесие раствора в направлении кристаллизации.

[0082] В результате, образующаяся масса сокристалла **4a** и пролина, таким образом, обогащается по **4a**, по отношению к концентрации **4a** в исходной композиции. Соответствующая концентрация **4b** снижена. Кроме того, способ очищает **4a** от других примесей. Удобным способом для количественной оценки концентрации от **4a** является высокоэффективная жидкостная хроматография, хотя любой аналитический способ, способный разделять и производить количественную оценку компонентов, присутствующих в смеси, был бы подходящим для данной цели, включая газовую хроматографию (ГХ), проведенную на хиральных стационарных фазах. Таким образом, например, концентрация **4a** в массе сокристалла выше, чем в исходной композиции на от около 3 до около 20% или от около 5 до около 15% (масс./масс.). С другой стороны, увеличение **4a** в массе сокристалла, по отношению к концентрации **4a** в массе исходной композиции составляет по меньшей мере около 5%, около 10%, или около 15% (масс./масс.). Таким образом, например, исходная композиция **4** содержит около 93% **4a** и около 6% **4b**, как определено с помощью ВЭЖХ (см. Пример 10(A)). После сокристаллизации с L-пролином, как это предусмотрено способом по изобретению, количество **4b** в полученной массе сокристалла уменьшается до около 2,5%. В любом из данных вариантов осуществления последующая перекристаллизация сокристалла **4a**/пролина может дополнительно снизить количество **4b** в массе материала.

[0083] Данное раскрытие относится к диаграммам, таким как диаграммы XRPD, с точки зрения их характеристических пиков. Набор таких пиков уникален для данной формы сокристалла в пределах неопределенностей, связанных с отдельными приборами и условиями эксперимента. Так, например, каждый пик XRPD приводится в раскрытии в виде угла 2θ , для которого приемлемая погрешность составляет $\pm 0,2^\circ 2\theta$, причем таким образом понятно, что отклонения характеристических пиков в пределах данной погрешности ни в

коей мере не подрывают идентичность сокристаллической формы с соответствующим ей набором характеристических пиков.

Фармацевтическая композиция

[0084] Раскрытие также рассматривает в качестве другого варианта осуществления фармацевтическую композицию, которая содержит сокристалл, как описано в данном документе. Как поясняется в примерах, сокристалл согласно изобретению неожиданно демонстрирует гораздо большую биодоступность, чем только **4a**, то есть в виде аморфного твердого вещества. Следовательно, фармацевтическая композиция может быть составлена таким образом, чтобы она содержала более низкую концентрацию сокристалла для достижения терапевтически тех же эффектов, по сравнению с композициями, которые содержат аморфный **4a**. Благодаря такому преимуществу сокристалла по изобретению, терапевтически эффективные количества сокристалла в фармацевтической композиции обеспечивают дозу от около 0,1 мг до около 1000 мг, скорректированную по мере необходимости в соответствии с массой субъекта. Типичные дозировки могут варьироваться от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг в день.

[0085] Фармацевтическая композиция дополнительно включает, в соответствии с принятой практикой фармацевтического составления, один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавителей, адъювантов, стабилизаторов, эмульгаторов, консервантов, красителей, буферов или средств, придающих аромат, которые в совокупности составляют фармацевтически приемлемый носитель. В общем, фармацевтическую композицию получают с помощью обычных материалов и способов, таких как перемешивание, смешивание и тому подобные. В принципе, фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой жидкость до тех пор, как сокристалл сохраняет конститутивную и структурную стабильность, например, не растворяясь в носителе. Однако, как правило, фармацевтически приемлемый носитель и, следовательно, композиция в целом являются твердыми веществами.

[0086] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит один или несколько дополнительных сокристаллов, как раскрыто в данном документе. Например, композиция включает две формы, три формы

или четыре формы. Примерный состав содержит форму В и форму D. Бинарные композиции, то есть композиции, содержащие только две формы, обеспечивают формы в различных массовых соотношениях в диапазоне от около 0,05:1 до около 1:0,05. Предполагаются также промежуточные отношения и диапазоны, такие как от 0,2:1 до около 1:0,2 и от 0,5:1 до около 1:0,5.

[0087] Для композиций таблеток сокристалл согласно изобретению в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами используется для производства таблеток. Примеры таких наполнителей включают, без ограничения, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие средства, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например, крахмал, желатин или гуммиарабик, и смазывающие средства, например, стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть без покрытия или они могут быть покрыты известными способами нанесения покрытия для задержки распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, для обеспечения длительного терапевтического действия в течение желаемого периода времени. Например, можно использовать материал для замедления времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

[0088] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Данные составы и все другие жидкие составы, описанные в данном документе, подчиняются ограничениям, обозначенным выше для сохранения конститутивной и структурной целостности твердого сокристалла.

[0089] Фармацевтическая композиция представлена в виде суспензии в соответствии с вариантами осуществления, описанными ниже. Варианты осуществлений относятся к «стабильной суспензии», что означает, что данный совместный кристалл или комбинация сокристаллов сохраняет свои характерные особенности, например, пики XRPD, даже находясь в контакте с другими компонентами суспензии, то есть, не растворяясь в жидких

вспомогательных веществах суспензии, не превращаясь в другую сокристаллическую или аморфную форму, или и то и другое.

[0090] Для водных суспензий сокристалл по изобретению смешивают с вспомогательными веществами, подходящими для поддержания стабильной суспензии. Примеры таких вспомогательных веществ включают, без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидропропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и камедь акации.

[0091] Пероральные суспензии могут также содержать диспергирующие или смачивающие средства, такие как встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин, или продукты конденсации оксида алкилена с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации оксида этилена с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такими как моноолеат полиоксиэтилensorбита, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, полиэтилensorбитан моноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил или н-пропил-п-гидроксибензоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[0092] Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активных ингредиентов в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин, или цетиловый спирт.

[0093] Подсластители, такие как указанные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для получения приятных на вкус пероральных препаратов. Данные композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

[0094] Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии путем добавления воды, могут обеспечивать активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или

несколькими консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств уже упомянуты выше. Также могут присутствовать дополнительные наполнители, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

[0095] Фармацевтические композиции по изобретению также могут быть в форме эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может быть растительным маслом, например, оливковым маслом или арахисовым маслом, или минеральным маслом, например, жидким парафином, или их смесями. Подходящими эмульгаторами могут быть природные камеди, например, камедь акации или трагакантовая камедь, природные фосфатиды, например, соевые бобы, лецитин и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, моноолеат сорбитана и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсии могут также содержать подсластители и ароматизаторы.

[0096] Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подслащивающими средствами, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитолом или сахарозой. Такие составы могут также содержать успокаивающее средство, консервант, ароматизаторы и красители. Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильных инъекционных препаратов, водной суспензии или масляной суспензии. Данная суспензия может быть составлена в соответствии с известным уровнем техники с использованием тех подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для инъекций также может быть стерильным раствором или суспензией для инъекций в нетоксичном, исходно приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым носителям и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для данной цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов.

[0097] Сокристаллы по изобретению можно также вводить в форме суппозитория для ректального введения сокристаллов. Данные композиции могут быть приготовлены путем

смешивания сокристалла с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением сокристалла. Примерами таких материалов являются масло какао и полиэтиленгликоли.

[0098] Композиции для парентерального введения вводят в стерильной среде. В зависимости от используемого носителя и концентрации сокристалла в композиции, парентеральный препарат может быть суспензией из сокристалла при условии, что распределение по размеру частиц сокристалла является подходящим для данного способа введения. К парентеральным композициям также могут быть добавлены адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные средства.

Способы применения

[0099] Одно удивительное преимущество, предоставляемое в изобретении сокристаллов, о чем свидетельствуют прилагаемые примеры, представляет собой способность производить большие количества **4a** с очень высокой диастереомерной и химической чистотой. Это особенно важно для разработки **4a** в соответствии, например, с правилами надлежащей производственной практики (GMP), опубликованными Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (U.S. Food and Drug Administration). В противоположность этому, синтез аморфного **4a** требует последовательных и трудоемких способов разделения, такие как хроматография - и все попытки кристаллизации не увенчались успехом, как упоминалось выше, - которые по-прежнему неэффективны при выделении **4a** с высокой диастереомерной и химической чистотой для целей GMP. По этим причинам сокристаллы по изобретению и способы их получения обеспечивают большие количества **4a**, которые применимы в клинических испытаниях и попытках коммерциализации.

[00100] Еще одно преимущество предлагаемых в изобретении сокристаллов заключается в неожиданно высокой биологической доступности **4a** из сокристаллов, по сравнению с аморфным **4a**. Более конкретно, введение сокристалла *in vivo* увеличивало биодоступность **4a** от около 1,5 до около 2 раз по сравнению с такой же дозой аморфного **4a** (см. Примеры 12 и 13). Данная особенность сокристаллов по настоящему изобретению тем более удивительна с учетом общего наблюдения, что аморфные формы фармацевтических

препаратов заметно более растворимы и, следовательно, более биодоступны, чем их кристаллические аналоги, и фактически противоречит этому. См. В. С. Hancock *et al.*, *Pharm. Res.* 17(4) (2000) 397 – 404; В. С. Hancock *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 86(1) (1997) 1 – 12.

[00101] В свете данных преимуществ, настоящее раскрытие дополнительно обращается к применению любой из форм сокристаллов, включая их фармацевтические композиции, для лечения или предотвращения нейродегенеративного расстройства у субъекта, который страдает данным расстройством. Неограничивающие примеры таких нейродегенеративных расстройств включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Хантингтона, спинальную мышечную атрофию, спиноцеребеллярную атаксию и формы атаксии, а также демиелинизирующие нервные расстройства, включая заболевания двигательных нейронов. Кроме того, сокристаллические формы и их фармацевтические композиции являются применимыми в лечении диабетической нейропатии (включая как болевые формы, так и формы с утратой чувствительности) и других форм нейропатии, включая нейропатическую боль, которая не связана с диабетом.

[00102] Сокристаллические формы и их фармацевтические композиции также применимы в лечении неврологических расстройств, связанных с митохондриальной дисфункцией, оксидативным стрессом или воспалением, в свете сообщений о применении соединения **4a** для улучшения нарушенной функции митохондрий в нейронах и снижения экспрессии воспалительных маркеров в диабетических нейронах (Ma (2015)). Поскольку диабетические ткани испытывают значительный окислительный стресс, данные результаты указывают на то, что обеспечиваемые в изобретении сокристаллические формы и их фармацевтические композиции являются применимыми при лечении других неврологических расстройств, которые включают окислительный стресс и хроническое воспаление, включая эпилепсии, рассеянный склероз, травмы спинного мозга, и психических расстройств, включая шизофрению, депрессию, биполярное расстройство, аутизм и родственные ему расстройства, а также посттравматические стрессовые расстройства. Композиции и сокристаллические формы могут быть использованы в комбинации с другими видами терапий, в частности, терапий, которые уменьшают окислительный стресс, воспаление и дисфункцию митохондрий другими механизмами.

[00103] Как данный термин используется в настоящем описании, «нейродегенеративное расстройство» относится к расстройству, в котором прогрессирующая потеря нейронов происходит либо в периферической нервной системе, либо в центральной нервной системе. Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение обеспечивает способ ингибирования Hsp90 у субъекта, например, во время или после лечения нейродегенеративного расстройства, путем ингибирования прогрессирующего разрушения нейронов, которое приводит к гибели клеток.

[00104] Способ, описанный в данном документе, включает введение субъекту терапевтически эффективного количества обеспечиваемого в изобретении сокристалла. В соответствии с указаниями по дозировке, изложенными выше, «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество сокристалла, которое ингибирует, полностью или частично, прогрессирование расстройства или облегчает, по меньшей мере частично, один или несколько симптомов расстройства. Терапевтически эффективное количество также может быть профилактически эффективным. Терапевтически эффективное количество будет зависеть от размера и пола пациента, расстройства, подлежащего лечению, тяжести расстройства и желаемого результата. Для данного пациента и данного заболевания терапевтически эффективное количество можно определить способами, известными специалистам в данной области техники.

[00105] В различных вариантах осуществления способ включает предотвращение неврологического расстройства. Термин «предотвращение» или «профилактика», как используется в данном документе, означает, что сокристалл по изобретению применим при введении субъекту, у которого не было диагностировано возможное заболевание на момент введения, но у которого обычно ожидается развитие расстройства или который подвергается повышенному риску расстройства. Сокристалл по изобретению замедляет развитие симптомов расстройства, задерживает начало расстройства или вообще предотвращает развитие расстройства у субъекта. Профилактика также предполагает введение сокристалла субъекту, который, как считается, предрасположен к заболеванию из-за возраста, семейного анамнеза, генетических или хромосомных аномалий и/или из-за наличия одного или нескольких биологических маркеров расстройства.

[00106] В других вариантах осуществления способ по изобретению предполагает «лечение» или «лечить», означающее, что сокристалл будет применяться у субъекта, которому, по

меньшей мере, поставлен предварительный диагноз заболевания. Следовательно, сокристалл по изобретению задерживает или замедляет прогрессирование расстройства. Кроме того, термин «лечение» охватывает, по меньшей мере, улучшение симптомов, связанных с расстройством, где «улучшение» используется в широком смысле для обозначения, по меньшей мере, уменьшения величины параметра, например, симптома, связанного с заболеванием, которое лечат. Таким образом, «лечение» также включает ситуации, когда заболевание или, по меньшей мере, симптомы, связанные с ним, полностью подавляются, например, заболевание предотвращено или остановлено, например прекращено, так что субъект больше не страдает расстройством или, по меньшей мере, симптомами, которые характеризуют расстройство.

[00107] В одном из вариантов осуществления нейродегенеративное расстройство представляет собой глюкоотоксичность сенсорных нейронов, возникающую, например, в результате гипергликемии, связанной с диабетическим состоянием. Например, субъект страдает диабетом типа 1 или типа 2. Более конкретно, в соответствии с вариантом осуществления, нейродегенеративное расстройство представляет собой диабетическую периферическую нейропатию. Таким образом, в одном варианте осуществления способ согласно изобретению включает предотвращение или снижение вероятности развития диабетической периферической нейропатии у субъекта, который страдает диабетом типа 1 или типа 2.

[00108] В контексте способов и применений по изобретению, «субъект», подлежащий лечению сокристаллом по изобретению, представляет собой животное, и предпочтительно представляет собой млекопитающее, например, собаки, кошки, мыши, обезьяны, крысы, кролики, лошади, коровы, морские свинки, овцы. В одном варианте осуществления субъект является человеком.

ПРИМЕРЫ

[00109] Следующие неограничивающие примеры предоставлены для иллюстрации дополнительных вариантов осуществления настоящего раскрытия.

[00110] Аморфный **4a** около 95% чистоты (ВЭЖХ) получают, например, в соответствии с опубликованными процедурами (Kusuma (2012) и патент США № 9,422,320).

I. Общие экспериментальные способы кристаллизации.

[00111] Очень быстрая преципитация (Crash Precipitation (CP)): Растворы **4a** были приготовлены в различных растворителях или системах растворителей с различными коформерами в заданных молярных отношениях при перемешивании. Аликвоты различных антирастворителей распределяли при перемешивании до выпадения осадка. Смеси оставляли перемешиваться в течение определенного периода времени. Где указано, использовались дополнительные способы кристаллизации.

[00112] Быстрое испарение (Fast Evaporation (FE)): Растворы **4a** были приготовлены в различных растворителях с различными коформерами в заданных молярных отношениях при перемешивании. Каждому раствору давали испариться из открытого сосуда в условиях окружающей среды, если не указано иное. Растворам давали возможность испариться досуха, если не обозначено как частичное выпаривание (твердое вещество присутствует с небольшим количеством оставшегося растворителя), и в данном случае твердые частицы выделяли указанным способом или использовались дополнительные способы кристаллизации, как указано.

[00113] Ручное растирание: Навески **4a** и различных коформеров переносили в агатовую ступку. К твердым веществам добавляли небольшое количество данного растворителя, и смеси вручную растирали агатовым пестиком в течение заданного времени.

[00114] Измельчение в мельнице: Навески **4a** и заданные коформеры переносили в агатовые емкости для измельчения. Небольшое количество данного растворителя и агатовый шар для измельчения добавляли в контейнеры, которые затем присоединяли к мельнице Retsch. Смеси измельчали при 30 с⁻¹ в течение указанного времени. Между циклами твердые частицы соскребали со стенок емкости.

[00115] Реакция кристаллизация (Reaction Crystallization (RC)): Смеси **4a** с различными коформерами были приготовлены в данном растворителе путем добавления твердых веществ одного компонента к раствору второго компонента. Когда было добавлено достаточно твердых веществ, так что раствор содержал разные концентрации каждого компонента (обычно различие в молярности одного компонента по сравнению с другим от 10 до 20 раз), раствору давали возможность перемешиваться в течение длительного периода времени. Если указано иное, добавляли дополнительные твердые частицы более

концентрированного компонента, если не происходило осаждения, и смеси снова позволяли перемешиваться в течение продолжительного периода времени. Все выпавшие в осадок твердые частицы выделяли и анализировали.

[00116] Медленное охлаждение (Slow Cool (SC)): Концентрированные растворы **4a** были приготовлены в различных системах растворителей с различными коформерами в заданных молярных отношениях при повышенных температурах и перемешивании. Каждую пробирку закрывали крышкой и оставляли на горячей пластине, и горячую пластину выключали, чтобы дать возможность образцу медленно остыть до температуры окружающей среды. Если после охлаждения до температуры окружающей среды твердые частицы не присутствовали, образец помещали в холодильник (приблизительно от 2 до 8 °C) и/или морозильник (приблизительно от -10 до -25 °C) для дальнейшего охлаждения. Если твердые частицы отсутствовали, применялись дополнительные методы кристаллизации, как указано.

[00117] Медленное испарение (Slow Evaporation (SE)): Растворы **4a** были приготовлены в различных системах растворителей с различными коформерами в заданных молярных соотношениях. Каждому раствору давали возможность испариться в условиях окружающей среды в сосуде, покрытом алюминиевой фольгой, перфорированной мелкими отверстиями. Растворам давали возможность испариться досуха, если это не обозначено как частичное медленное испарение, при котором часть растворителя испарялась. Полученные твердые частицы выделяли указанным способом или применяли дополнительные методы кристаллизации, если указано.

[00118] Эксперименты с суспензиями: Суспензии **4a** с различными коформерами в указанных молярных соотношениях были приготовлены путем добавления достаточного количества твердых веществ к данной системе растворителей в условиях окружающей среды, так что присутствовали нерастворенные твердые частицы. Затем смеси перемешивали (обычно путем перемешивания) в запечатанном сосуде при указанных условиях в течение продолжительного периода времени. Твердые частицы собирали указанным способом или применяли дополнительные методы кристаллизации, если это указано.

[00119] **Диффузия паров (Vapor Diffusion (VD)):** Концентрированные растворы заданных исходных материалов (либо заданная форма **4a**/L-пролина, либо заявленные стехиометрические смеси **4a** и L-пролина) были приготовлены в различных растворителях. В некоторых случаях растворы фильтровали через нейлоновый фильтр 0,2 мкм. Каждый раствор разливали в небольшой сосуд, который затем помещали внутрь большего сосуда, содержащего данный антирастворитель. Где указано, к растворам добавляли затравки данной формы **4a**/L-пролина. Небольшой флакон оставался открытым, а флакон большего размера закрывали для обеспечения диффузии паров. Где указано, были предприняты дополнительные методы кристаллизации.

[00120] **Вакуумная фильтрация:** Твердые частицы собирали на бумажных или нейлоновых фильтрах с помощью вакуумной фильтрации и сушили воздухом на фильтрах при пониженном давлении перед переносом во сосуд.

[00121] **Суспензии взаимного превращения:** Растворы заданных исходных материалов (либо заданная форма **4a**/L-пролина, либо заявленные стехиометрические смеси **4a** и L-пролина) получали путем добавления твердых веществ к данной системе растворителей при указанной температуре. Если был указан насыщенный раствор, суспензия перемешивалась при температуре окружающей среды в течение длительного периода времени, чтобы обеспечить насыщение жидкой фазы. Затравочные кристаллы каждой из представленных интересующих форм **4a**/L-пролина добавляли к приготовленным растворам (или к отфильтрованной жидкой фазе из насыщенного раствора) так, чтобы присутствовали нерастворенные твердые частицы. Затем каждую смесь перемешивали (обычно путем перемешивания) в запечатанном сосуде при заданной температуре в течение заданного времени. Твердые частицы выделяли вакуумной фильтрацией и анализировали.

II. Определение пиков порошковой рентгеновской дифракции (XRPD)

[00122] Во всем данном раскрытии представлены дифрактограммы и таблицы со списками пиков. Были выбраны пики в диапазоне до около $30^\circ 2\theta$. Для округления каждого пика до ближайшего $0,01^\circ 2\theta$ использовались алгоритмы округления. Расположение пиков по оси x ($^\circ 2\theta$) как на фигурах, так и в списках было определено с использованием проприетарного программного обеспечения (TRIADSTM v2.0) и округлено до двух

значащих цифр после десятичной точки. Вариабельность положения пика дана с точностью до $\pm 0,2^\circ 2\theta$ на основе рекомендаций, изложенных в Фармакопее США, описанных в Фармакопее США, USP 38-NF 33 through S2, <941> 12/1/2015). Точность и прецизионность, связанные с каким-либо конкретным измерением, раскрытым в данном документе, не определены. Кроме того, сторонние измерения на независимо подготовленных образцах на разных приборах могут привести к изменчивости, превышающей $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Длина волны, использованная для расчета d-расстояния, составляла 1,5405929 Å, длина волны Cu-K $_{\alpha 1}$ (Holzer, G.; Fritsch, M.; Deutsch, M.; Hartwig, J.; Forster, E. *Phys. Rev.* **1997**, *A56* (6), 4554-4568). Вариабельность, связанная с оценками d-промежутка, была рассчитана на основе рекомендаций USP для каждого d-промежутка и представлена в соответствующих таблицах данных.

[00123] Согласно руководящим принципам USP, переменные гидраты и сольваты могут демонстрировать пиковые отклонения более $0,2^\circ 2\theta$, и поэтому пиковые отклонения $0,2^\circ 2\theta$ не применимы к данным материалам.

[00124] Для образцов только с одной XRPD-диаграммой и без другого средства для оценки того, обеспечивает ли образец хорошее приближение среднего порошкового значения, таблицы пиков содержат данные, обозначенные только как «Заметные пики». Данные пики являются подмножеством всего списка наблюдаемых пиков. Заметные пики выбираются из наблюдаемых пиков путем идентификации предпочтительно неперекрывающихся малоугловых пиков с высокой интенсивностью.

[00125] Если доступно несколько дифрактограмм, возможны оценки статистики частиц (PS) и/или предпочтительной ориентации (PO). Воспроизводимость диаграмм XRPD из нескольких образцов, проанализированных на одном дифрактометре, указывает на адекватность статистики частиц. Согласованность относительной интенсивности диаграмм XRPD с нескольких дифрактометров указывает на хорошую статистику ориентации. В качестве альтернативы, наблюдаемую XRPD-диаграмму можно сравнить с рассчитанной XRPD-диаграммой, основанной на монокристаллической структуре, если таковая имеется. Двумерные диаграммы рассеяния с использованием площадных детекторов также могут использоваться для оценки PS/PO. Если установлено, что эффекты как PS, так и PO незначительны, тогда диаграмма XRPD представляет собой среднюю интенсивность порошка для образца, и заметные пики могут быть идентифицированы как «типичные

пики». В общем, чем больше данных будет собрано для определения типичных пиков, тем более уверенным будет их классификация.

[00126] «Характеристические пики», если они существуют, являются подмножеством типичных пиков и используются для того, чтобы отличить один кристаллический полиморф от другого кристаллического полиморфа (полиморфы представляют собой кристаллические формы, имеющие одинаковый химический состав). Характеристические пики определяют путем оценки того, какие типичные пики, если таковые имеются, присутствуют в одном кристаллическом полиморфе соединения по сравнению со всеми другими известными кристаллическими полиморфами данного соединения с точностью до $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Не все кристаллические полиморфы соединения обязательно имеют по меньшей мере один характеристический пик.

[00127] Инструментальные способы

[00128] Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC): DSC выполняли с использованием дифференциального сканирующего калориметра TA Instruments Q2000. Температурную калибровку выполняли с использованием металлического индия, соответствующего требованиям NIST. Образец помещали в алюминиевый Tzero обжимной элемент для DSC, покрытый крышкой, и масса была точно записана. Взвешенный алюминиевый обжимной элемент, сконфигурированный как чаша для образца, был помещен на контрольную сторону ячейки.

[00129] Динамическая сорбция паров (DVS): Данные динамической сорбции паров собирали на анализаторе сорбции паров VTI SGA-100. NaCl и поливинилпирролидон (ПВП) использовали в качестве калибровочных стандартов. Перед анализом образцы не сушили. Данные по сорбции и десорбции собирали в диапазоне от 5% до 95% относительной влажности при 10%-ном приращении при продувке азотом. Критерий равновесия, использованный для анализа, заключался в изменении массы на менее чем 0,0100% за 5 минут с максимальным временем уравнивания 3 часа. Данные не корректировались на исходную влажность образцов.

[00130] Реактор EasyMax™: Эксперименты по кристаллизации проводили с использованием Mettler Toledo EasyMax™ 102 с охладителем/циркуляционным насосом

Julabo F26. Кристаллизацию проводили в стеклянных пробирках объемом 20 мл (закрытых) при перемешивании на магнитной мешалке. Температуру контролировали с помощью настройки температуры рубашки (Tj).

[00131] Элементный анализ: элементные анализы были выполнены в Galbraith Laboratories, Knoxville, TN.

[00132] Инфракрасная спектроскопия: ИК-спектры были получены на инфракрасном спектрофотометре с преобразованием Фурье (FT-IR) Nicolet 6700 (Thermo Nicolet), оборудованном источником среднего/дальнего ИК-диапазона Ever-Glo, светоделителем на основе бромида калия (KBr) и детектором на основе дейтерированного триглицин-сульфата (ДТГС). Проверка длины волны была выполнена с использованием NIST SRM 1921b (полистирол). Для сбора данных использовали аксессуар с ослабленным полным отражением (ATR) (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech) с кристаллом германия (Ge). Каждый спектр представляет 256 совместно добавленных сканирований, собранных при спектральном разрешении 4 см^{-1} . Набор фоновых данных был получен с помощью чистого кристалла Ge. Спектр $\text{Log } 1/R$ (R = коэффициент отражения) был получен путем соотношения данных двух наборов данных друг с другом.

[00133] Рамановская спектроскопия: Рамановские спектры получали на модуле FT-Raman, подключенном к спектрофотометру Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet), оборудованному детектором на основе арсенида индия-галлия (InGaAs). Проверка длины волны была выполнена с использованием серы и циклогексана. Каждый образец готовили для анализа, помещая образец в держатель гранул. Приблизительно 0,514 Вт мощности лазера Nd:YVO₄ (длина волны возбуждения 1064 нм) использовали для облучения образца. Каждый спектр представляет 256 совместно добавленных сканирований, собранных при спектральном разрешении 4 см^{-1} .

[00134] Монокристаллическая дифракция рентгеновских лучей (SCXRD): структуры монокристаллов **4a**/L-пролина формы В и формы С были определены в лаборатории кристаллографии в Университете Пердью.

[00135] Термогравиметрия (TGA): TG-анализы выполняли с использованием термогравиметрического анализатора TA Instruments 2050 или Discovery. Калибровка температуры проводилась с использованием никеля и алюминия. Каждый образец

помещали в алюминиевую или платиновую посуду и вставляли в печь TG. Печь нагревали продувкой азотом от температуры окружающей среды до 350 °C со скоростью нагрева 10 °C/мин.

[00136] Оптическая микроскопия: образцы наблюдали под оптическим микроскопом Wolfe со скрещенными поляризаторами с объективами 2х или 4х или под стереомикроскопом Leica с компенсатором красного первого порядка со скрещенными поляризаторами с объективами от 0,8х до 10х.

[00137] ¹H ЯМР-спектроскопия в растворе: ¹H-ЯМР-спектры растворов получали в Spectral Data Services of Champaign, IL при 25 °C со спектрометром Varian ^{UNITY}INOVA-400. Образцы растворяли в DMSO-*d*₆. Остаточный пик от неполностью дейтерированного DMSO составляет около 2,5 ч./млн, и относительно широкий пик около при 3,3 ч./млн обусловлен водой.

[00138] Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

[00139] PANalytical X'PERT Pro MPD дифрактометр - Геометрия пропускания (Transmission Geometry) (Большинство образцов): XRPD-диаграммы были получены с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего луча Cu-излучения, полученного с помощью длиннофокусного источника Optix. Эллиптически градиентное многослойное зеркало использовалось для фокусировки рентгеновских лучей Cu Kα через образец и на детектор. Перед анализом был проанализирован образец кремния (NIST SRM 640e), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Образец образца был помещен между пленками толщиной 3 мкм и проанализирован в геометрии пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, использовались ограничитель луча, короткий удлинитель для предотвращения рассеяния и острое ножа для предотвращения рассеивания. Щели Соллера для падающего и дифрагированного лучей использовались, чтобы минимизировать уширение от осевого расхождения. Дифрактограммы получали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b.

[00140] PANalytical X'Pert MPD Pro дифрактометр - Геометрия отражения (Reflection Geometry) (образцы в ограниченном количестве): XRPD-диаграммы были получены с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка излучения Cu K α , полученного с использованием длинного источника с точной фокусировкой и никелевого фильтра. Дифрактометр был сконфигурирован с использованием симметричной геометрии Брэгга-Брентано. Перед анализом был проанализирован образец кремния (NIST SRM 640e), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST. Образец образца был приготовлен в виде тонкого круглого слоя с центром на кремниевой подложке с нулевым фоном. Щели для предотвращения рассеяния (SS) использовались для минимизации фона, создаваемого воздухом. Щели Соллера для падающего и дифрагированного лучей использовались, чтобы минимизировать уширение от осевого расхождения. Дифрактограммы собирали с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector v. 2.2b.

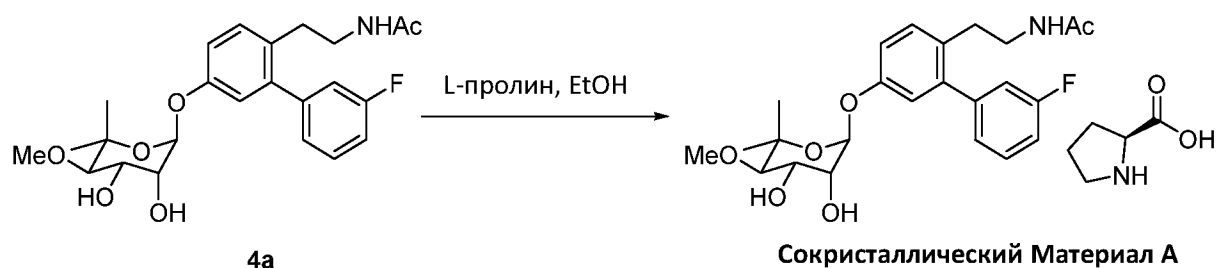
[00141] Процедуры ВЭЖХ

[00142] В следующей таблице представлены параметры и условия для описанных в данном документе измерений ВЭЖХ. Приведенные значения чистоты **4a** и **4b** по данным ВЭЖХ не учитывают пик пролина.

Столбец	Thames Restek Raptor C18 150 x 4,6 мм, 2,7 мкм
Подвижная фаза А	Вода
Подвижная фаза В	Ацетонитрил
Скорость потока	1,0 мл/мин
УФ длина волны	215 нм
Температура колонки	40 °C
Объем впрыска	10 мкл
Время выполнения	40 минут
Градиент	

Время (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0	90	10
3	90	10
33	10	90
35	10	90
37	90	10
40	90	10

[00143] Пример 1: Синтез сокристалла 4a/L-пролина (Материал А)



[00144] Соединение **4a** получали хроматографическим разделением (ВЭЖХ: **4a** 96,4% и **4b** 1,2%, 500 мг) и смешивали с L-пролином (128 мг, 1 экв.) в EtOH (4 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 мин. Горячий раствор фильтровали через ватный тампон. Полученный прозрачный фильтрат медленно охлаждали и выдерживали при комнатной температуре в течение 16 часов. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе при комнатной температуре с получением сокристалла **4a**/L-пролина, который был обозначен как Материал А (456 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. М.Р. 203-205 °С. ¹Н ЯМР показал соотношение **4a** к L-пролину как 1:1,1.

[00145] Материал А представляет собой сокристалл **4a**/L-пролина в соотношении 1:1, и он, вероятно, является изоструктурным сольватом. Материал А содержит второстепенный компонент L-пролина на основе диаграммы XRPD (фигура 23), которая была успешно проиндексирована (таблица А1). Индексирование XRPD обычно успешно для образцов, состоящих в основном или исключительно из одной кристаллической фазы. Однако решение для индексирования было получено для данной смеси с пониманием того, что второстепенные пики/плечи, присутствующие на диаграмме XRPD при 8,7°, 15,0° и 18,0°

2θ , не соответствуют решению для индиферирования и, вероятно, связаны с L-пролином. Выбранные параметры элементарной ячейки, полученные из решения для индиферирования, представлены в таблице A2.

[00146] Таблица A1: Наблюдаемые пики для материала A 4a/L-пролина

2θ	пространство d (Å)	Интенсивность (%)
$5,81 \pm 0,20$	$15,189 \pm 0,522$	6
$8,52 \pm 0,20$	$10,369 \pm 0,243$	100
$9,19 \pm 0,20$	$9,613 \pm 0,209$	63
$9,92 \pm 0,20$	$8,913 \pm 0,179$	23
$10,49 \pm 0,20$	$8,426 \pm 0,160$	7
$11,68 \pm 0,20$	$7,568 \pm 0,129$	57
$11,87 \pm 0,20$	$7,451 \pm 0,125$	65
$12,21 \pm 0,20$	$7,244 \pm 0,118$	29
$13,22 \pm 0,20$	$6,691 \pm 0,101$	67
$14,75 \pm 0,20$	$5,999 \pm 0,081$	73
$16,07 \pm 0,20$	$5,510 \pm 0,068$	18
$16,33 \pm 0,20$	$5,422 \pm 0,066$	78
$16,68 \pm 0,20$	$5,312 \pm 0,063$	20
$17,10 \pm 0,20$	$5,181 \pm 0,060$	45
$17,57 \pm 0,20$	$5,044 \pm 0,057$	54
$18,32 \pm 0,20$	$4,839 \pm 0,052$	29
$18,54 \pm 0,20$	$4,783 \pm 0,051$	27
$18,87 \pm 0,20$	$4,698 \pm 0,049$	30
$19,26 \pm 0,20$	$4,605 \pm 0,047$	39
$19,50 \pm 0,20$	$4,548 \pm 0,046$	75
$19,65 \pm 0,20$	$4,514 \pm 0,045$	35
$20,17 \pm 0,20$	$4,399 \pm 0,043$	27
$20,34 \pm 0,20$	$4,363 \pm 0,042$	46
$21,22 \pm 0,20$	$4,183 \pm 0,039$	70
$21,79 \pm 0,20$	$4,076 \pm 0,037$	21
$22,08 \pm 0,20$	$4,023 \pm 0,036$	8
$22,34 \pm 0,20$	$3,976 \pm 0,035$	8
$22,61 \pm 0,20$	$3,930 \pm 0,034$	6
$23,51 \pm 0,20$	$3,781 \pm 0,032$	35
$23,79 \pm 0,20$	$3,738 \pm 0,031$	50
$24,58 \pm 0,20$	$3,619 \pm 0,029$	26
$24,88 \pm 0,20$	$3,576 \pm 0,028$	15
$25,12 \pm 0,20$	$3,542 \pm 0,028$	13

25,48 ± 0,20	3,493 ± 0,027	24
25,96 ± 0,20	3,430 ± 0,026	8
26,20 ± 0,20	3,398 ± 0,025	16
26,45 ± 0,20	3,367 ± 0,025	9
27,28 ± 0,20	3,266 ± 0,023	6
27,63 ± 0,20	3,225 ± 0,023	14
27,85 ± 0,20	3,201 ± 0,023	11
28,27 ± 0,20	3,154 ± 0,022	11
28,40 ± 0,20	3,140 ± 0,022	14
29,04 ± 0,20	3,072 ± 0,021	6
29,46 ± 0,20	3,029 ± 0,020	5
29,78 ± 0,20	2,998 ± 0,020	14

[00147] Таблица А 2: Параметры элементарной ячейки для материала А 4a/L-пролина

Тип Бравэ	Примитивная орторомбическая
a [Å]	10,126
b [Å]	11,021
c [Å]	30,259
α [град]	90
β [град]	90
γ [град]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	3376,9
Хиральное содержание?	Хиральный
Символ экстинкции	P 2 ₁ 2 ₁ -
Пространственная группа(ы)	P2 ₁ 2 ₁ 2 (18)

[00148] Объем элементарной ячейки достаточно велик, чтобы вместить сольватированный сокристалл **4a/L**-пролина в соотношении 1:1. Свободный объем (или объем элементарной ячейки, оставшийся после учета сокристалла), возможно, может соответствовать воде и/или любому из растворителей, из которых был получен Материал А, включая EtOH, IPA и THF.

[00149] Материал А, как описано выше, был дополнительно охарактеризован с помощью DSC, TGA и DVS. Наложение термограмм DSC и TGA для материала показано на фигуре 24. TGA-термограмма проявляет две различные стадии потери массы, первая, возникающая в интервале от ~100 до 160 °C (7 масс.%), и вторая в интервале от 160 до 230

°C (21 масс.%). Широкая эндотерма наблюдается с помощью DSC с пиковым максимумом при 145 °C, который соответствует первой стадии потери массы согласно TGA. Относительно высокие температуры, при которых происходят данные события, а также ступенчатый характер потери массы, вероятно, указывают на потерю связанного растворителя/воды. Перекрывающиеся эндотермические события в интервале от ~170 до ~240 °C по данным DSC соответствуют второй стадии потери массы на термограмме TGA, что, вероятно, соответствует одновременному плавлению сокристалла и улетучиванию L-пролинового компонента. Резкое падение TGA-термограммы выше ~250 °C, вероятно, соответствует разложению.

[00150] Изотерма DVS для материала A, как описано выше, представлена на фигуре 25. Поскольку материал был охарактеризован как смесь с непрореагировавшим L-пролином, неизвестно, какое влияние, если таковое имелось, мог иметь избыток L-пролина на характеристики сорбции паров. Материал демонстрирует значительную гигроскопичность при относительной влажности (RH) 85% или выше, поглощая ~6 масс.% водяного пара при относительной влажности от 85% до 95%. Кинетическое уравнивание для сорбции паров не достигалось в интервале от 85% до 95% RH из-за прерывания эксперимента, что указывает на то, что сокристалл потенциально может улавливать больше влаги, чем было измерено, если бы ему было позволено более длительное время уравнивания. Относительно стабильная потеря массы отмечалась при десорбции от 95% до 5% RH. Потеря массы при десорбции (~8 масс.%) была значительно выше, чем при сорбции, что указывает на то, что материал, вероятно, был сольватирован/гидратирован в начале анализа. Анализ материала после DVS с помощью XRPD показал снижение кристалличности, хотя твердая форма осталась нетронутой. Наличие или отсутствие избытка L-пролина в образце после DVS не могло быть подтверждено из-за нарушения в диаграмме XRPD.

[00151] **Пример 2: Очистка 4a сокристаллизацией с L-пролином**

[00152] 500 мг смеси соединения **4**, состоящей из соединений **4a** и **4b** (ВЭЖХ: 92,0% от **4a** и 7,1% **4b**) и L-пролина (128 мг, 1 экв) в этаноле (4 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 15 мин. Смесь засевали с сокристаллом, полученным в примере 1, и смесь оставляли охлаждаться и затем выдерживали при комнатной температуре в

течение 18 ч. Белое твердое вещество отфильтровывали и твердый остаток переносили из реакционной колбы с маточным раствором. Собранное количество сокристалла **4a**/L-пролина (1:1 соотношение, как определено с помощью ^1H -ЯМР, 497 мг, выход 79%) состояло из 98,0% **4a** и 1,49% **4b** (анализировано способом ВЭЖХ).

[00153] Пример 3: Скрининг сокристаллов

[00154] Аморфный **4a** был использован в приблизительно 50 сокристаллических экспериментах скрининга с 26 коформерами, отличными от L- и D-пролина, как обобщено в Таблице 1 ниже. Были использованы различные методы кристаллизации, которые можно использовать для образования сокристаллов, включая измельчение с помощью растворителя и ручное измельчение, охлаждение, испарение, суспензию, crash осаждение и реакционную кристаллизацию, в которой объединяют раствор, содержащий высокий молярный избыток одного компонента, с другим компонентом, чтобы способствовать равновесию реакции, способствующему образованию сокристаллов. Было использовано множество коформеров, обладающих функциональными группами, способными образовывать водородные связи, включая карбоновые кислоты, аминокислоты, сахара, амиды, амины и многочисленные функциональные ароматические соединения. Однако при разнообразии условий и коформеров, исследованных в данном скрининге, **4a** не образовывал каких-либо подтвержденных сокристаллов с данными обычными коформерами.

[00155] Таблица 1

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
уксусная кислота	~1:66	1) добавить ледяную уксусную кислоту к твердым частицам 4a при перемешивании 2) RC (перемешивание), RT, 3 дня 3) исх., 73 дн.	Наблюдения	1) твердые частицы стали светло-голубыми, а затем растворились в прозрачном светло-голубоватом растворе. 2) прозрачный раствор 3) прозрачный раствор

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
L-аргинин	1:5	1) растворить L-аргинин в воде, добавить к 4a 2) RC (перемешивание), RT, 3 дня 3) добавить 5 мол. экв. L-аргинина	Наблюдения	1) присутствуют нерастворенные твердые частицы 2) прозрачная жидкая фаза, грязно-белые смолистые твердые частицы на мешалке 3) присутствуют нерастворенные твердые частицы
	1:10	4) RC (перемешивание), RT, 4 дня		4) прозрачная жидкая фаза, липкие твердые частицы, прилипшие к мешалке
L-аргинин	1:1	1) измельчить 4a с MeOH при 30 Гц в течение 3 × 10 мин. циклов 2) сушить под N ₂ 1 день	Наблюдения	1) липкая слизь 2) липкая слизь
кофеин	1:2	1) добавить MEK к твердым частицам 4a и коформера при перемешивании при ~74 °C 2) SC, от ~74 °C до RT, выдержка при RT, 1 день 3) собрать шпателем 4) вак. фильтр	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) большая масса грязно-белого твердого вещества, видно небольшое количество жидкости 3) жидкость, выделяющаяся из твердых частиц 4) белые твердые частицы
			OM	иглы, В/Е
			XRPD	кофеин
кофеин	1:1	вручную растереть 4a с ацетоном 4 мин.	Наблюдения	сыпучие не совсем белые твердые частицы
			OM	мелочь и агрегаты, частичные В/Е
			XRPD	кофеин + аморфный
карбамазепин	1:1	1) добавить EtOAc к твердым частицам 4a и коформера при перемешивании при ~75 °C	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) непрозрачная белая суспензия, белые твердые частицы на стенах 3) белые твердые частицы

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
		2) SC, от ~75 °C до RT, перемешивать при RT 3 дня. 3) Вак. фильтр	OM	мелочь и агрегаты, В/Е
			XRPD	карбамазепин
лимонная кислота	1: 5	1) лимонную кислоту растворить в EtOH, добавить 4a 2) RC (перемешивание), RT, 3 дня 3) добавить 5 мол. экв. лимонной кислоты	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачный раствор 3) прозрачный раствор 4) прозрачный раствор 5) прозрачный раствор 6) прозрачный раствор
	1:10	4) RC (перемешивание), RT, 4 дня 5) добавить 10 мол. экв. лимонной кислоты		
	1:20	6) RC (перемешивание), RT, 46 дней		
D-фруктоза	1: 5	1) растворить D-фруктозу в MeOH, добавить 4a 2) RC (перемешивание), RT, 3 дня 3) добавить 5 мол. экв. фруктозы	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачный раствор 3) присутствуют нерастворенные твердые частицы 4) прозрачный раствор 5) присутствуют нерастворенные твердые частицы 6) прозрачная жидкая фаза, белые твердые частицы 7) белые твердые частицы
	1:10	4) RC (перемешивание), RT, 4 дня 5) добавить 10 мол. экв. фруктозы		
	1:20	6) RC (перемешивание), RT, 16 дней 7) вак. фильтр		
			OM	мелочь и агрегаты, В/Е
			XRPD	D-фруктоза
фумаровая кислота	1:2	1) добавить EtOH к твердым частицам 4a и кислоты, с/перемешиванием при ~74 °C	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) мутно-белая суспензия 3) белые твердые частицы
			OM	мелкие частицы и агрегаты, В/Е

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
		2) SC, от ~74 °C до RT, перемешивать при RT 1 день. 3) Вак. фильтр	XRPD	фумаровая кислота
фумаровая кислота	1:10	1) растворить кислоту в ТГФ, добавить 4a 2) RC (перемешивание), RT, 3 дня 3) добавить 10 мол. экв. фумаровой кислоты	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачный раствор 3) присутствуют нерастворенные твердые частицы 4) прозрачная жидкая фаза, белые твердые частицы 5) белые твердые частицы
	1:20	4) RC (перемешивание), RT, 12 дней 5) Вак. фильтр	OM	мелкие частицы и агрегаты, В/Е
			XRPD	фумаровая кислота
гентизиновая кислота	1:3	1) растворить 4a и кислоту в ACN 2) перемешивать, RT, 1 день 3) добавить МТБЭ с/перемешиванием (ACN/МТБЭ 1: 3) 4) перемешивать, RT, 3 дня 5) SE 6) вак. духовка, RT, 3 дня	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачный раствор 3) раствор очень немного помутнел, затем прояснился 4) светлый, слегка янтарный цвет. 5) крупные кристаллы в липком янтарном масле 6) пузырьчатые твердые частицы грязно-белого цвета
			OM (после стадии 5)	многочисленные пластинки (скорее всего, одиночные), В/Е; масло, без В/Е
			OM (после стадии 6)	морфология неизвестна, В/Е нет; пластинки, В/Е
			XRPD	гентизиновая кислота
L-глутаминовая кислота	1:2	1) добавить EtOH и воду (1:2) к 4a при перемешивании при ~75 °C. 2) горячий фильтр	Наблюдения	1) слегка мутный раствор. 2) прозрачный раствор 3) прозрачный раствор 4) прозрачная жидкая фаза, белые твердые частицы внизу

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
		3) SC, ~75 °C при комнатной температуре, выдержать при RT 4 дня. 4) исх., 6 дня. 5) слить жидкость, сухие твердые частицы ненадолго под N ₂		5) влажные белые твердые частицы
			OM	неправильные пластинки и агломераты, В/Е
			XRPD	L-глутаминовая кислота
глицин	1:2	1) растворить 4a в EtOH 2) добавить раствор 4a к глицину 3) суспензия, RT, 4 дня 4) прибавить 4a к 1:1	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) присутствуют нерастворенные твердые частицы 3) мутная суспензия, на дне крупные кристаллы (вероятно, глицин) 4) мутно 5) мутная суспензия, присутствует несколько крупных кристаллов (вероятно, глицина) 6) мутно 7) мутная взвесь, минимальные крупные кристаллы на дне 8) белые твердые частицы
	1:1	5) перемешивать, RT, 3 дня 6) прибавить 4a к 1,5:1		
	1,5:1	7) размешать, RT, дни 8) вак. фильтр		
			OM	мелкие частицы, агрегаты и таблетки, В/Е
			XRPD	глицин
глицин	1:2	1) измельчить 4a с толуолом при 30 Гц в течение 3 × 10 мин. циклы 2) сушить под N ₂ 1 день	Наблюдения	1) липкая слизь и белые твердые частицы 2) грязно-белая липкая слизь
гиппуровая кислота	1:1	1) добавить МЕК к твердым частицам 4a и кислоты, при перемешивании при ~74 °C	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачная жидкая фаза, дно белого твердого покрытия 3) белые твердые частицы

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
		2) SC, ~74 °C до RT, выдержка при RT, 1 день 3) слить жидкость, сухие твердые частицы ненадолго под N ₂ .	OM	прямоугольные пластинки и агрегаты, В/Е
			XRPD	гиппуровая кислота
<i>транс</i> -4-гидрокси-L-пролин	5:1	1) растворить 4a в EtOH 2) добавить раствор 4a к твердым частицам коформера при перемешивании RC (перемешивание), RT, 6 дней 4) Вак. фильтр	Наблюдения	1) слегка мутный светло-желтый раствор 2) присутствует небольшое количество нерастворенных твердых частиц 3) непрозрачная грязно-белая суспензия 4) белые твердые частицы
			OM	мелкие частицы и агрегаты, без В/Е
			XRPD	<i>транс</i> -4-гидрокси-L-пролин
D-(-)-изоаскорбиновая кислота	1:2	1) добавить EtOH к твердым частицам 4a и кислоты, при перемешивании при ~75 °C 2) SC, ~75 °C до комнатной температуры, перемешивать при RT 3 дня. 3) Вак. фильтр	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) непрозрачная белая суспензия, белые твердые частицы на стенках 3) белые твердые частицы
			OM	мелкие частицы и агрегаты, В/Е
			XRPD	D-изоаскорбиновая кислота
молочная кислота	~1:48	1) добавить конц. молочную кислоту до твердым частицам 4a при перемешивании RC (перемешивание), RT, 3 дня 3) исх., 73 дн.	Наблюдения	1) густая суспензия, присутствуют нерастворенные твердые частицы 2) прозрачный раствор 3) прозрачный раствор

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
никотинамид	1:3	1) растворить 4a и кислоту в MEK 2) перемешать, RT, 1 день 3) частичная SE 4) декантировать жидкость, сухие твердые частицы ненадолго под N ₂ .	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачный раствор 3) немного прозрачной жидкой фазы, грязно-белые твердые частицы снизу и по бокам 4) липкие белые твердые частицы
			OM	тонкие иглы, В/Е
			XRPD	никотинамид
никотинамид	1:20	1) растворить никотинамид в MeOH, добавить к 4a 2) RC (перемешивание), RT, 1 день 3) Вак. фильтр	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачная жидкая фаза, присутствуют белые твердые частицы 3) белые твердые частицы
			OM	иглы и агрегаты, В/Е
			XRPD	никотинамид
Щавелевая кислота	1:10	1) добавить ACN к твердым частицам 4a и кислоты с обработкой ультразвуком 2) RC (перемешивание), RT, 2 дня 3) добавить 10 мол. экв. кислоты	Наблюдения	1) слегка мутный раствор 2) прозрачный раствор 3) присутствуют нерастворенные твердые частицы 4) прозрачная янтарная жидкая фаза, присутствуют белые твердые частицы
	1:20	4) RC (перемешивание), RT, 11 дней 5) декантировать жидкую фазу, сухие вещества под N ₂		5) белые твердые частицы
			OM	мелкие частицы и агрегаты, В/Е
			XRPD	Щавелевая кислота
L-фенилаланин	1:2	1) добавить EtOH к 4a и твердым частицам коформера при перемешивании при ~73 °C. 2) добавить воду к EtOH/вода 50:50 3) SC, от ~73 °C до RT, перемешивать при RT 1 день.	Наблюдения	1) нерастворенные твердые частицы 2) слегка мутная суспензия 3) мутная суспензия (непрозрачная) 4) белые твердые частицы
			OM	тонкие иглы и агрегаты, В/Е

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
		4) Вак. фильтр	XRPD	Полугидрат L-фенилаланина
пиперазин	1:1	1) вручную растереть 4a с ацетоном 4 мин. 2) сушить в атмосфере N ₂ в течение 2 мин.	Наблюдения	1) липкая пленка 2) липкая пленка, не соскребается со ступки и пестика
пирацетам	1:2	1) добавить EtOH к твердым частицам 4a и кислоты при перемешивании при ~75 °C 2) SC, от ~75 °C до RT, перемешивать при RT 3 дня.	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) непрозрачная не совсем белая суспензия 3) белые твердые частицы
			OM	мелкие частицы и агрегаты, В/Е
			XRPD	пирацетам
L-пролинамид	1:2	1) добавить EtOH к 4a и твердым частицам коформера при перемешивании при ~75 °C 2) SC, от ~75 °C до RT, перемешивать при RT 3 дня. 3) морозильная камера, 7 дней 4) SE 5) добавить диэтиловый эфир 6) суспензия (перемешивание), RT, 22 дня	Наблюдения	1) прозрачный желтый раствор 2) прозрачный желтый раствор 3) прозрачный желтый раствор 4) липкое желтое масло 5) прозрачная жидкая фаза, желтое масло 6) прозрачная жидкая фаза, внизу желтое масло
L-пролинамид	1:2	1) добавить ACN к 4a и твердым частицам коформера при перемешивании при ~73 °C 2) SC, ~73 °C до RT, перемешивать при RT 1 день. 3) морозильная камера, 16 дней 4) SE	Наблюдения	1) прозрачный желтый раствор 2) прозрачный желтый раствор, полупрозрачная пленка на стенах 3) желтая жидкая фаза, небольшое количество твердых частиц 4) липкое желтое масло

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
		5) добавить IPE при перемешивании 6) перемешивание, RT, 3 дня		5) прозрачная жидкость, желтое масло 6) прозрачная жидкая фаза, внизу желтое масло
пропилгаллат	1:1	1) измельчить 4a с толуолом при 30 Гц в течение 3 × 10 мин. циклов 2) сушить под N ₂ 1 день	Наблюдения	1) липкая слизь 2) белая липкая слизь
пропилгаллат	1:1	1) добавить EtOH к 4a при перемешивании при ~75 °C 2) SC, ~75 °C при комнатной температуре, выдержать при RT 4 дня. 3) морозильная камера, 2 дня 4) частичная SE 5) морозильная камера (закрытая), 3 дня 6) SE 7) добавляют MTBE при перемешивании 8) перемешивание, RT, 30 дней 9) SE	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачный раствор 3) прозрачный раствор 4) прозрачный раствор 5) прозрачный раствор 6) sticky goo (липкая слизь) 7) прозрачный раствор 8) прозрачный раствор 9) липкое масло янтарного цвета
пиразин	1: 5	1) пиразин растворить в ацетоне, добавить к 4a 2) RC (перемешивание), RT, 3 дня 3) добавить 5 мол. экв. пиразина	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачный желтый раствор 3) прозрачный раствор 4) прозрачный раствор 5) прозрачный светло-желтый раствор 6) прозрачный раствор
	1:10	4) RC (перемешивание), RT, 4 дня 5) добавить 10 мол. экв. пиразина		

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
	1:20	6) RC (перемешивание), RT, 46 дней		
пиразин	1:2	1) добавить EtOH к 4a при перемешивании при ~75 °C 2) SC, от ~75 °C при RT, выдержать при RT 4 дня. 3) морозильная камера, 2 дня 4) частичная SE 5) морозильная камера (закрытая), 3 дня 6) SE 7) добавить гептан при перемешивании 8) перемешивание, RT, 30 дней	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачный раствор 3) прозрачный раствор 4) прозрачный раствор 5) прозрачный раствор 6) sticky goo (липкая слизь) 7) прозрачная жидкая фаза, светло-желтая слизь 8) прозрачная жидкая фаза, масло внизу
L-пироглутаминовая кислота	1:1	1) измельчить 4a с MeOH при 30 Гц в течение 3 × 10 мин. циклов 2) сушить под N ₂ 1 день	Наблюдения	1) липкая слизь 2) липкая слизь
L-пироглутаминовая кислота	1:2	1) добавить EtOH к 4a при перемешивании при ~75 °C 2) SC, ~75 °C при RT, выдержать при RT 4 дня. 3) морозильная камера, 2 дня 4) частичная SE 5) морозильная камера (закрытая), 3 дня 6) SE 7) добавить диэтиловый эфир при перемешивании 8) перемешивание, RT, 5 дней 9) декантировать жидкую фазу, высушить	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачный раствор 3) прозрачный раствор 4) прозрачный раствор 5) прозрачный раствор 6) sticky goo (липкая слизь) 7) прозрачная жидкая фаза, белая слизь 8) прозрачная жидкая фаза, белые твердые частицы 9) белые твердые частицы
			OM	мелкие частицы и агрегаты, B/E
			XRPD	Пироглутаминовый материал A +

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
		твердые частицы под N ₂		пироглутаминовая кислота
L-пироглутаминовая кислота	1:1	1) добавить EtOH к твердым частицам 4a и кислоты с обработкой ультразвуком 2) частичный FE, 1 день 3) испарение под потоком N ₂ 4) добавить диэтиловый эфир при перемешивании 5) добавить затравку, размешать, RT, 10 дней 6) вак. фильтр	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) небольшое количество прозрачного раствора 3) прозрачное вязкое масло 4) масло стало белым 5) прозрачная жидкая фаза, присутствуют белые твердые частицы 6) белые твердые частицы
			OM	мелкие частицы и агрегаты, В/Е
			XRPD	Пироглутаминовый материал В + пироглутаминовая кислота
L-пироглутаминовая кислота	1:1	1) добавить EtOH к твердым частицам 4a и кислоты с обработкой ультразвуком 2) в качестве альтернативы, добавить затравку ^a и аликвоты диэтилового эфира несколько раз при перемешивании до соотношения эфир/EtOH 6:1. 3) перемешивание, RT, 1 день 4) перемешивание, от 2 до 8 °C, 11 дней 5) SE 6) соскоблить твердые частицы вниз до масла, добавить	Обс/OM	1) прозрачный раствор 2) затравка всегда растворяется, всегда прозрачный раствор 3) прозрачный раствор 4) прозрачный раствор 5) липкое масло, небольшое количество твердых частиц на верхних стенках (пластинки неправильной формы, В/Е) 6) прозрачный раствор, снизу масло 7) прозрачная жидкая фаза, грязно-белые твердые частицы 8) грязно-белые твердые частицы

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
		диэтиловый эфир при перемешивании. 7) перемешивание, RT, 1 сут. 8) слить жидкость, сухие твердые частицы ненадолго под N ₂ .	ОМ (после стадии 8)	мелкие частицы и агрегаты, В/Е
			XRPD	Пироглутаминовый материал А + материал В + кислота
L-пироглутаминовая кислота	2: 1	1) добавить EtOH к твердым частицам 4a и кислоты с обработкой ультразвуком 2) фильтр 3) испарение в потоке N ₂ 4) добавить затравку ^b 5) добавить диэтиловый эфир при перемешивании 6) перемешивание, RT, 18 дней 7) вак. фильтр	Наблюдения	1) прозрачный раствор, несколько плавающих частиц 2) прозрачный раствор 3) прозрачное вязкое масло 4) затравка осталась 5) масло стало белым, прозрачная жидкая фаза 6) прозрачная жидкая фаза, белые твердые частицы 7) белые твердые частицы
			ОМ	мелкие частицы и агрегаты, В/Е
			XRPD	Пироглутаминовый материал В + пироглутаминовая кислота
2,3,5,6-тетраметил-пиразин (TMP)	1:10	1) добавить EtOH к 4a и твердым частицам кислоты с обработкой ультразвуком 2) RC (перемешивание), RT, 2 дня 3) добавить 10 моль экв. TMP	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачный раствор 3) присутствуют нерастворенные твердые частицы 4) прозрачный раствор

Коформер	Молярное соотношение 4a/Коформер	Условия	Технические приемы	Полученные результаты
	1:20	4) RC (перемешивание), RT, 36 дней		
L-триптофан	1:2	1) добавить EtOH к 4a и твердым частицам коформера при перемешивании при ~73 °C. 2) добавить воду к EtOH/вода 3:1 3) SC, от ~73 °C до RT, перемешивать при RT 1 день. 4) Вак. фильтр	Наблюдения	1) присутствуют нерастворенные твердые частицы 2) прозрачный раствор 3) прозрачная жидкая фаза, белые твердые частицы 4) блестящие белые твердые частицы (как жемчуг)
			OM	агрегаты, В/Е
			XRPD	L-триптофан
мочевина	1:2	1) добавить EtOH к твердым частицам 4a и мочевины с перемешиванием при ~74 °C 2) SC, ~74 °C до RT, перемешать при RT 1 день 3) морозильная камера, 3 дня 4) добавить EtOAc при перемешивании. (EtOAc/EtOH 6:1) 5) перемешивание, RT, 1 день 6) морозильная камера, 7 дней 7) декантировать жидкую фазу, высушить твердые частицы кратковременно под N ₂	Наблюдения	1) прозрачный раствор 2) прозрачный раствор 3) слегка мутная суспензия 4) слегка мутная суспензия 5) прозрачная жидкая фаза, небольшое количество твердых частиц 6) прозрачная жидкая фаза, небольшое количество белых твердых частиц 7) белые твердые частицы
			OM	иглы, В/Е
			XRPD	мочевина

^{a,b} различные партии затравок неохарактеризованного кристаллического материала, содержащих **4a** и пироглутаминовую кислоту.

[00156] Пример 4: Получение и характеристика формы В 4a/L-пролина

[00157] Эквимолярные количества аморфного **4a** и L-пролина (1: 1) смешивали в метаноле и нагревали примерно до 68 °С. Полученному раствору давали медленно остыть до комнатной температуры, при этом образовывалась белая суспензия. Затем суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение трех дней, после чего форму В в виде белого твердого вещества собирали фильтрованием и сушили.

[00158] В качестве альтернативы, аморфный **4a** и L-пролин в молярном соотношении 1:2 объединяли в этаноле и нагревали до около 82 °С с получением белой суспензии. Суспензию выдерживали при 82 °С в течение около 5 минут, давали медленно остыть до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение трех дней. Форму В собирали в виде белого твердого вещества фильтрованием и сушили.

[00159] Форма В представляет собой безводный сокристалл 1:2 **4a**/L-пролина. Форму В охарактеризовали с помощью XRPD (с индифицированием), DSC, TGA, DVS, рамановской спектроскопии, ИК-спектроскопии, протонного ЯМР, ВЭЖХ и элементного анализа.

[00160] Диаграмма XRPD для формы В была успешно проиндифицирована (таблица 2), и указано, что форма В состоит в основном или исключительно из монокристаллической фазы (фигура 1). Объем элементарной ячейки, полученный из проиндифицированного раствора, соответствует безводному сокристаллу 1:2 **4a**/L-пролина. В таблице 3 ниже представлены параметры элементарной ячейки.

[00161] Таблица 2: Наблюдаемые пики для формы В 4a/L-пролина

2θ	d пространство (Å)	Интенсивность (%)
$5,81 \pm 0,20$	$15,204 \pm 0,523$	36
$8,40 \pm 0,20$	$10,512 \pm 0,250$	21
$8,50 \pm 0,20$	$10,396 \pm 0,244$	16
$10,46 \pm 0,20$	$8,454 \pm 0,161$	29
$11,65 \pm 0,20$	$7,590 \pm 0,130$	15
$12,14 \pm 0,20$	$7,286 \pm 0,120$	30
$14,57 \pm 0,20$	$6,076 \pm 0,083$	43
$14,76 \pm 0,20$	$5,998 \pm 0,081$	71
$16,49 \pm 0,20$	$5,371 \pm 0,065$	11
$16,86 \pm 0,20$	$5,253 \pm 0,062$	100
$17,51 \pm 0,20$	$5,061 \pm 0,057$	78

18,16 ± 0,20	4,881 ± 0,053	21
18,39 ± 0,20	4,819 ± 0,052	25
18,89 ± 0,20	4,694 ± 0,049	52
19,00 ± 0,20	4,667 ± 0,049	70
19,17 ± 0,20	4,627 ± 0,048	30
19,41 ± 0,20	4,570 ± 0,047	61
19,58 ± 0,20	4,530 ± 0,046	27
19,93 ± 0,20	4,452 ± 0,044	14
21,05 ± 0,20	4,217 ± 0,040	47
21,48 ± 0,20	4,134 ± 0,038	10
21,82 ± 0,20	4,070 ± 0,037	34
23,43 ± 0,20	3,794 ± 0,032	19
23,56 ± 0,20	3,774 ± 0,032	29
23,77 ± 0,20	3,740 ± 0,031	24
24,36 ± 0,20	3,651 ± 0,030	44
25,13 ± 0,20	3,541 ± 0,028	17
25,71 ± 0,20	3,462 ± 0,026	10
26,36 ± 0,20	3,378 ± 0,025	21
26,60 ± 0,20	3,348 ± 0,025	16
26,94 ± 0,20	3,306 ± 0,024	14
27,18 ± 0,20	3,278 ± 0,024	9
27,48 ± 0,20	3,243 ± 0,023	9
27,67 ± 0,20	3,221 ± 0,023	14
27,97 ± 0,20	3,188 ± 0,022	13
28,28 ± 0,20	3,153 ± 0,022	9
28,91 ± 0,20	3,086 ± 0,021	19
29,38 ± 0,20	3,037 ± 0,020	12
29,75 ± 0,20	3,001 ± 0,020	10
29,99 ± 0,20	2,977 ± 0,019	8

[00162] Таблица 3: Параметры элементарной ячейки для формы В 4а/L-пролина

Тип Бравэ	Примитивная моноклинная
a [Å]	11 130
b [Å]	10,168
c [Å]	16,094
α [град]	90
β [град]	109,27
γ [град]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	1719,3

Хиральное содержание?	Хиральный
Символ экстинкции	P 1 2 ₁ 1
Пространственная группа(ы)	P2 ₁ (4)

[00163] Образец формы В, выделенный из суспензии MeOH, охарактеризовали с помощью протонного ЯМР и ВЭЖХ. Данные протонного ЯМР показывают стехиометрию **4a**/L-пролина 1:2 без обнаружения остаточного растворителя. Чистота **4a** в образце составила 99,7% по данным ВЭЖХ.

[00164] Термограммы DSC и TGA для формы В представлены на фигуре 2 и фигуре 3, соответственно. Данные нанесены на график отдельно, поскольку для каждого способа анализировались разные образцы. Образец, проанализированный с помощью TGA, был выделен из суспензии MeOH, в то время как образец DSC получили в результате эксперимента образования сокристаллов в MeOH. При TGA при температуре окружающей среды и 190 °C практически не наблюдается потери массы, что соответствует безводному/несольватированному материалу. DSC также согласуется с этим, не показывая заметных тепловых явлений до начала эндотермического события при 208 °C, с перекрывающимся сильным экзотермическим явлением. Следует отметить, что после данного анализа образец выходил из чаши, что, вероятно, способствовало величине экзотермы. Данные события, вероятно, соответствует плавлению/диссоциации сокристалла. Аналогичным образом, уменьшение крутизны в термограмме TGA выше 190 °C, вероятно, связано с улетучиванием части L-пролинового компонента сокристалла, с последующим вероятным разложением.

[00165] Для дальнейшего подтверждения стехиометрии сокристалла, форму В анализировали с помощью C, H, N, F и O элементного анализа (таблица 4). Сравнение экспериментальных значений процента композиции с теоретическими значениями для 1:1 и 1:2 сокристалла показывают, что образец более близко соответствует 1:2 сокристаллу. Данный результат согласуется с другими характеристическими данными.

[00166] Таблица 4: Элементный анализ формы В **4a**/L-пролина

Теоретический 1:1 сокристалл	Теоретический 1:2 сокристалл	Результаты экспериментов
------------------------------	------------------------------	--------------------------

61,9% C	60,3% C	59,78% C
7,0% H	7,1% H	6,88% H
5,0% N	6,2% N	6,28% N
3,4% F	2,8% F	2,79% F
22,7% O	23,6% O	25,12% O

[00167] Изотерма динамической сорбции паров (DVS) для формы В показана на фигуре 4. Увеличение массы на 2,3% по массе было отмечено при относительной влажности от 5% до 95%, при этом большая часть сорбции происходила при относительной влажности выше 50%. Вся данная масса была потеряна при десорбции с незначительным гистерезисом. Кинетическое уравнивание для сорбции паров не достигалось на стадии сорбции в интервале от 85% до 95% RH из-за прерывания эксперимента, что указывает на то, что сокристалл потенциально может улавливать больше влаги, чем было измерено, если бы ему было позволено более длительное время уравнивания. Анализ материала после DVS с помощью XRPD не показал наблюдаемых изменений формы.

[00168] ИК-спектры и рамановские спектры были получены для формы В и представлены на фигуре 5 и фигуре 6, соответственно.

[00169] Пример 5: Определение рентгеновской структуры монокристалла 4a/L-пролина формы В

[00170] Сбор данных

[00171] Бесцветная пластинка формы В 4a/L-пролина ($C_{34}H_{48}FN_3O_{10}$ [$C_{24}H_{30}FNO_6$, $2(C_5H_9NO_2)$]), имеющая приблизительные размеры $0,70 \times 0,45 \times 0,30$ мм, была установлена на нейлоновой петле в произвольной ориентации. Предварительное изучение и сбор данных проводились с излучением Cu K α ($\lambda = 1,54178$ Å) на дифрактометре Rigaku Rapid II, оснащенном конфокальной оптикой. Уточнения были выполнены с использованием SHELX2013 (Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.*, **2008**, A64, 112).

[00172] Параметры элементарной ячейки и матрица ориентации для сбора данных были получены из уточнения способом наименьших квадратов с использованием установочных

углов 21646 отражений в диапазоне $4^\circ < \theta < 68^\circ$. Уточненная мозаичность по DENZO/SCALEPACK составила $0,44^\circ$, что указывает на хорошее качество кристаллов (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307). Пространственная группа была определена с помощью программы XPREP (Bruker, XPREP in SHELXTL v. 6.12., Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA, **2002**). На основании систематического наличия следующих условий $0k0$ $k = 2n$ и последующего уточнения способом наименьших квадратов, пространственная группа была определена как $P2_1$ (№ 4).

[00173] Данные были собраны до максимального угла дифракции (2θ) $135,73^\circ$, при RT.

[00174] Редукция данных

[00175] Рамки были интегрированы с HKL3000 (Otwinowski (**1997**)). Всего было собрано 21646 отражений, из которых 5936 были уникальными. К данным были применены поправки Лоренца и поляризации. Линейный коэффициент поглощения составляет $0,833 \text{ мм}^{-1}$ для Cu K α -излучения. Была применена эмпирическая поправка на поглощение с помощью SCALEPACK (Otwinowski (**1997**)). Коэффициенты пропускания варьировались от 0,128 до 0,779. Была применена коррекция вторичной экстинкции (Sheldrick (**2008**)). Конечный коэффициент, уточненный способом наименьших квадратов, составил 0,0157(11) (в абсолютных единицах). Усреднялись интенсивности эквивалентных отражений. Коэффициент согласования для усреднения составил 4,1% в зависимости от интенсивности.

[00176] Расшифровка и уточнение структуры

[00177] Структура была расшифрована прямыми способами с использованием программы SHELXT (Sheldrick (**2008**)). Остальные атомы были локализованы в последующих разностных синтезах Фурье. Атомы водорода были включены в уточнение, но не могли перемещаться на атоме, с которым они связаны. Структура была уточнена полноматричным способом наименьших квадратов путем минимизации функции:

$$\sum w(F_o^2 - |F_c|^2)^2$$

Масса w определяется как $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0640P)^2 + (0.5095P)]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$.

[00178] Коэффициенты рассеяния были взяты из «Международных таблиц для кристаллографии» (International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, **1992**, Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4). Из 5936 отражений, использованных в уточнениях, только отражения с $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ были использованы при расчете остаточной подгонки, R . В расчетах использовалось всего 5601 отражений. Последний цикл уточнения включал 490 переменных параметров и сходиллся (наибольший сдвиг параметра был $<0,01$ раза от его расчетного стандартного отклонения) с невзвешенными и взвешенными факторами согласования:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,0422$$

$$R_w = \sqrt{\left(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \right)} = 0,1141$$

[00179] Стандартное отклонение наблюдения за единичной массой (качество подгонки) составило 1,062. Самый высокий пик конечной разности Фурье имел высоту 0,187 е/Å³. Минимальный отрицательный пик имел высоту -0,193 е/Å³.

[00180] Расчетная картина порошковой рентгеновской дифракции (XRPD)

[00181] Расчетная диаграмма XRPD была создана для Cu-излучения с использованием ртути (Macrae, C. F. Edgington, P. R. McCabe, P. Pidcock, E. Shields, G. P. Taylor, R. Towler M. and van de Streek, J.; *J. Appl. Cryst.*, **2006**, 39, 453-457), а также координат атомов, пространственной группы и параметров элементарной ячейки из структуры монокристалла.

[00182] Диаграммы эллипсоидов атомных смещений и упаковки

[00183] Диаграмма эллипсоидов атомных смещений была подготовлена с использованием программы Mercury (Macrae (**2006**)). Атомы представлены анизотропными тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%. Диаграммы упаковки и дополнительные рисунки были созданы с помощью Mercury (Macrae (**2006**)). Водородная связь представлена пунктирными линиями. Оценку хиральных центров проводили с помощью программы PLATON (Spek, A. L. *PLATON. Molecular Graphics Program*. Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, **2008**. Spek, A. L., *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7). Абсолютная конфигурация оценивается с использованием специфики правил молекулярной хиральности (Cahn, R.S.; Ingold, C; Prelog, V. *Angew. Chem. Intern. Ed. Eng.*, **1966**, 5, 385; Prelog, V., Helmchen, G. *Angew. Chem. Intern. Ed. Eng.*, **1982**, 21, 567).

[00184] Результаты

[00185] Параметры моноклинной ячейки и расчетный объем представляют собой: $a = 11,1270(4) \text{ \AA}$, $b = 10,1566(4) \text{ \AA}$, $c = 16,0790(6) \text{ \AA}$, $\beta = 109,309(2)^\circ$ ($\alpha = \gamma = 90^\circ$), $V = 1714,91(11) \text{ \AA}^3$. Формульная масса асимметричного звена в кристаллической структуре формы В составляет $677,75 \text{ г моль}^{-1}$ с $Z = 2$, что дает рассчитанную плотность $1,313 \text{ г см}^{-3}$. Пространственная группа была определена как $P2_1$ (№ 4). Сводные данные о кристаллах и параметры сбора кристаллографических данных представлены в таблице 5.

[00186] Таблица 5 Кристаллические данные и параметры сбора данных для формы В 4a/L-пролина

формула	$\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{FN}_3\text{O}_{10}$
формульная масса	677,77
пространственная группа	$P2_1$ (№ 4)
$a, \text{ \AA}$	11,1270(4)
$b, \text{ \AA}$	10,1566(4)
$c, \text{ \AA}$	16,0790(6)
$\beta, \text{ град}$	109,309(2)
$V, \text{ \AA}^3$	1714,91(11)
Z	2
$d_{\text{расч}}, \text{ г см}^{-3}$	1,312
размеры кристалла, мм	0,25 x 0,20 x 0,16
температура, К	295
излучение (длина волны, $\text{ \AA}$)	Cu K_α (1,54178)
монокроматор	конфокальная оптика
линейный коэффициент абс, мм^{-1}	0,833
применена поправка на поглощение	эмпирическая
коэффициенты пропускания: мин., макс.	0,128, 0,779
дифрактометр	Rigaku RAPID-II
h, k, l диапазон	От -13 до 13 от -12 до 12 от -18 до 18
2θ интервал, град	8,42–135,73
мозаичность, град	0,44
используемые программы	SHELXTL
F_{000}	724
собранные данные	21646
уникальные данные	5936

R _{int}	0,041
данные, используемые в уточнении	5936
отсечка, используемая в расчетах R-фактора	$F_o^2 > 2.0s(F_o^2)$
данные с $I > 2.0s(I)$	5601
уточненный коэффициент экстинкции	0,0157
количество переменных	490
наибольший сдвиг/esd в последнем цикле	0
R(F _o)	0,0422
R _w (F _o ²)	0,1141
степень соответствия	1,062
определение абсолютной структуры	Параметр ^b Flack (-0,02(11)) Параметр ^c Хофта (-0,02(5)) Охват Friedel 92%

^a Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307.

^b Flack, H. D. *Acta Cryst.*, **1983** A39, 876.

^c Hoof, R. W. W., Straver, L. H., and Spek, A. L. *J. Appl. Cryst.*, **2008**, 41, 96-103.

[00187] Параметры пространственной группы и элементарной ячейки соответствуют параметрам, полученным из XRPD-анализа формы В (см. Таблицу 3 выше).

[00188] Качество полученной структуры является высоким, о чем свидетельствует остаточная подгонка, *R*, параметр, равный 0,0422 (4,22%). *R*-значения в диапазоне от 0,02 до 0,06 указаны для наиболее надежно определенных структур (Glusker, Jenny Pickworth; Trueblood, Kenneth N. *Crystal Structure Analysis: A Primer*, 2nd ed.; Oxford University press: New York, **1985**; p.87).

[00189] Чертеж эллипсоидов атомных смещений формы В показан на фигуре 7. Молекула, наблюдаемая в асимметричной единице монокристаллической структуры, согласуется с предложенной молекулярной структурой **4a**. Асимметричная единица, показанная на фигуре 7, содержит одну молекулу **4a** и две молекулы L-пролина, что соответствует стехиометрии 1:2 **4a**: L-пролина. Два протона были локализованы с последующим уточнением независимо на обоих атомах азота пролина, что указывает на цвиттерионы. Обе молекулы L-пролина неупорядочены по двум позициям, с заполненностью после уточнения составляющей 82/18% и 71/29%.

[00190] Абсолютная структура может быть определена посредством анализа аномального рассеяния рентгеновских лучей кристаллом. Уточненный параметр x , известный как параметр Флэка (Flack, H. D.; Bernardinelli, G., *Acta Cryst.* **1999**, *A55*, 908; Flack, H. D.; Bernardinelli, G., *J. Appl. Cryst.* **2000**, *33*, 1143; Flack, H. D. *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 876; Parsons, S., Flack, H. D., Wagner, T., *Acta Cryst.* **2013**, *B69*, 249-259), кодирует относительное содержание данных двух компонентов в инверсионном двойнике. Структура содержит часть 1-х уточняемой модели и часть x ее инверсионной модели. При условии, что получена низкая стандартная неопределенность, параметр Флэка должен быть близок к 0, если разрешенная структура верна, и близким к 1, если инверсионная модель верна. Измеренный параметр Флэка для структуры формы В, показанной на фигуре 7, равен -0,02 со стандартной неопределенностью 0,11, что указывает на слабую способность различения инверсии, и, следовательно, интерпретацию параметра Флэка сделать невозможно. Ошибка в стандартной неопределенности препятствует присвоению, основанному исключительно на факторе Флэка.

[00191] Уточнение параметра Флэка (x) не приводит к количественному утверждению об абсолютном назначении структуры. Однако подход, применяющий байесовскую (Bayesian) статистику к различиям Bijvoet, может предоставить ряд вероятностей для различных гипотез абсолютной структуры (Hooft, R.W.W., Straver, L.H., and Spek, A.L. *J. Appl. Cryst.*, **2008**, *41*, 96-103; Bijvoet, J.M.; Peerdeman, A.F.; van Bommel A.J. *Nature* **1951**, *168*, 271). Данный анализ обеспечивает параметр эквивалента Флэка (Хофта) в дополнение к вероятностям того, что абсолютная структура является правильной, неправильной или рацемическим двойником. Для текущего набора данных параметр эквивалента Флэка (Хофта) был определен равным -0,02(5), вероятность того, что структура верна, равна 1,000, вероятность того, что структура неверна, составляет $0,9 \times 10^{-91}$, и вероятность того, что материал является рацемическим двойником, составляет $0,2 \times 10^{-24}$. Следовательно, абсолютная конфигурация модели на фигуре 7 верна. Данная структура содержит четыре хиральных центра на **4a**, расположенных в C7, C9, C11 и C12 (фигура 7), которые связаны в конфигурации *R*, *R*, *S* и *R* соответственно, и по одному хиральному центру на каждой из молекул пролина в C26 и C31, причем оба связываются в *S*-конфигурации.

[00192] На фигуре 8 показана расчетная XRPD-диаграмма формы В, полученная на основе монокристаллической структуры. Ранее проиндцированная экспериментальная

XRPD-диаграмма формы В (пример 4) показана выше и согласуется с рассчитанной XRPD-диаграммой (фигура 9).

[00193] Пример 6: Получение и характеристика формы С 4a/L-пролина

[00194] Эквимолярное количества аморфного **4a** и L-пролина (1:1) суспендировали и затем перемешивали в ацетоне при RT в течение 3 дней. Суспензию фильтровали, чтобы собрать форму С в виде белого твердого вещества.

[00195] Форма С также получали путем растворения эквимолярных количеств аморфного **4a** и L-пролина в этаноле. Затем ацетон вводили в раствор путем паровой диффузии (VD) для осаждения формы С.

[00196] Данные указывают на то, что форма С состоит из 1:1 сокристалла с 1 моль ацетона, присутствующего в кристаллической решетке, хотя ацетон не участвует в образовании водородной связи. Данные монокристалла подтверждают химический и твердофазный составы.

[00197] Диаграмма XRPD для формы С (фигура 10) была успешно проиндицирована, и наблюдаемые пики показаны в таблице 6.

[00198] Таблица 6: Наблюдаемые пики для формы С 4a/L-пролина

$^{\circ}2\theta$	d пространство (Å)	Интенсивность (%)
$8,73 \pm 0,20$	$10,126 \pm 0,232$	67
$10,51 \pm 0,20$	$8,414 \pm 0,160$	46
$11,83 \pm 0,20$	$7,477 \pm 0,126$	32
$12,10 \pm 0,20$	$7,308 \pm 0,120$	62
$12,26 \pm 0,20$	$7,214 \pm 0,117$	36
$12,44 \pm 0,20$	$7,110 \pm 0,114$	31
$14,64 \pm 0,20$	$6,047 \pm 0,082$	97
$15,14 \pm 0,20$	$5,847 \pm 0,077$	50
$16,13 \pm 0,20$	$5,492 \pm 0,068$	13
$17,53 \pm 0,20$	$5,055 \pm 0,057$	100
$18,26 \pm 0,20$	$4,855 \pm 0,053$	62
$18,91 \pm 0,20$	$4,688 \pm 0,049$	71
$19,36 \pm 0,20$	$4,580 \pm 0,047$	74
$19,56 \pm 0,20$	$4,536 \pm 0,046$	56

20,17 ± 0,20	4,399 ± 0,043	20
20,97 ± 0,20	4,232 ± 0,040	24
21,15 ± 0,20	4,197 ± 0,039	22
21,33 ± 0,20	4,163 ± 0,039	54
21,55 ± 0,20	4,121 ± 0,038	29
22,40 ± 0,20	3,966 ± 0,035	14
23,18 ± 0,20	3,834 ± 0,033	29
23,71 ± 0,20	3,750 ± 0,031	20
24,02 ± 0,20	3,701 ± 0,030	33
24,34 ± 0,20	3,654 ± 0,030	25
24,73 ± 0,20	3,597 ± 0,029	40
25,87 ± 0,20	3,441 ± 0,026	23
26,54 ± 0,20	3,356 ± 0,025	17
26,71 ± 0,20	3,335 ± 0,025	15
27,09 ± 0,20	3,289 ± 0,024	12
27,38 ± 0,20	3,254 ± 0,023	16
27,86 ± 0,20	3,200 ± 0,023	8
28,40 ± 0,20	3,140 ± 0,022	12
28,73 ± 0,20	3,105 ± 0,021	11
29,05 ± 0,20	3,071 ± 0,021	10
29,45 ± 0,20	3,031 ± 0,020	23

[00199] Параметры элементарной ячейки из XRPD-индицирования представлены в таблице 7 ниже:

[00200] **Таблица 7: Параметры элементарной ячейки для формы С 4а/L-пролина**

Тип Бравэ	Примитивная моноклинная
a [Å]	10,992
b [Å]	10,275
c [Å]	15,362
α [град]	90
β [град]	108,07
γ [град]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	1649,5
Хиральное содержание?	Хиральный
Символ экстинкции	P 1 2 ₁ 1
Пространственная группа(ы)	P2 ₁ (4)

[00201] TGA-термограмма для формы С показывает ступенчатую потерю массы, в соответствии с выводом о том, что материал состоит из сольвата с ацетоном (фигура 11). Ацетон испаряется в два отдельных этапа. На первой стадии наблюдается потеря 2,6% массы при температуре от ~60 до 150 °C. Если исходить из предположения, что летучим соединением является ацетон, 2,6 масс.% соответствуют 0,26 моль (или ~1/4 от общего количества ацетона на монокристаллическую структуру). Вторая стадия потери массы в диапазоне от 150 до 220 °C соответствует потере 6,7% массы или 0,70 моля, если предполагается, что ацетон является единственным летучим соединением.

[00202] Пример 7: Определение рентгеновской структуры монокристалла формы С 4a/L-пролина

[00203] Бесцветная пластинка $C_{32}H_{45}FN_2O_9$ [$C_{24}H_{30}FNO_6$, $C_5H_9NO_2$, C_3H_6O], имеющая приблизительные размеры $0,19 \times 0,18 \times 0,10$ мм, была установлена на волокне в случайной ориентации. Предварительное изучение и сбор данных проводились с $Cu K\alpha$ излучением ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) на дифрактометре Rigaku Rapid II, оснащенный конфокальной оптикой. Уточнения были выполнены с использованием программы SHELX2013 (Sheldrick (2008)).

[00204] Параметры элементарной ячейки и матрица ориентации для сбора данных были получены из уточнения способом наименьших квадратов с использованием установочных углов 12615 отражений в диапазоне $4^\circ < \theta < 59^\circ$. Уточненная мозаичность по DENZO/SCALEPACK составила $0,25^\circ$, что указывает на хорошее качество кристаллов (Otwinowski (1997)). Пространственная группа была определена с помощью программы XPREP (Bruker (2002)). На основании систематического наличия следующих условий $0k0$ $k = 2n$ и последующего уточнения способом наименьших квадратов, пространственная группа была определена как $P2_1$ (№ 4).

[00205] Данные были собраны до максимального угла дифракции (2θ) $117,84^\circ$ при комнатной температуре.

[00206] Рамки были интегрированы с HKL3000 (Bruker (2002)). Всего было собрано 12615 отражений, из которых 4368 были уникальными. К данным были применены поправки Лоренца и поляризации. Линейный коэффициент поглощения составляет $0,788 \text{ мм}^{-1}$ для $Cu K\alpha$ -излучения. Была применена эмпирическая поправка на поглощение с

помощью SCALEPACK (Bruker (2002)). Коэффициенты пропускания варьировались от 0,060 до 0,924. Была применена коррекция вторичной экстинкции (Sheldrick (2008)). Конечный коэффициент, уточненный способом наименьших квадратов, составил 0,0049(7) (в абсолютных единицах). Усреднялись интенсивности эквивалентных отражений. Коэффициент согласования для усреднения составил 4,8% на основе интенсивности.

[00207] Расшифровку и уточнение структуры выполняли аналогично примеру 5 выше. Из 4368 отражений, использованных в уточнениях, только отражения с $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ были использованы при расчете остаточной подгонки, R . В расчетах использовалось всего 3518 отражений. Последний цикл уточнения включал 417 переменных параметров и сходилась (наибольший сдвиг параметра был $<0,01$ раза от его расчетного стандартного отклонения) с невзвешенными и взвешенными факторами согласования:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,0535$$

$$R_w = \sqrt{\left(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \right)} = 0,1305$$

[00208] Стандартное отклонение наблюдения за единичной массой (качество подгонки) составило 1,078. Самый высокий пик конечной разности Фурье имел высоту 0,271 е/Å³. Минимальный отрицательный пик имел высоту -0,167 е/Å³.

[00209] Расчетная диаграмма XRPD и диаграмма эллипсоидных атомных смещений были созданы в соответствии с процедурой, описанной в примере 5.

[00210] Параметры моноклинной ячейки и расчетный объем представляют собой: $a = 10,9962(6)$ Å, $b = 10,2721(6)$ Å, $c = 15,3197(9)$ Å, $\beta = 107,937(4)^\circ$ ($\alpha = \gamma = 90^\circ$), $V = 1646,32(17)$ Å³. Формульная масса асимметричной единицы в кристаллической структуре формы С составляет 620,70 г моль⁻¹ с $Z = 2$, что приводит к расчетной плотности 1,252 г см⁻³. Пространственная группа была определена как $P2_1$ (№ 4). Сводные данные о кристаллах и параметры сбора кристаллографических данных представлены в таблице 8. Параметры пространственной группы и элементарной ячейки соответствуют тем, которые были получены ранее с помощью XRPD-индирования (Пример 6).

[00211] **Таблица 8 Кристаллические данные и параметры сбора данных для формы С 4a/L-пролина**

формула	C ₃₂ H ₄₅ FN ₂ O ₉
формульная масса	620,72
пространственная группа	P2 ₁ (№ 4)
a, Å	10,9962(6)
b, Å	10,2721(6)
c, Å	15,3197(9)
b, град	107,93(4)
V, Å ³	1646,32 (16)
Z	2
d _{расч} , г см ⁻³	1,252
размеры кристалла, мм	0,19 x 0,18 x 0,15
температура, К	293
излучение (длина волны, Å)	Cu K _α (1,54178)
монокроматор	конфокальная оптика
линейный коэффициент абс, мм ⁻¹	0,788
применена поправка на поглощение	эмпирический
коэффициенты пропускания: мин., макс.	0,79, 0,89
дифрактометр	Rigaku RAPID-II
h, k, l диапазон	От -12 до 12 от -11 до 11-17 до 17
2θ интервал, град	6.06–126.82
мозаичность, град	0,25
используемые программы	SHELXTL
F ₀₀₀	664
собранные данные	12615
уникальные данные	4368
R _{int}	0,048
данные, используемые в уточнении	4368
отсечка, используемая в расчетах R-фактора	F _o ² > 2.0σ(F _o ²)
данные с I > 2,0 σ (I)	3518
уточненный коэффициент экстинкции	0,0049
количество переменных	417
наибольший сдвиг/esd в последнем цикле	0
R(F _o)	0,054
R _w (F _o ²)	0,131
степень соответствия	1,078

определение структуры	абсолютной	Параметр Флэка ^b (0,08(14)) Параметр Хофта ^c (0,09(9)) Охват Friedel 86%
--------------------------	------------	--

^a Otwinowski (1997).

^b Flack (1983).

^c Hoofit (2008).

[00212] Чертеж эллипсоидов атомных смещений формы С показан на фигуре 12. Молекула, наблюдаемая в асимметричной единице монокристаллической структуры, согласуется с предложенной молекулярной структурой **4a**/L-пролина. Асимметричная единица, показанная на фигуре 12, содержит одну молекулу **4a**, одну молекулу L-пролина и одну молекулу ацетона. Два протона были локализованы и уточнены независимо на атоме азота пролина, что указывает на цвиттерион.

[00213] На фигуре 13 показана расчетная XRPD-диаграмма формы С, полученная из монокристаллической структуры. Экспериментальная XRPD-диаграмма основного материала, из которого был получен кристалл, показана на фигуре 10, как описано выше. Все пики на экспериментальных диаграммах представлены на рассчитанной XRPD-диаграмме, что указывает на то, что основной материал, вероятно, является одной фазой. Различия в интенсивностях рассчитанных и экспериментальных порошковых дифрактограмм часто связаны с предпочтительной ориентацией. Предпочтительная ориентация - это тенденция кристаллов выстраиваться в некоторой степени упорядоченности. Такая предпочтительная ориентация образца может значительно повлиять на интенсивности пиков, но не на их положения, на экспериментальной порошковой дифрактограмме.

[00214] Для текущего набора данных параметр эквивалента Флэка (Хофта) был определен способом, описанным в примере 5, и было определено, что он равен 0,09(9), вероятность того, что структура верна, равна 1,000, вероятность того, что структура неправильная, составляет $0,4 \times 10^{-21}$, и вероятность того, что материал является рацемическим двойником, составляет $0,4 \times 10^{-4}$.

[00215] Следовательно, абсолютная конфигурация модели на фигуре 12, вероятно, верна. Данная структура содержит четыре хиральных центра на **4a**, расположенных в C7, C9, C11 и C12 (фигура 12), которые связаны в конфигурации *R, R, S, R*, соответственно, и

один хиральный центр на пролине, расположенном в C26, который связывается в конфигурации *S*.

[00216] Пример 8: Получение и характеристика формы D 4a/L-пролина

[00217] Эквимольные количества аморфного **4a** и L-пролина объединяли в ацетонитриле с получением жидкой суспензии, которую затем нагревали около до 85 °С. Суспензию охлаждали до около 71 °С, высевали с небольшим количеством материала, полученным в примере 1, и выдерживали при температуре около 71 °С до около 15 минут. Затем суспензии давали медленно остыть до RT и затем перемешивали в течение трех дней. Полученную белую суспензию фильтровали с получением формы D, которую затем сушили.

[00218] Форму D также получали путем объединения эквимольных количеств аморфного **4a** и L-пролина в этаноле, нагревания до около 82 °С и выдерживания при данной температуре в течение около 15 минут, охлаждения до около 76 °С, высевания с небольшим количеством материала, полученным в примере 1, медленного охлаждения до температуры и перемешивания в течение трех дней. Полученную грязно-белую суспензию фильтровали, и собранное количество формы D сушили в вакууме при ~48 °С.

[00219] Форма D состоит из безводного/несольватированного сокристалла 1:2 **4a**/L-пролина. Диаграмма XRPD для формы D была успешно проиндексирована, что указывает на то, что материал состоит в основном или исключительно из одной кристаллической фазы (фигура 14, таблица 9). Объем элементарной ячейки (таблица 10), полученный из раствора индексирования, соответствует безводному сокристаллу 1:2 **4a**/L-пролина.

[00220] Таблица 9: Наблюдаемые пики для формы D 4a/L-пролина

2θ	d пространство (Å)	Интенсивность (%)
$2,82 \pm 0,20$	$31,302 \pm 2,219$	13
$5,68 \pm 0,20$	$15,535 \pm 0,546$	50
$8,45 \pm 0,20$	$10,455 \pm 0,247$	16
$9,20 \pm 0,20$	$9,605 \pm 0,208$	100
$9,78 \pm 0,20$	$9,038 \pm 0,184$	24
$10,46 \pm 0,20$	$8,454 \pm 0,161$	10
$11,42 \pm 0,20$	$7,741 \pm 0,135$	25

11,83 ± 0,20	7,475 ± 0,126	62
12,17 ± 0,20	7,265 ± 0,119	33
13,15 ± 0,20	6,729 ± 0,102	37
14,42 ± 0,20	6,138 ± 0,085	23
14,62 ± 0,20	6,054 ± 0,082	70
16,19 ± 0,20	5,470 ± 0,067	84
16,46 ± 0,20	5,382 ± 0,065	16
16,94 ± 0,20	5,231 ± 0,061	47
17,16 ± 0,20	5,163 ± 0,060	80
17,56 ± 0,20	5,047 ± 0,057	14
18,22 ± 0,20	4,864 ± 0,053	24
18,45 ± 0,20	4,804 ± 0,052	75
18,95 ± 0,20	4,680 ± 0,049	21
19,10 ± 0,20	4,643 ± 0,048	30
19,31 ± 0,20	4,593 ± 0,047	46
19,52 ± 0,20	4,544 ± 0,046	77
20,15 ± 0,20	4,403 ± 0,043	94
20,98 ± 0,20	4,230 ± 0,040	45
21,15 ± 0,20	4,196 ± 0,039	62
21,53 ± 0,20	4,124 ± 0,038	25
22,49 ± 0,20	3,951 ± 0,035	18
22,96 ± 0,20	3,870 ± 0,033	26
23,35 ± 0,20	3,807 ± 0,032	49
23,98 ± 0,20	3,707 ± 0,030	29
24,51 ± 0,20	3,629 ± 0,029	52
25,34 ± 0,20	3,512 ± 0,027	40
25,95 ± 0,20	3,431 ± 0,026	22
26,64 ± 0,20	3,343 ± 0,025	14
27,07 ± 0,20	3,291 ± 0,024	15
27,70 ± 0,20	3,218 ± 0,023	16
27,88 ± 0,20	3,198 ± 0,022	27
28,30 ± 0,20	3,151 ± 0,022	17
29,04 ± 0,20	3,072 ± 0,021	12
29,45 ± 0,20	3,030 ± 0,020	14

[00221] Таблица 10: Параметры элементарной ячейки для формы D 4a/L-пролина

Тип Бравэ	Примитивная орторомбическая
a [Å]	10,092
b [Å]	11,112

c [Å]	30 974
α [град]	90
β [град]	90
γ [град]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	3473,3
Хиральное содержание?	Хиральный
Символ экстинкции	P 2 ₁ 2 ₁ –
Пространственная группа(ы)	P2 ₁ 2 ₁ (18)

[00222] Форма D была охарактеризована термическими способами, протонным ЯМР, ВЭЖХ и DVS. Наложение термограмм DSC и TGA для высушенной формы D показано на фигуре 15. Незначительная потеря массы при TGA до 185 °C и отсутствие широкой эндотермы десольватации при DSC соответствуют безводному/несольватированному материалу. Небольшая широкая эндотерма была отмечена при 132 °C (максимум пика). Острая эндотерма с началом при 211 °C соотносится с крутой ступенчатой потерей массы в 26 масс.% в TGA-термограмме, вероятно, что соответствует одновременному плавлению сокристалла и улетучиванию L-пролина.

[00223] Данные протонного ЯМР указывают на стехиометрию 1:2 **4a**/L-пролина с 0,2 масс.% обнаруженного остаточного этанола. Чистота **4a** в образце составила 99,6% по данным ВЭЖХ.

[00224] Изотерма DVS для формы D показана на фигуре 16. Материал демонстрирует значительную гигроскопичность, в частности, относительную влажность (RH) выше 55%, при этом прирост массы в 4,7 масс.% отмечается в интервале от 5 до 95% относительной влажности. Вся данная масса была потеряна при десорбции с незначительным гистерезисом. Следует отметить, что кинетическое уравнивание сорбции паров истекло на стадии сорбции в интервале от 5 до 95% RH, что указывает на то, что сокристалл потенциально мог бы улавливать больше влаги, чем было измерено, если бы ему было позволено более длительное время уравнивания.

[00225] Пример 9: Получение и характеристика формы G 4a/L-пролина

[00226] Аморфный **4**, пиразин, и L-пролин были объединены в 1:20:1 молярных соотношениях, соответственно, сначала растворяя пиразин в метилэтилкетоне и MeOH (в соотношении 90:10, об/об). Раствор пиразина добавляли к смеси **4с** и L-пролина и перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней с получением непрозрачной белой суспензии. Форму G выделяли путем вакуумной фильтрации суспензии.

[00227] Форма G состоит из MEK сольватированного сокристалла **4a/L**-пролина. Форма G показала уникальную кристаллическую структуру с помощью XRPD (фигура 17), которая была проиндексирована (таблица 11).

[00228] Таблица 11: Наблюдаемые пики для формы G 4a/L-пролина

2θ	d пространство (Å)	Интенсивность (%)
$8,66 \pm 0,20$	$10,200 \pm 0,235$	50
$10,42 \pm 0,20$	$8,480 \pm 0,162$	47
$11,85 \pm 0,20$	$7,461 \pm 0,125$	43
$12,09 \pm 0,20$	$7,316 \pm 0,121$	27
$12,20 \pm 0,20$	$7,247 \pm 0,118$	39
$14,62 \pm 0,20$	$6,056 \pm 0,082$	100
$14,93 \pm 0,20$	$5,927 \pm 0,079$	45
$16,14 \pm 0,20$	$5,485 \pm 0,068$	7
$17,40 \pm 0,20$	$5,092 \pm 0,058$	85
$17,85 \pm 0,20$	$4,965 \pm 0,055$	53
$18,22 \pm 0,20$	$4,865 \pm 0,053$	27
$18,31 \pm 0,20$	$4,842 \pm 0,052$	25
$18,79 \pm 0,20$	$4,719 \pm 0,050$	64
$19,28 \pm 0,20$	$4,600 \pm 0,047$	85
$19,43 \pm 0,20$	$4,565 \pm 0,047$	46
$19,81 \pm 0,20$	$4,479 \pm 0,045$	22
$20,43 \pm 0,20$	$4,344 \pm 0,042$	6
$20,94 \pm 0,20$	$4,239 \pm 0,040$	23
$21,14 \pm 0,20$	$4,198 \pm 0,039$	47
$21,59 \pm 0,20$	$4,113 \pm 0,038$	24
$22,15 \pm 0,20$	$4,010 \pm 0,036$	12
$22,66 \pm 0,20$	$3,921 \pm 0,034$	25
$23,79 \pm 0,20$	$3,738 \pm 0,031$	37
$24,28 \pm 0,20$	$3,663 \pm 0,030$	34
$24,56 \pm 0,20$	$3,622 \pm 0,029$	23

24,77 ± 0,20	3,592 ± 0,029	10
25,42 ± 0,20	3,501 ± 0,027	13
25,94 ± 0,20	3,432 ± 0,026	15
26,07 ± 0,20	3,415 ± 0,026	15
26,62 ± 0,20	3,345 ± 0,025	12
26,80 ± 0,20	3,323 ± 0,024	10
27,33 ± 0,20	3,261 ± 0,023	13
27,89 ± 0,20	3,197 ± 0,022	7
28,18 ± 0,20	3,165 ± 0,022	10
28,59 ± 0,20	3,120 ± 0,021	15
29,08 ± 0,20	3,068 ± 0,021	11
29,54 ± 0,20	3,022 ± 0,020	18

[00229] Объем элементарной ячейки (таблица 12), полученный из индирования XRPD-диаграммы, соответствует сокристаллу 1:1 **4a**/L-пролина с до 1 моль присутствующего МЕК или пиразина (молекулы МЕК и пиразина сравнимы по объему и не могут быть различимы по индирования XRPD). Параметры элементарной ячейки (таблица 12) также показывают, что форма G изоструктурна формам В и С. Было подтверждено, что форма G содержит **4a**, L-пролин, МЕК и незначительный остаточный пиразин в молярном соотношении ~1:1,2:0,6:0,1 соотношение по протонному ЯМР.

[00230] **Таблица 12: Параметры элементарной ячейки для формы G 4a/L-пролина**

Тип Бравэ	Примитивная моноклинная
a [Å]	10,975
b [Å]	10,310
c [Å]	15,704
α [град]	90
β [град]	108,56
γ [град]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	1684,5
Хиральное содержание?	Хиральный
Символ экстинкции	P 1 2 ₁ 1
Пространственная группа(ы)	P2 ₁ (4)

[00231] Анализы монокристаллов форм В и С показали, что данные формы изоструктурны, причем **4a** и L-пролин образуют канал, в котором находится дополнительный L-пролин для формы В и ацетон для формы С. Молекулы L-пролина и ацетона в соответствующих каналах не образуют водородных связей с молекулами, составляющими канал. Как уже упоминалось выше, пространственная группа и другие параметры элементарной ячейки, полученные для формы G, указывают на то, что она изоструктурна формам В и С. Хотя другие объяснения возможны, с учетом того, что известно о молекулярной упаковке для данных форм и нестехиометрических эквивалентах L-пролина и МЕК, измеренных с помощью протонного ЯМР для формы G, весьма вероятно, что канал в форме G может принимать как L-пролин, так и МЕК в нестехиометрическом (и, возможно, переменном) соотношении из-за простоты обмена, вызванной отсутствием водородных связей внутри канала.

[00232] Пример 10: Очистка **4a** путем образования сокристаллов

А. Очистка с L-пролином

[00233] Сокристаллизация **4** согласно процедурам, описанным выше, привела к форме В и форме D и, таким образом, очень эффективно уменьшила количество β-аномера **4b**. Типичная партия аморфного **4** состояла из **4a/4b** в 93,2%/6,3%, как определено с помощью ВЭЖХ. После стадии образования сокристаллов в типичном эксперименте уровень **4b** снижался с 6,3% до 2,4% (ВЭЖХ). Полученный сокристалл **4a/L**-пролина перекристаллизовывали, смешивая его с MeOH (2 объема), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 0 ± 3 °C в течение 2,5 ч и затем перемешивали в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией. После перекристаллизации количество **4b** было дополнительно снижено до 1,2%, и чистота **4a** была улучшена до 98,7% (ВЭЖХ).

В. Очистка с D-пролином

[00234] Отдельное количество аморфного соединения **4** содержало 89,3% **4a** и 10,1% **4b**, как определено с помощью ВЭЖХ. Соединение **4** (300 мг, 0,670 ммоль) и D-пролин (77,3 мг, 0,671 ммоль) в этаноле (2,4 мл) нагревали в масляной бане при 90 °C. После кипячения с обратным холодильником в течение 15 мин полученный раствор охлаждали до комнатной

температуры в сосуде и выдерживали в течение 24 ч в сосуде со снятой крышкой, чтобы позволить этанолу медленно испаряться при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили на воздухе с получением сокристалла **4a**/D-пролина. Сокристалл содержал 97,6% **4a** и 2,1% **4b** по данным ВЭЖХ (150 мг, выход 40% в виде белого твердого вещества). ¹H ЯМР-анализ сокристалла показал молярное соотношение **4a** и D-пролина, равное 1:1.

[00235] Пример 11: Получение и определение характеристик сокристалла 4a/D-пролина

[00236] Смесь соединения **4a** (100 мг, 0,223 ммоль) и D-пролина (25,8 мг, 0,224 ммоль) в этаноле (0,8 мл) нагревали в масляной бане при 90 °C. После кипячения с обратным холодильником в течение 15 мин раствор охлаждали до комнатной температуры и выдерживали в закрытом сосуде при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем крышку сосуда снимали, чтобы дать EtOH медленно испариться при комнатной температуре. Через 24 ч выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием и затем сушили на воздухе с получением сокристалла **4a**/D-пролина в виде белого твердого вещества (74 мг, выход 59%) с чистотой 99+% (ВЭЖХ). ¹H ЯМР-анализ показал, что сокристалл содержит соединение **4a** и D-пролин в соотношении 1/1.

[00237] Сокристалл **4a**/D-пролина был охарактеризован XRPD, DSC, TGA и DVS. XRPD-диаграмма для сокристалла **4a**/D-пролина была успешно проиндексирована, указывая на то, что материал состоит главным образом или исключительно из одной кристаллической фазы (фигура 18, таблица 13).

[00238] Таблица 13: Наблюдаемые пики для 4a/D-пролина

2θ	d пространство (Å)	Интенсивность (%)
$5,76 \pm 0,20$	$15,323 \pm 0,531$	14
$5,90 \pm 0,20$	$14,964 \pm 0,507$	13
$8,45 \pm 0,20$	$10,453 \pm 0,247$	79
$8,74 \pm 0,20$	$10,113 \pm 0,231$	42
$9,22 \pm 0,20$	$9,579 \pm 0,207$	57
$9,81 \pm 0,20$	$9,007 \pm 0,183$	20
$10,44 \pm 0,20$	$8,470 \pm 0,162$	19
$11,55 \pm 0,20$	$7,653 \pm 0,132$	62

11,77 ± 0,20	7,511 ± 0,127	75
12,19 ± 0,20	7,256 ± 0,119	41
12,30 ± 0,20	7,189 ± 0,116	25
13,18 ± 0,20	6,713 ± 0,101	83
14,04 ± 0,20	6,303 ± 0,089	7
14,52 ± 0,20	6,094 ± 0,083	92
14,68 ± 0,20	6,028 ± 0,082	44
15,04 ± 0,20	5,886 ± 0,078	15
15,93 ± 0,20	5,559 ± 0,069	26
16,19 ± 0,20	5,470 ± 0,067	40
16,57 ± 0,20	5,345 ± 0,064	13
16,95 ± 0,20	5,226 ± 0,061	66
17,27 ± 0,20	5,131 ± 0,059	28
17,38 ± 0,20	5,099 ± 0,058	48
17,56 ± 0,20	5,045 ± 0,057	66
17,80 ± 0,20	4,980 ± 0,056	28
18,22 ± 0,20	4,865 ± 0,053	18
18,43 ± 0,20	4,810 ± 0,052	16
18,73 ± 0,20	4,735 ± 0,050	49
19,12 ± 0,20	4,639 ± 0,048	53
19,26 ± 0,20	4,604 ± 0,047	36
19,40 ± 0,20	4,573 ± 0,047	40
19,54 ± 0,20	4,539 ± 0,046	100
19,78 ± 0,20	4,485 ± 0,045	21
20,19 ± 0,20	4,394 ± 0,043	33
20,60 ± 0,20	4,308 ± 0,041	8
20,91 ± 0,20	4,245 ± 0,040	35
21,23 ± 0,20	4,183 ± 0,039	96
21,41 ± 0,20	4,146 ± 0,038	23
21,62 ± 0,20	4,107 ± 0,038	32
21,84 ± 0,20	4,066 ± 0,037	11
22,15 ± 0,20	4,009 ± 0,036	6
22,37 ± 0,20	3,972 ± 0,035	10
22,59 ± 0,20	3,934 ± 0,034	9
22,73 ± 0,20	3,910 ± 0,034	20
23,25 ± 0,20	3,823 ± 0,032	26
23,57 ± 0,20	3,771 ± 0,032	53
23,80 ± 0,20	3,736 ± 0,031	23
23,99 ± 0,20	3,706 ± 0,030	9
24,23 ± 0,20	3,670 ± 0,030	13
24,32 ± 0,20	3,657 ± 0,030	13
24,58 ± 0,20	3,619 ± 0,029	28
24,88 ± 0,20	3,575 ± 0,028	14
25,38 ± 0,20	3,506 ± 0,027	27
25,76 ± 0,20	3,456 ± 0,026	10

26,11 ± 0,20	3,410 ± 0,026	15
26,25 ± 0,20	3,392 ± 0,025	11
26,56 ± 0,20	3,354 ± 0,025	6
26,71 ± 0,20	3,335 ± 0,025	9
27,01 ± 0,20	3,299 ± 0,024	10
27,41 ± 0,20	3,251 ± 0,023	14
27,71 ± 0,20	3,216 ± 0,023	26
27,93 ± 0,20	3,192 ± 0,022	13
28,14 ± 0,20	3,168 ± 0,022	17
28,68 ± 0,20	3,110 ± 0,021	9
29,09 ± 0,20	3,067 ± 0,021	7
29,30 ± 0,20	3,045 ± 0,020	19

[00239] Наложение DSC/TGA для материала показано на фигуре 19. TGA-термограмма для сокристалла **4a**/D-пролина демонстрируют две различные стадии потери массы, первая, возникающая в интервале от ~100 °C до 150-160 °C (потеря 7,0% массы), и вторая в интервале от 150 до 230 °C (потеря 20,0% массы). Широкая эндотерма наблюдалась с помощью DSC с максимумом пика при 130 °C, что координируется с первой стадией потери массы согласно TGA, возможно, относясь к потере связанного растворителя/воды. Перекрывающиеся эндотермические события наблюдались выше ~170 °C, вероятно, из-за одновременного плавления/улетучивания D-пролинового компонента сокристалла. Крутое падение в TGA-термограмме выше ~250 °C, вероятно, соответствует разложению.

[00240] DVS-изотерма для сокристалла D-пролина представлена на фигуре 20. При сорбции сокристалл получил прирост в 26 масс.% в интервале от 5% до 95% RH, при этом подавляющее большинство прироста массы происходило в интервале от 85% до 95% RH. На данной стадии истекло время кинетического уравнивания, что указывает на то, что сокристалл потенциально мог бы впитать больше влаги, чем было измерено, если бы ему было позволено более длительное время уравнивания. При десорбции сокристалл демонстрировал относительно стабильную потерю массы от 95% до 5% RH и потерял больше массы, чем было получено во время сорбции (29 масс.%), что указывает на то, что материал, вероятно, содержал растворитель/воду в начале анализа. Следует отметить, что образец сокристалла D-пролина, полученный после DVS, прилипал к поддону и не мог быть извлечен, что указывало на частичную плавучесть во время эксперимента.

[00241] **Пример 12: Сравнительное введение 4a/L-пролинового материала А и аморфного 4a мышам**

[00242] В данном примере оценивали системное действие **4a** после перорального введения композиции в виде суспензии из материала А, полученного в примере 1, по сравнению с композицией в виде суспензии аморфного **4a** у самцов мышей C57BL/6.

[00243] Аморфный **4a** или материал А составляли в 0,5% СМС с 5% DMSO (принимая во внимание наличие пролина на основе массы) и вводили перорально через зонд 35 самцам C57BL/6 мышей при 1000 мг/кг, используя объем дозирования 15 мл/кг. Образцы крови для выделения плазмы собирали через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы, используя отдельную группу (n = 5/группа/временная точка) мышей для каждой временной точки, как обобщено в таблице 14 ниже. Образцы плазмы анализировали на концентрацию **4a** способом ЖХ/МС/МС, как описано ниже.

[00244] **Таблица 14: Сводка исследования на мышах**

Группа	Тестируемый материал	N	Путь дозирования	Носитель	Уровень дозы (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)	Время сбора крови (ч)
1	Аморфный 4a	35	РО	0,5% СМС/5% DMSO в стерильной воде	1000	15	0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24
2	Материал А	35	РО	0,5% СМС/5% DMSO в стерильной воде	1000	15	0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24

[00245] **Реагенты и расходные материалы:** Все реагенты и расходные материалы были высокого качества и класса ЖХ/МС, когда это необходимо, и были получены от стандартных коммерческих поставщиков.

[00246] **Приготовление образца плазмы:** **4a** экстрагировали из образцов плазмы, обогащенных K₃EDTA, с использованием способа осаждения белков. В лунку

полипропиленового микропланшета (96-луночный) добавляли 20 мкл 2,5 нг/мл раствора D3-**4a** (внутренний стандарт, IS), приготовленного в смеси ацетонитрил/Н₂O (1:1), с последующим добавлением 20 мкл образца плазмы. Планшет заклеивали герметизирующей лентой (Phenomenex, АН0-7362) и осторожно перемешивали на вортексе в течение 1 минуты. Раствор переносили пипеткой в лунку полипропиленового планшета (96-луночный, 2 мл, Phenomenex, АН0-7194), который содержал 500 мкл метанола. Планшет герметично закрывали и перемешивали на вортексе в течение 5 минут с последующим центрифугированием при $3000 \times g$ в течение 3 минут при комнатной температуре. Аликвоту супернатанта объемом 300 мкл переносили в новую лунку, содержащую 300 мкл деионизированной воды. После осторожного перемешивания планшет герметично закрывали и помещали в автосэмплер для ЖХ, поддерживаемый при 12 °С, и аликвоту 10 мкл вводили в систему ЖХ/МС/МС для количественного анализа **4a**.

[00247] Условия хроматографии и масс-спектрометрии: жидкостное хроматографическое разделение **4a** достигалось с помощью аналитической колонки с обращенной фазой с раствором подвижной фазы, содержащим Н₂O, ацетонитрил и муравьиную кислоту. Хроматографированный аналит обнаруживали тройным квадрупольным масс-спектрометром Waters Xevo TQ-S, работающим в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). Хроматографические площади пиков для образцов контроля качества, калибровочных стандартов и исследуемых образцов были объединены с использованием программного обеспечения MassLynx V4.1 (Waters Corp.).

[00248] Фармакокинетический анализ: оценки фармакокинетических параметров получали из некомпартментального анализа данных зависимости средней концентрации **4a** в плазме от времени для каждой группы доз с использованием программного обеспечения WinNonlinTM версии 6.3 (Pharsight Corp., Cary, NC). Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нулевого момента до момента (t) последней измеряемой концентрации **4a** (AUC(0-t)) определяли с использованием линейно-логарифмического правила трапеций. Время последней измеряемой концентрации определяли как время, по истечении которого концентрации **4a** были ниже предела количественного определения (BLQ) у большинства животных для каждой группы доз.

[00249] Результаты: Среднее ($\pm$ стандартное отклонение (SD)) данных зависимости концентрации **4a** в плазме от времени после однократного перорального введения через зонд материала **A** и аморфного **4a** представлены в таблице 15 ниже и показаны на фигуре 21. Оценки фармакокинетических параметров для **4a** представлены в таблице 16.

[00250] Таблица 15: Средние ($\pm$ SD) значения концентраций 4a в плазме у мышей после введения однократной пероральной дозы материала A и аморфного 4a

Время (час)	Концентрация 4a в плазме (нг/мл)	
	Материал A	Аморфный 4a
0,25	9770 $\pm$ 6480	6760 $\pm$ 2840
0,5	8090 $\pm$ 690	3060 $\pm$ 1600
1	733 $\pm$ 336	359 $\pm$ 140
2	51,4 $\pm$ 27,7	80,7 $\pm$ 116
4	15,8 $\pm$ 17,9	2,28 $\pm$ 0,92
8	3,68 $\pm$ 6,12	4,01 $\pm$ 4,34
24	BLQ ^a	BLQ ^a

^a Все образцы в группе были BLQ.

[00251] Таблица 16: Оценки фармакокинетических параметров плазмы после однократного перорального введения мышам

Группа	Доза (мг/кг)	T _{макс} (ч)	C _{макс} (нг/мл)	AUC _(0-t) (ч*нг/мл)
Материал A	1000	0,25	9770	5330
Аморфный 4a	1000	0,25	6760	2880

[00252] Пример 13: Сравнительное введение 4a/L-пролинового материала A и аморфного 4a обезьянам

[00253] В данном примере оценивали системное воздействие составов материала A, полученного в примере 1, и аморфного **4a**, соответственно, у самцов макаков после однократного перорального введения через зонд в дозе 30 мг/кг с помощью 0,5% карбоксиметилцеллюлозы (СМЦ) в стерильной воде в качестве носителя (5 мл/кг) или в дозе

50 мг (независимо от массы тела) в неплотно заполненной капсуле, как показано в таблице 17 ниже.

[00254] Таблица 17: Сводка исследования на обезьянах

Группа	Тестируемый материал	N	Путь дозирования	Носитель	Уровень дозы (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)	Время сбора крови (ч)
1	Материал А	3	РО	0,5% СМС в стерильной воде	30 мг/кг	5	0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24
2	Аморфный 4а	3	РО	0,5% СМС в стерильной воде	30 мг/кг	5	0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24
3	Материал А	3	РО	Желатиновая капсула (размер 00)	50 мг ^a	Нет данных ^b	0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24
4	Аморфный 4а	3	РО	Желатиновая капсула (размер 00)	50 мг ^a	Нет данных ^b	0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24

^a Доза вводится независимо от массы тела.

^b нет данных, не применимо

[00255] Дозировка материала А учитывала присутствие пролина в пересчете на массу. Образцы крови для выделения плазмы собирали через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часа после введения дозы от каждой обезьяны. Образцы плазмы анализировали на концентрации **4а** по методике ЖХ/МС/МС, и фармакокинетический анализ проводили, как описано в примере 12 выше.

[00256] Результаты: Средние ($\pm$ SD) концентрации в плазме после однократного перорального введения через желудочный зонд (30 мг/кг, 5 мл/кг) или после введения капсулы (50 мг) представлены в таблице 18 ниже и показаны на фигуре 22. Оценки фармакокинетических параметров представлены в таблице 19.

[00257] Таблица 18: Средние ($\pm$ SD) значения концентраций 4а в плазме у обезьян после перорального введения материала А или аморфного 4а в виде суспензии или капсулы

Концентрация 4a в плазме (нг/мл)				
Время (час)	Пероральный желудочный зонд (30 мг/кг)		Капсула (50 мг)	
	Материал А	Аморфный 4a	Материал А	Аморфный 4a
0,25	264 ± 193	103 ± 71	32,1 ± 25,1	15,9 ± 12,9
0,5	265 ± 79	129 ± 92	40,8 ± 16,4	12,3 ± 5,5
1	225 ± 67	128 ± 56	19,6 ± 8,9	5,97 ± 0,95
2	111 ± 39	80,2 ± 26,4	0,333 ± 0,230 ^a	1,90 ± 1,89
4	11,3 ± 3,3	14,1 ± 5,5	0,349 ± 0,259 ^a	0,200 ^b
8	1,60 ± 0,70	1,20 ± 0,45	0,348 ± 0,256 ^a	0,951 ± 1,30 ^a
12	0,463 ± 0,228 ^c	BLQ ^d	2,64 ± 3,48 ^c	3,53 ± 5,78 ^a
24	BLQ ^e	BLQ ^d	12,5 ± 11,0 ^c	6,11 ± 9,23 ^c

^a 2 из 3 значений для промежуточной временной точки (то есть, между 2 временными точками с количественными значениями) были ниже предела количественного определения (BLQ) и включены в среднее, как ½ от нижнего предела количественного определения (LLOQ) (т.е. 0,200 нг/мл)

^b Все значения для промежуточной временной точки (т.е. между двумя временными точками с поддающимися количественной оценке значениями) были BLQ и представлены как ½ LLOQ (т.е. 0,200 нг/мл)

^c 1 из 3 значений было BLQ и присвоено значение ½ LLOQ (т. е. 0.200 нг/мл) для расчета среднего и стандартного отклонения.

^d Среднее значение указано как BLQ, поскольку 2 из 3 образцов были BLQ

^e Все значения были BLQ

[00258] Таблица 19: Средние (± SD) значения фармакокинетических данных у обезьян после перорального введения 4a в виде суспензии или капсулы,

Группа	T _{макс} (ч) ^a	C _{макс} (нг/мл)	AUC _(0-t) (ч*нг/мл)
Материал А (30 мг/кг)	0,25	309 ± 117	491 ± 120
Аморфный 4a (30 мг/кг)	0,5	160 ± 78	307 ± 96
Материал А (капсула 50 мг)	0,25	51,0 ± 7,6	110 ± 85
Аморфный 4a (капсула 50 мг)	0,25	19,7 ± 9,4	81,6 ± 105

^a Данные представлены в виде медианы

[00259] Оба состава капсул (но не составы пероральной суспензии) вырабатывали концентрации **4a** в плазме, которые были ниже или близки к нижнему пределу количественного определения (*т.е.* 0,400 нг/мл) через 4 и 8 часов после введения дозы, но продемонстрировали вторичный пик экспозиции в течение 24 часов со средними ($\pm$ SD) **4a** концентрациями $12,5 \pm 11,0$ и $6,11 \pm 9,23$ нг/мл для составов материала А и аморфного **4a**, соответственно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая

(a) сокристалл N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и L-пролина (1:2), который характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей следующие пики: 14,76, 16,86, 19,00 и 21,05 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-Kα излучения на длине волны 1,54178 Å (форма В); и

(b) сокристалл N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и L-пролина (1:2), который характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, включающей следующие пики: 9,20, 16,19, 18,45 и 24,51 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием излучения Cu-Kα на длине волны 1,54178 Å (форма D).

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма формы В дополнительно содержит пики при 12,14, 17,51, 18,89 и 19,41 °2θ ± 0,20 °2θ.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма формы D дополнительно содержит пики при 11,83, 17,16, 20,15 и 25,34 °2θ ± 0,20 °2θ.

4. Композиция по п. 1, в которой массовое соотношение формы В к форме D составляет от около 0,05:1 до около 1:0,05.

5. Композиция по п. 4, в которой массовое соотношение формы В к форме D составляет от около 0,5:1 до около 1:0,5.

6. Композиция по п. 5, в которой массовое соотношение формы В к форме D составляет от около 0,2:1 до около 1:0,2.

7. Композиция по п. 1, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

8. Способ лечения неврологического расстройства у страдающего им субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного сокристалла, выбранного из группы, состоящей из:

(a) сокристалла N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и L-пролина (1:1), который характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей следующие пики: 8,52, 16,33, 19,50 и 21,22 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-K_{α1} излучения на длине волны 1,5405929 Å (форма A);

(b) сокристалла N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и L-пролина (1:2), который характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей следующие пики: 14,76, 16,86, 19,00 и 21,05 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-K_α излучения на длине волны 1,54178 Å (форма B);

(c) сокристалла N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и сольвата L-пролина с ацетоном (1:1:1), который характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей следующие пики: 14,64, 17,53, 18,91 и 21,33 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-K_α излучения на длине волны 1,54178 Å (форма C);

(d) сокристалла N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и L-пролина (1:2), который характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей следующие пики: 9,20, 16,19, 18,45 и 24,51 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-K_α излучения на длине волны 1,54178 Å (форма D);

(e) сокристалла N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида, L-пролина, метилэтилкетона и пиразина в молярном соотношении около 1:1,2:0,6:0,1,

который характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей следующие пики: 10,42, 14,62, 19,28 и 21,14 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием Cu-Kα излучения на длине волны 1,54178 Å (форма G); и

(f) сокристалла N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-метокси-6,6-диметилтетра-гидро-2H-пиран-2-ил)окси)-3'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)ацетамида и D-пролина (1:1), который характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей следующие пики: 11,77, 14,52, 19,54 и 21,23 °2θ ± 0,20 °2θ, как определено на дифрактометре с использованием излучения Cu-K_{α1} на длине волны 1,5405929 Å.

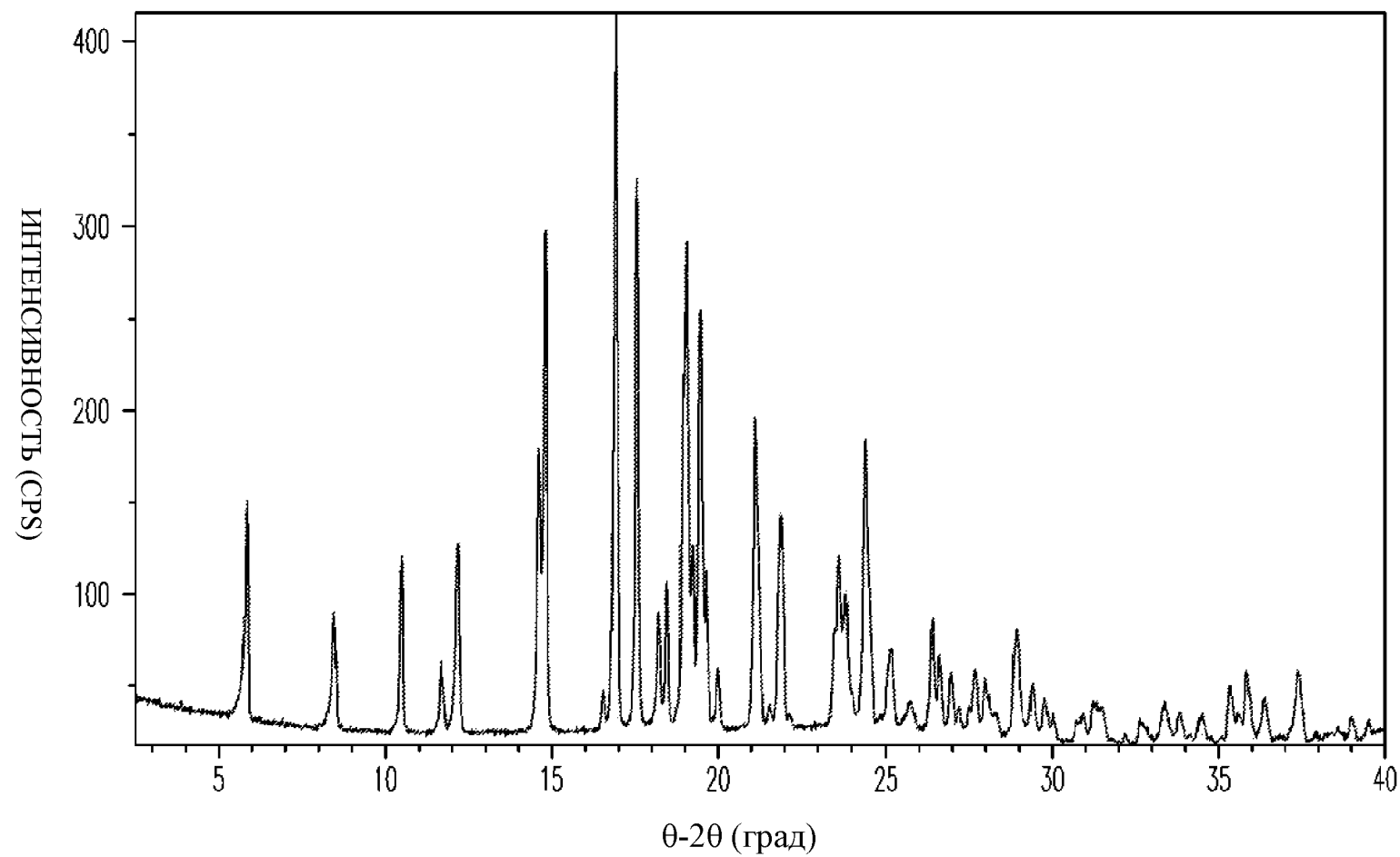
9. Способ по п. 8, в котором сокристаллом является форма B.
10. Способ по п. 8, в котором сокристаллом является форма D.
11. Способ по п. 8, в котором сокристалл представляет собой композицию формы B и формы D.
12. Способ по п. 8, в котором неврологическое расстройство выбрано из группы, состоящей из эпилепсии, рассеянного склероза, травмы спинного мозга, шизофрении, депрессии, биполярного расстройства, аутизма и посттравматического стрессового расстройства.
13. Способ по п. 12, в котором неврологическое расстройство представляет собой эпилепсию.
14. Способ по п. 12, в котором неврологическое расстройство представляет собой рассеянный склероз.
15. Способ по п. 12, в котором неврологическое расстройство представляет собой травму спинного мозга.

16. Способ по п. 12, в котором неврологическое расстройство представляет собой шизофрению.

17. Способ по п. 12, в котором неврологическое расстройство представляет собой депрессию.

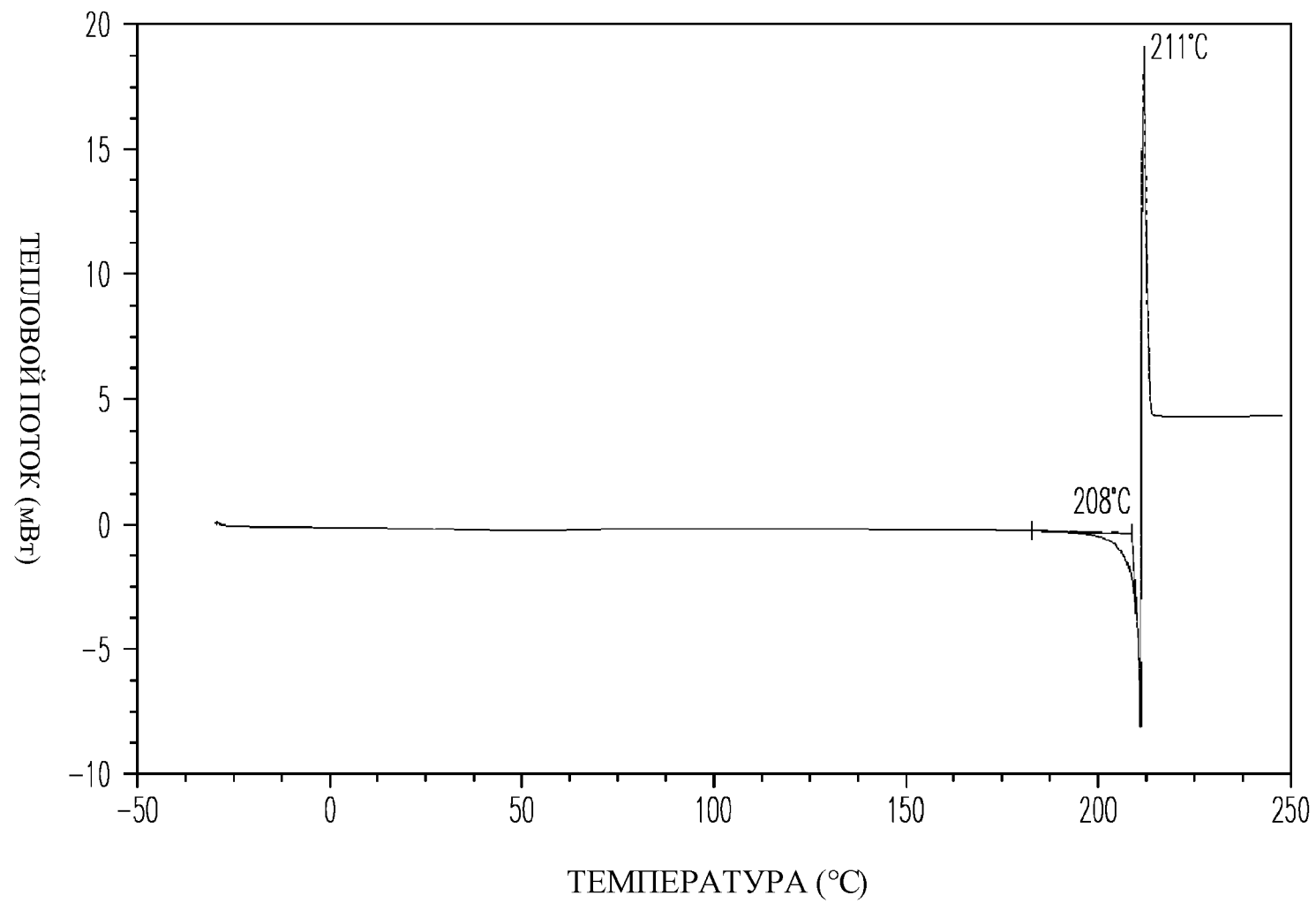
18. Способ по п. 12, в котором неврологическое расстройство представляет собой аутизм.

19. Способ по п. 12, в котором неврологическое расстройство представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство.

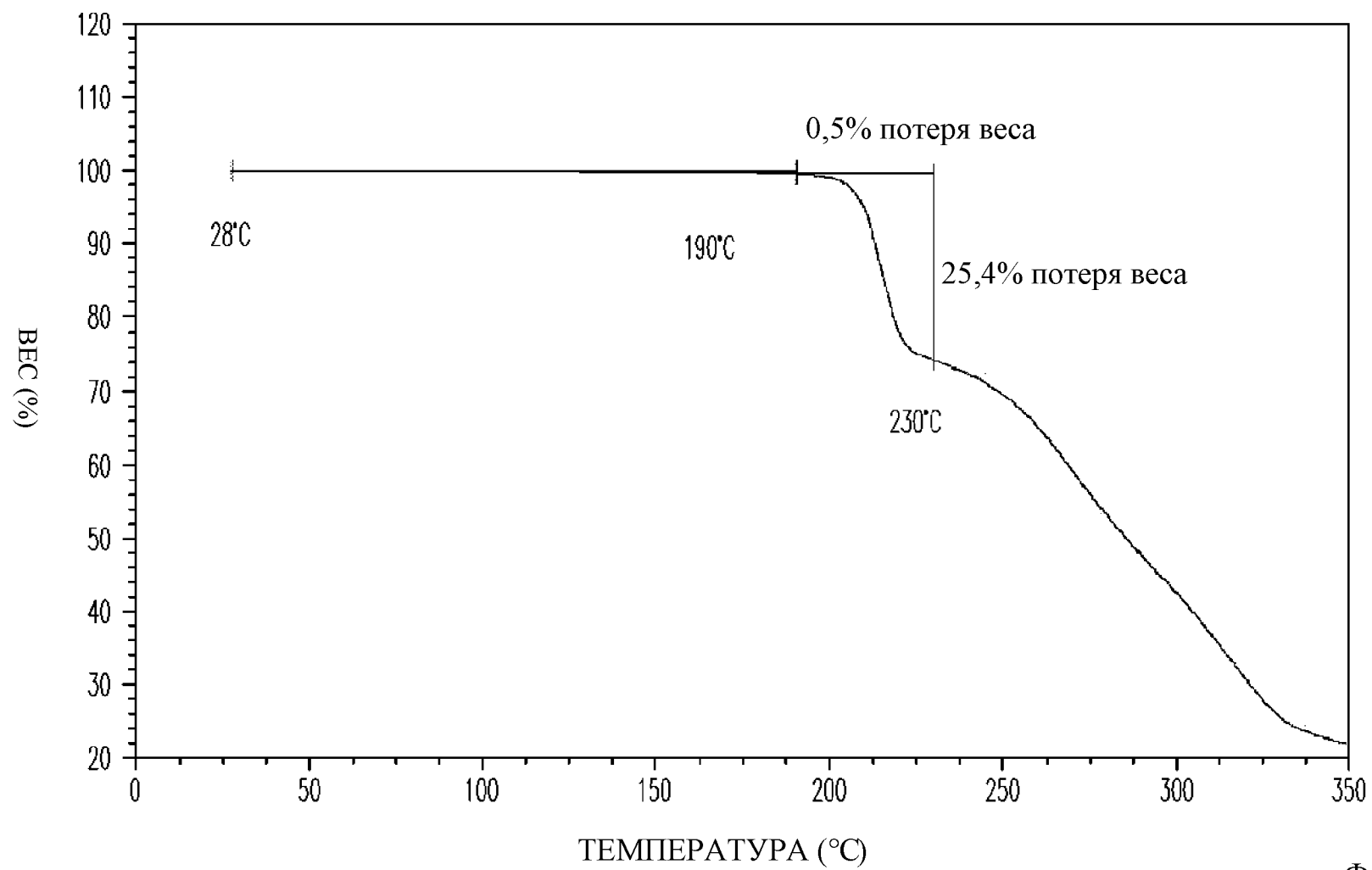


1/25

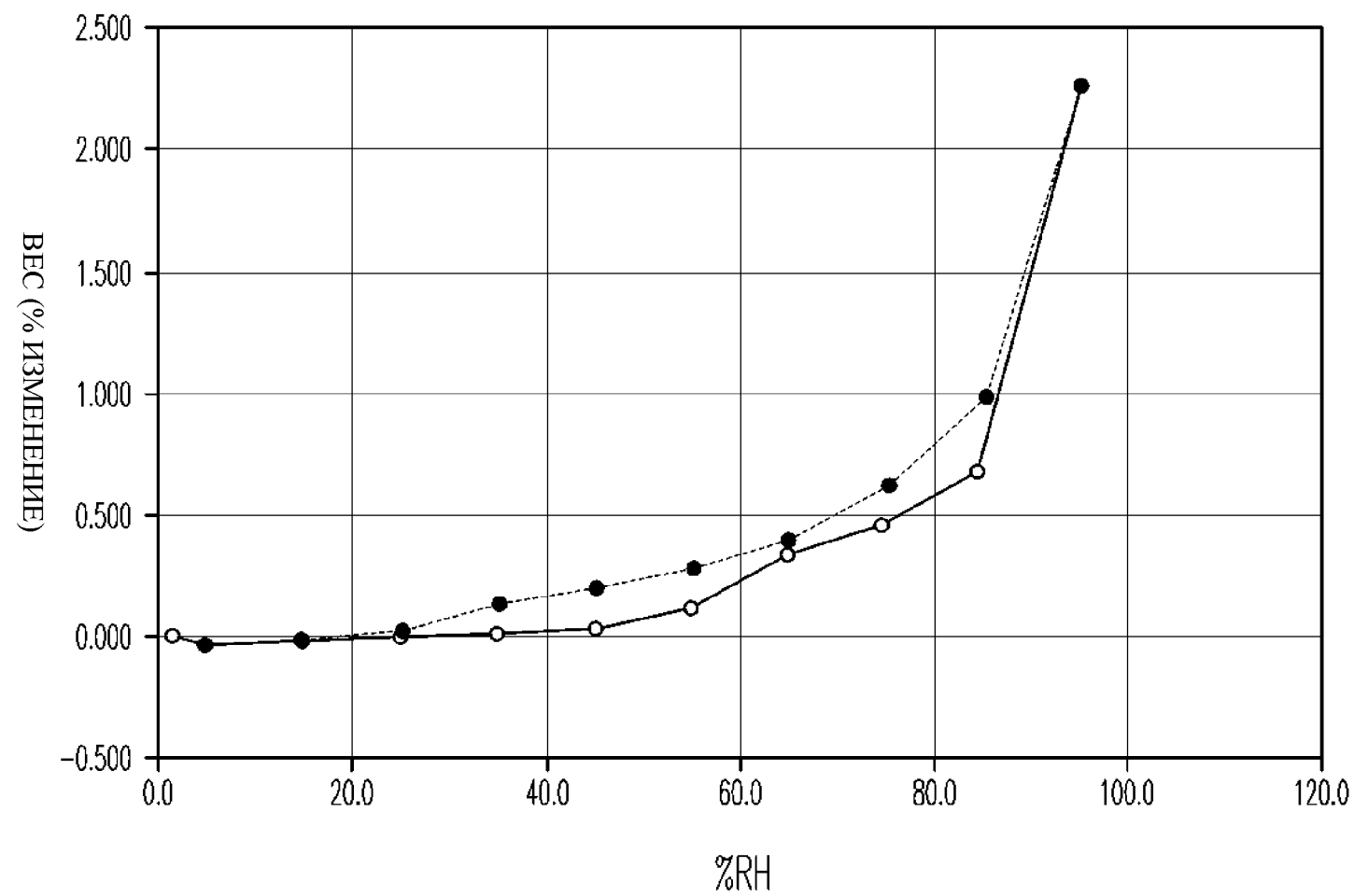
Фигура 1



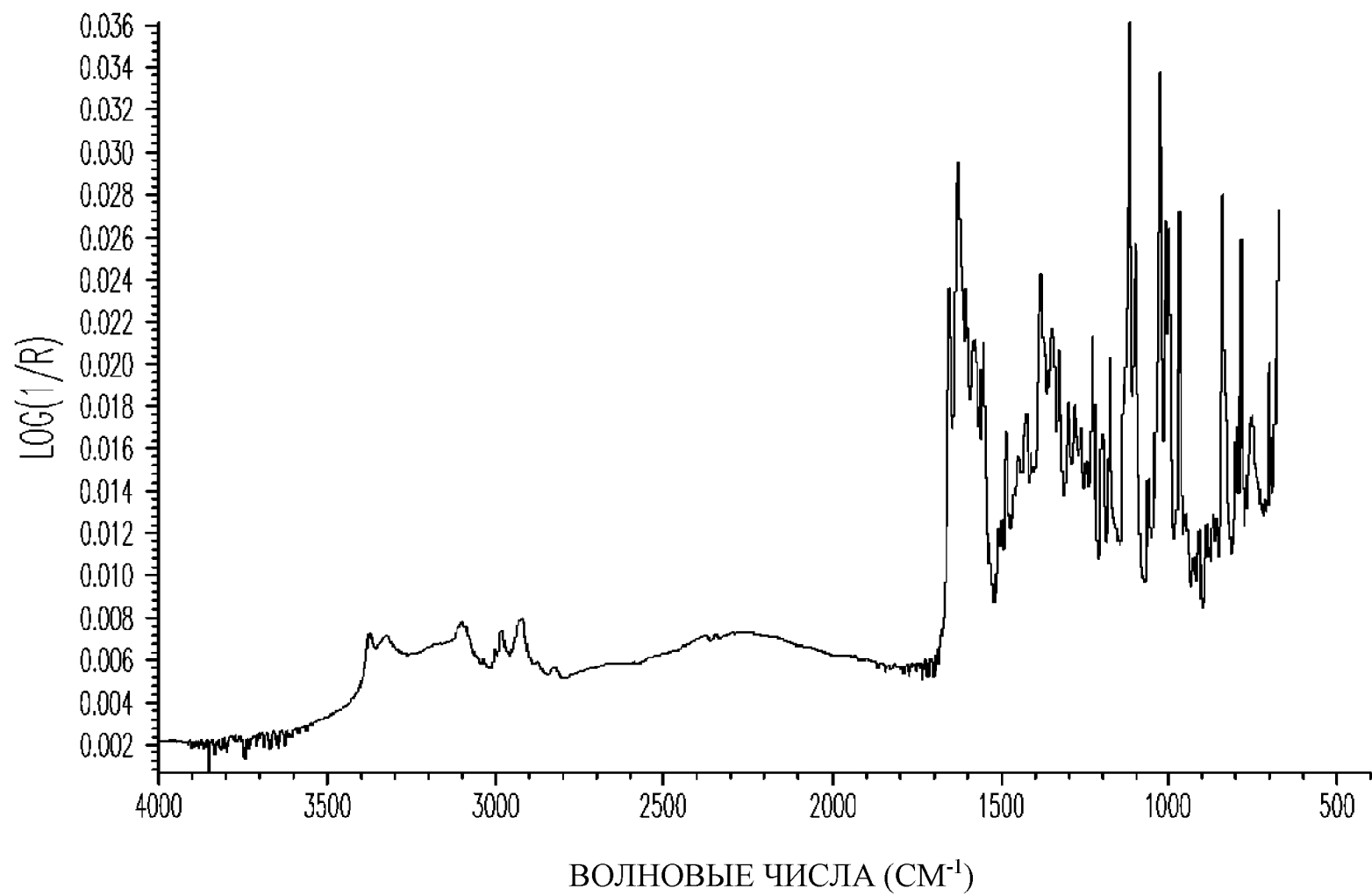
Фигура 2



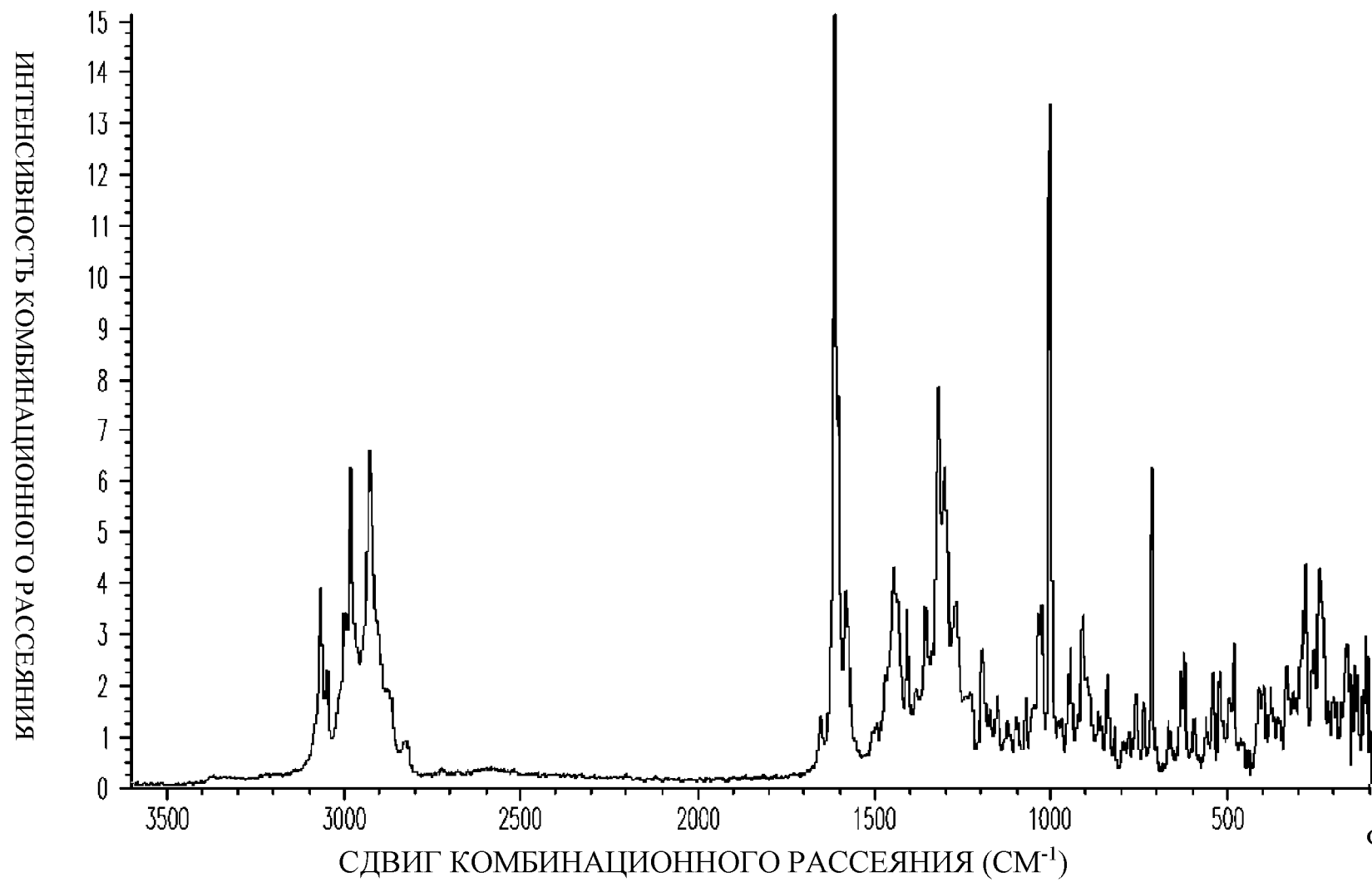
Фигура 3



Фигура 4

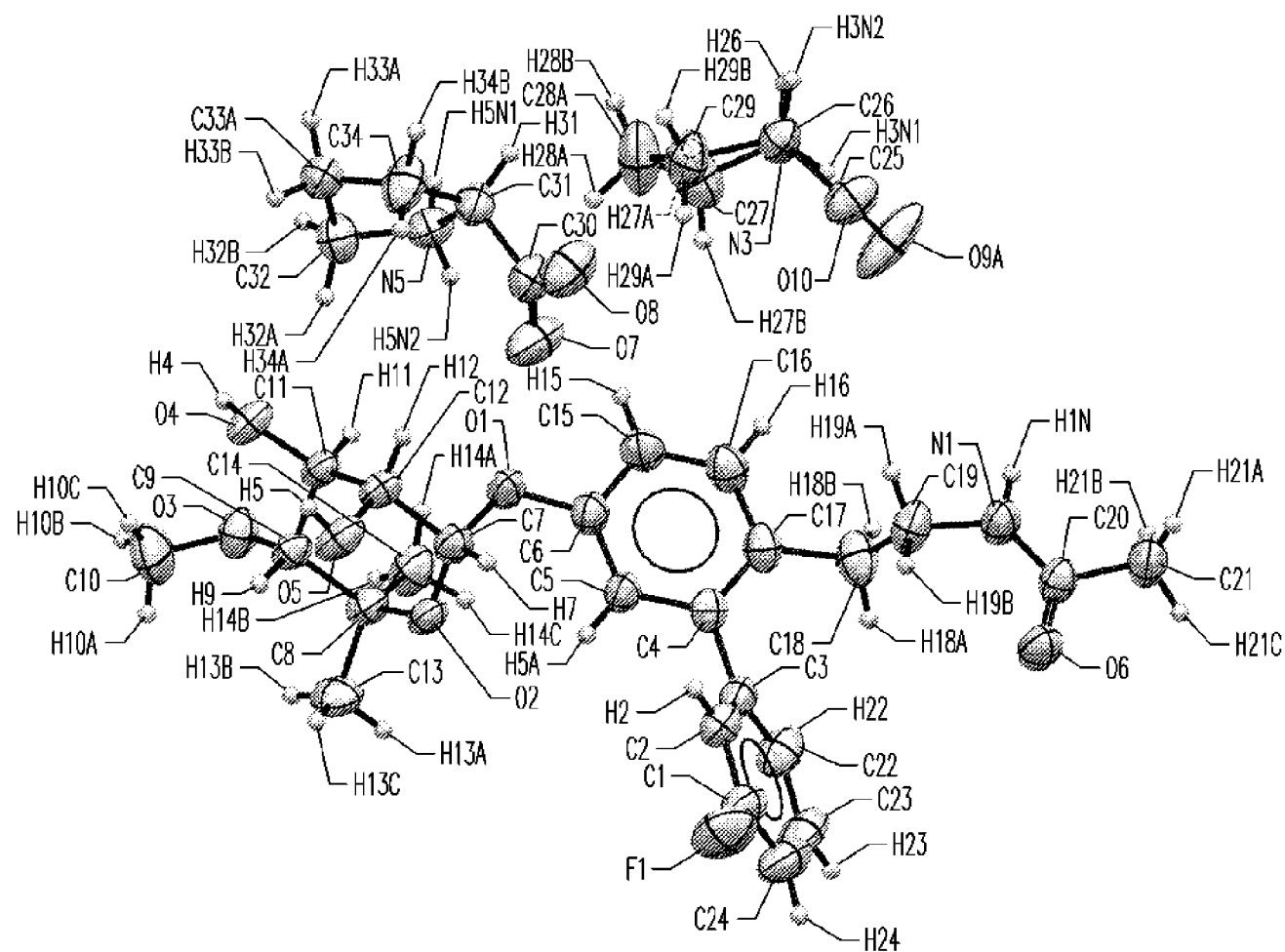


Фигура 5

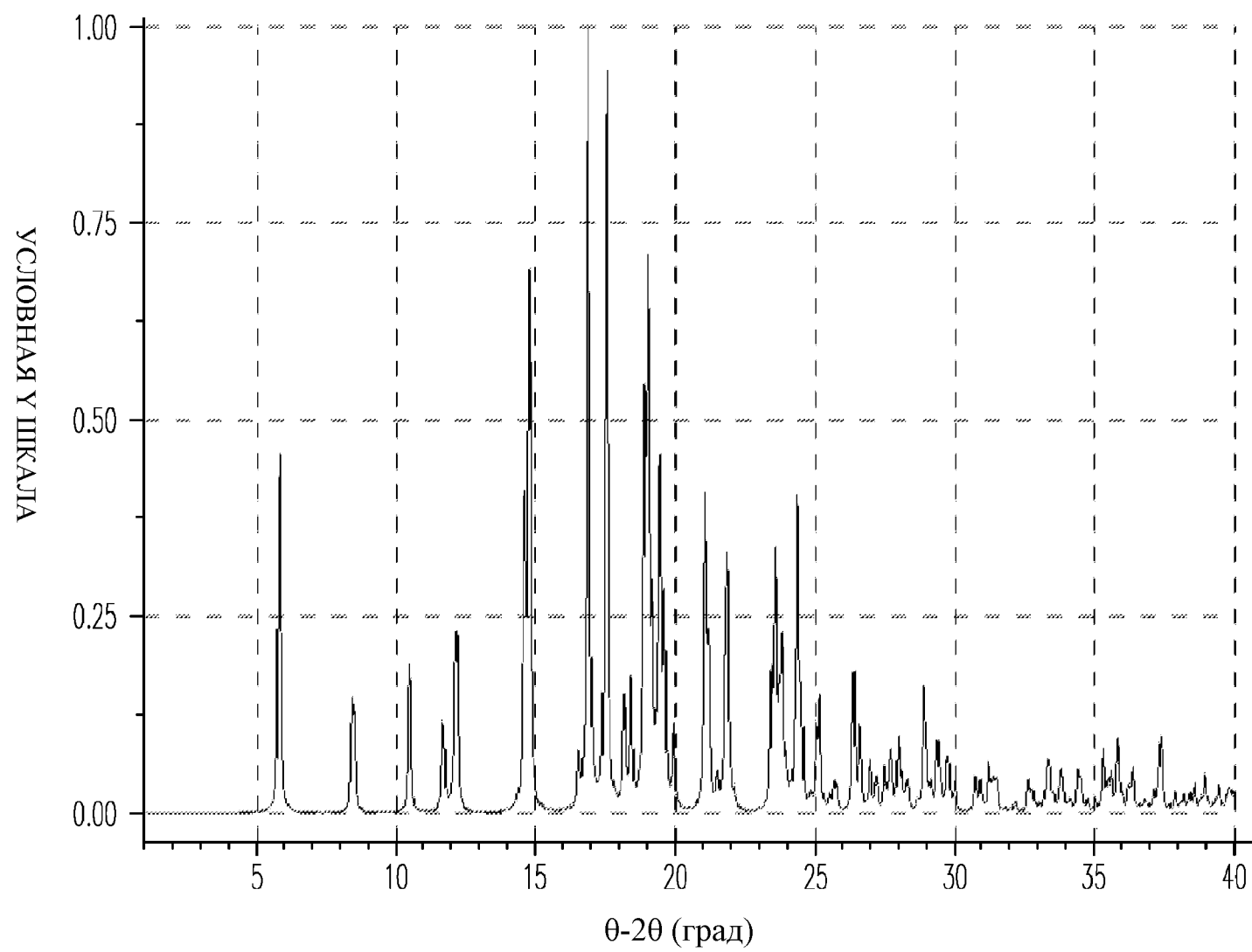


6/25

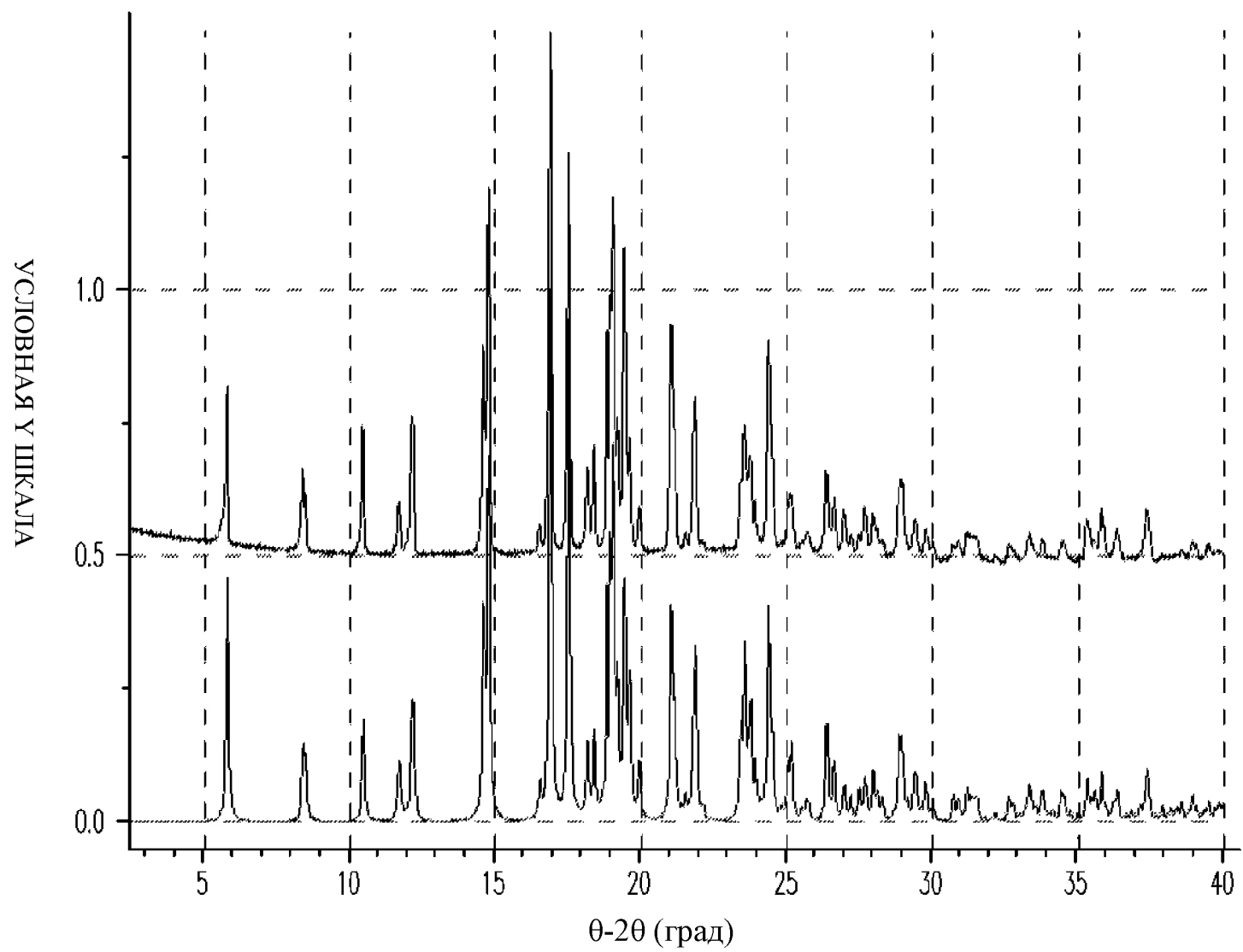
Фигура 6



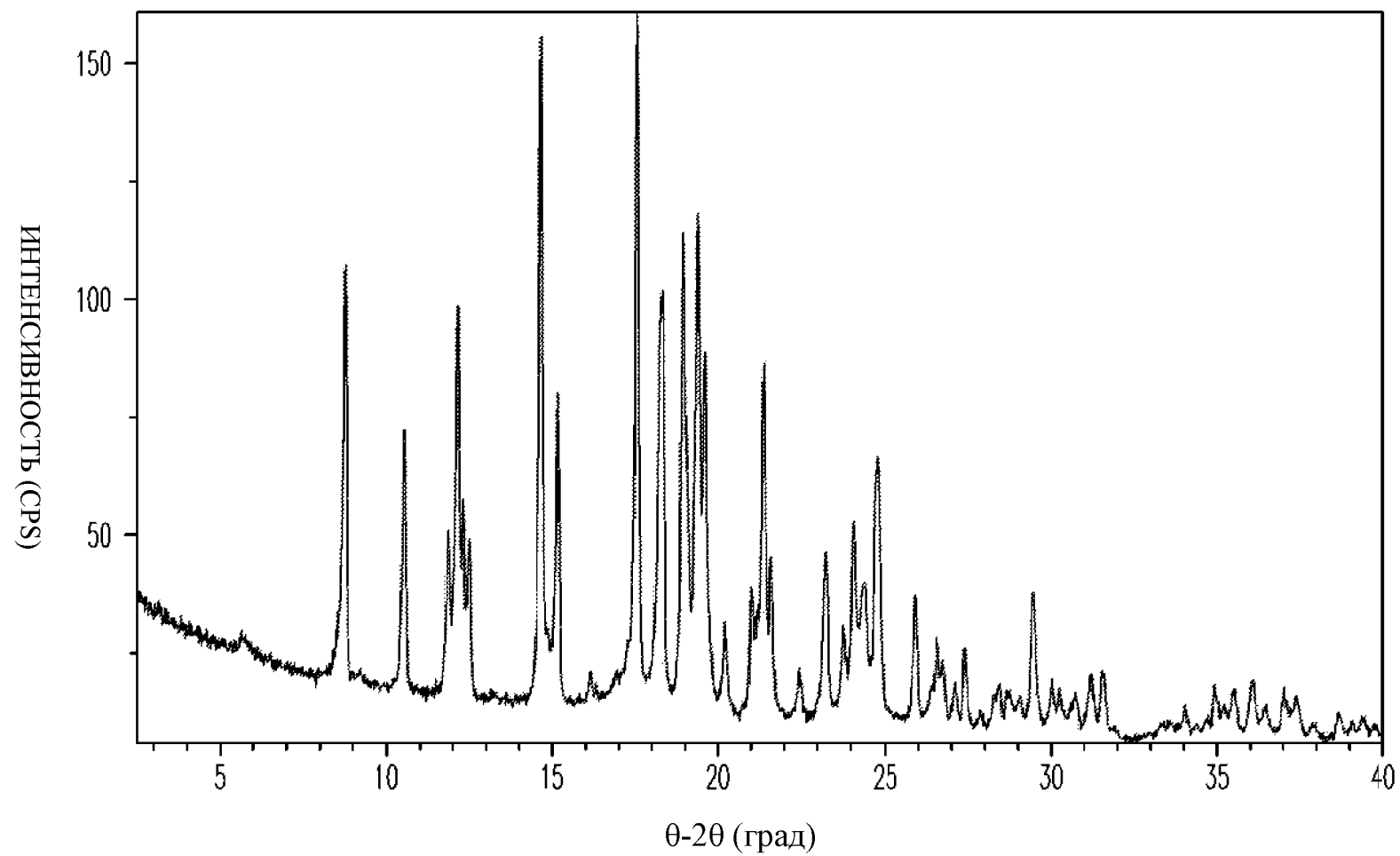
Фигура 7



Фигура 8

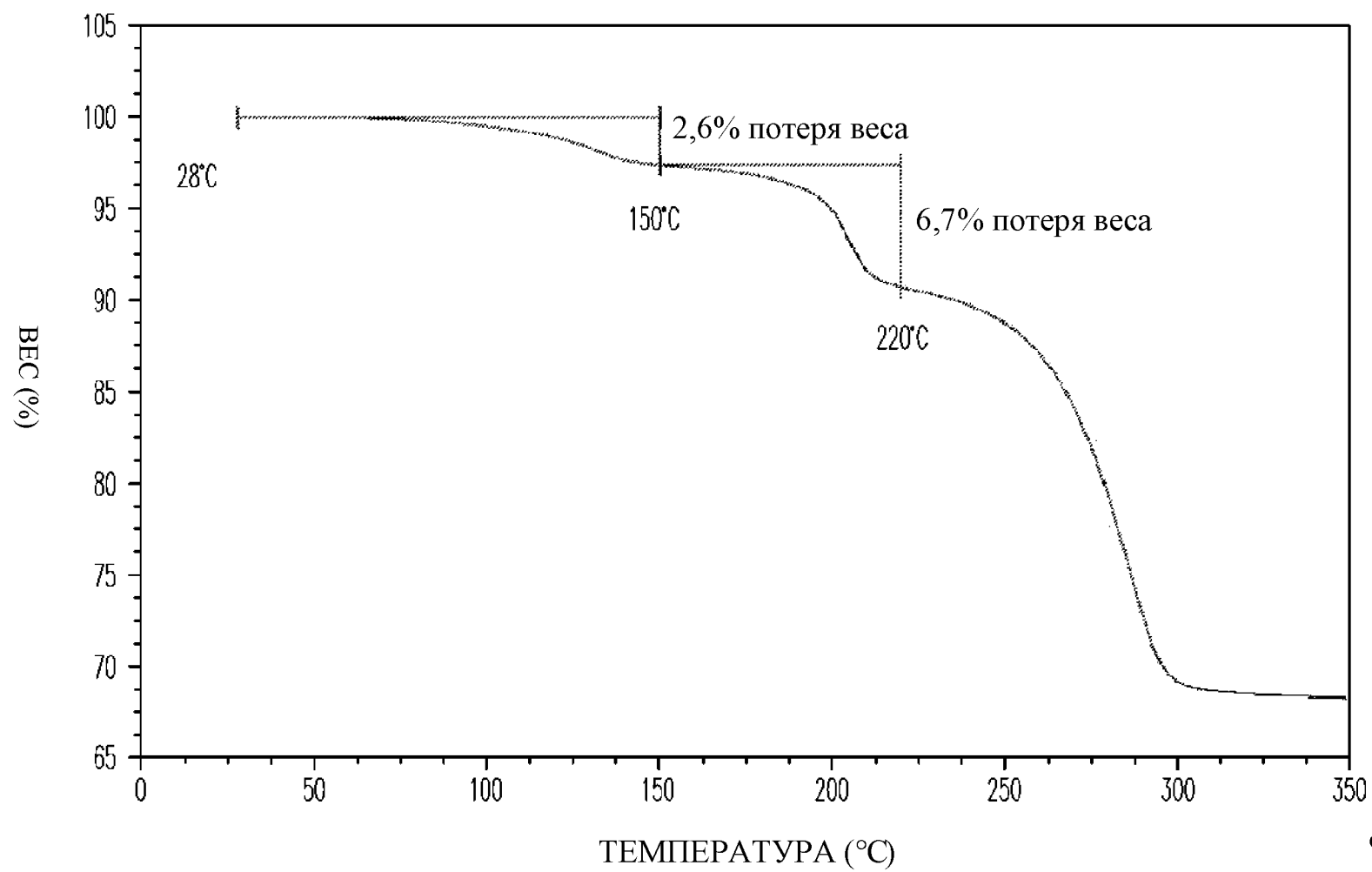


Фигура 9

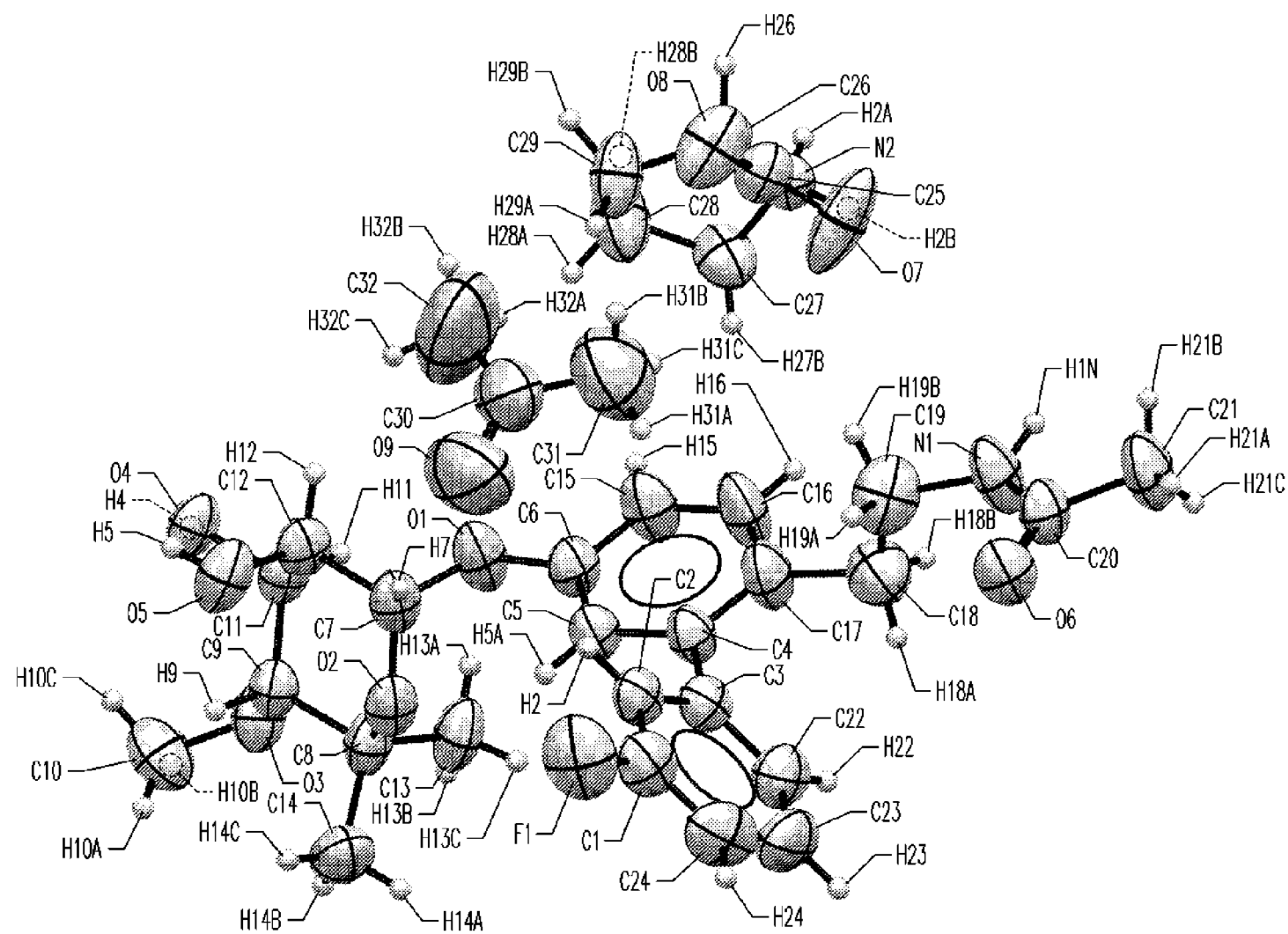


10/25

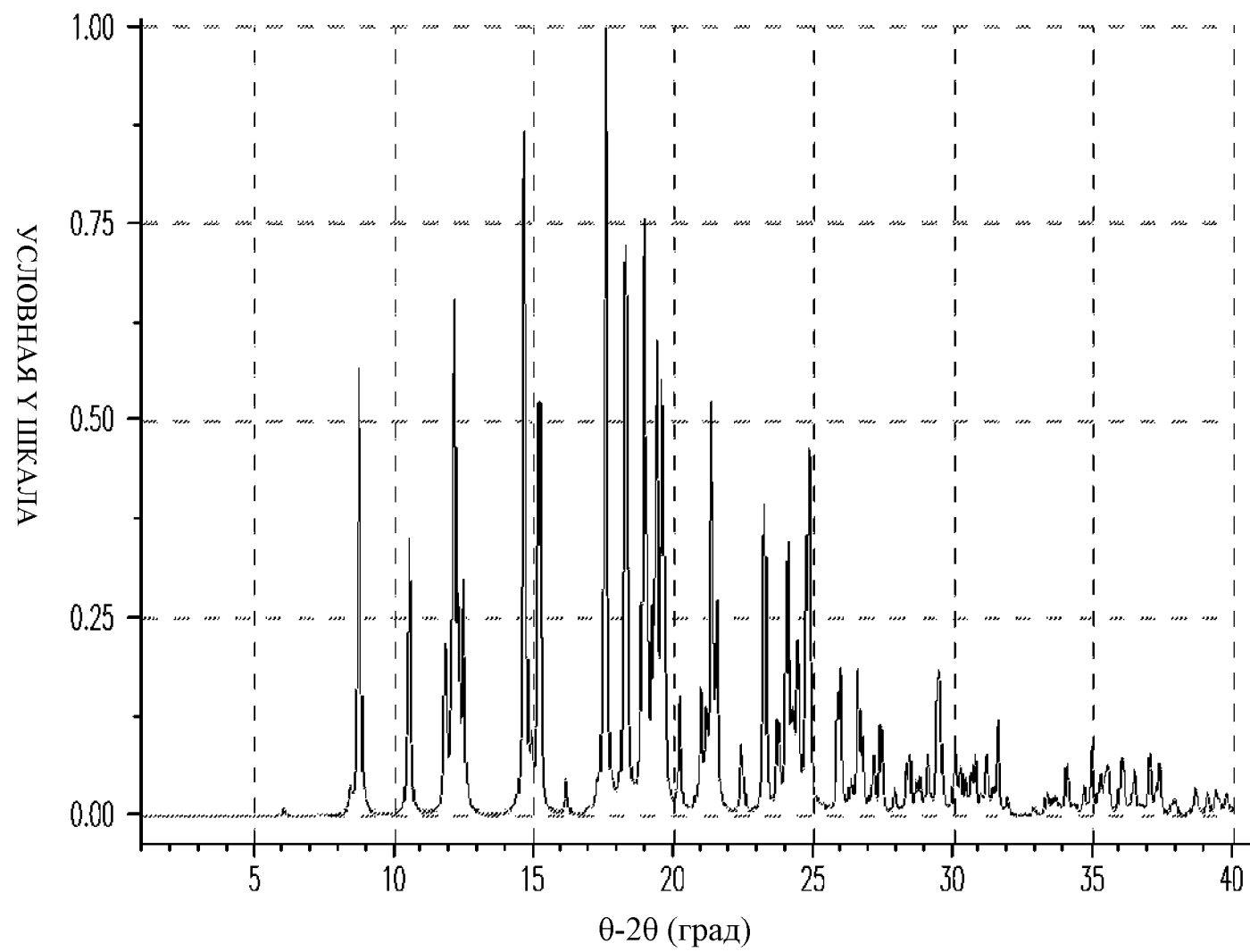
Фигура 10



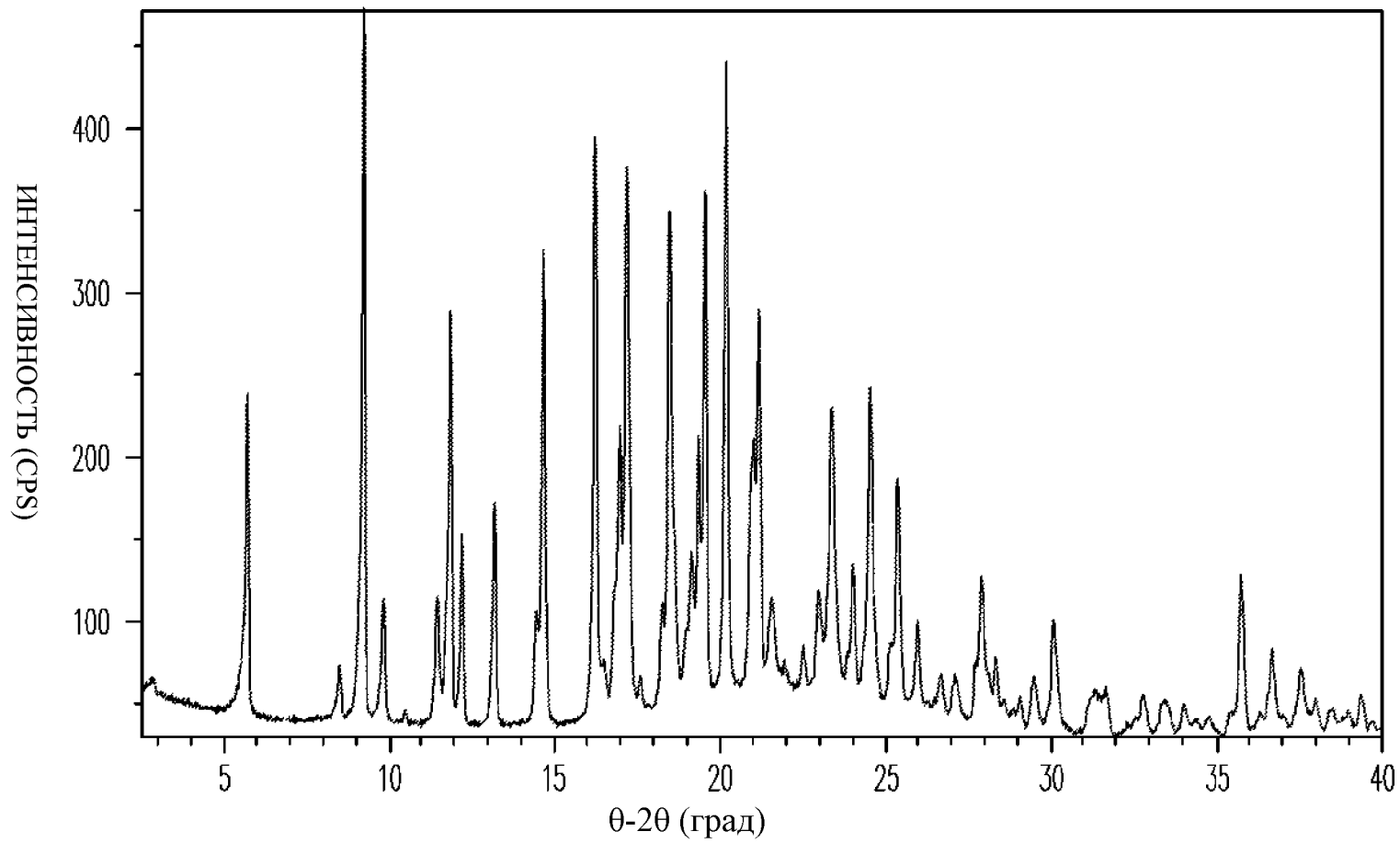
Фигура 11



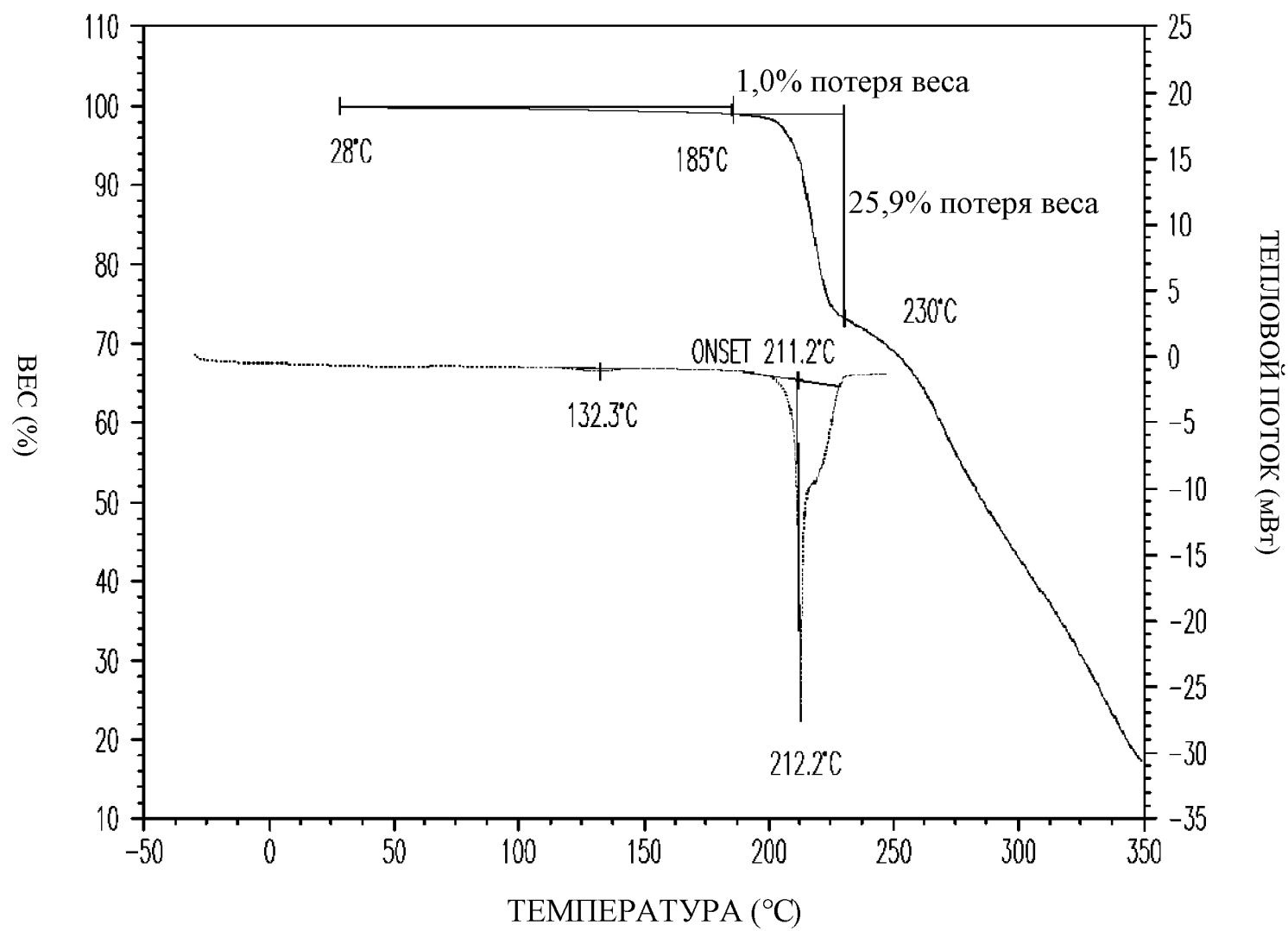
Фигура 12



Фигура 13

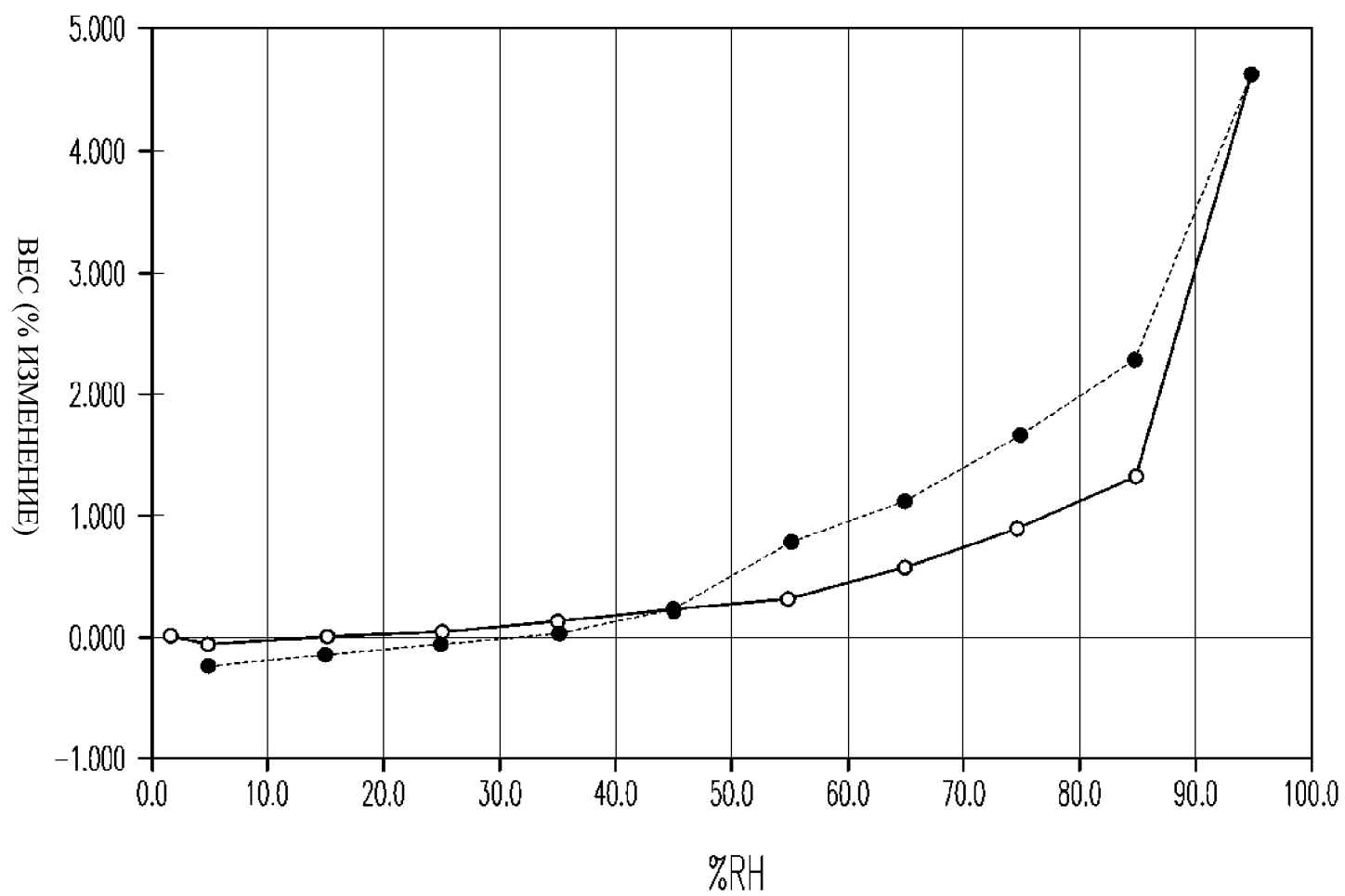


Фигура 14



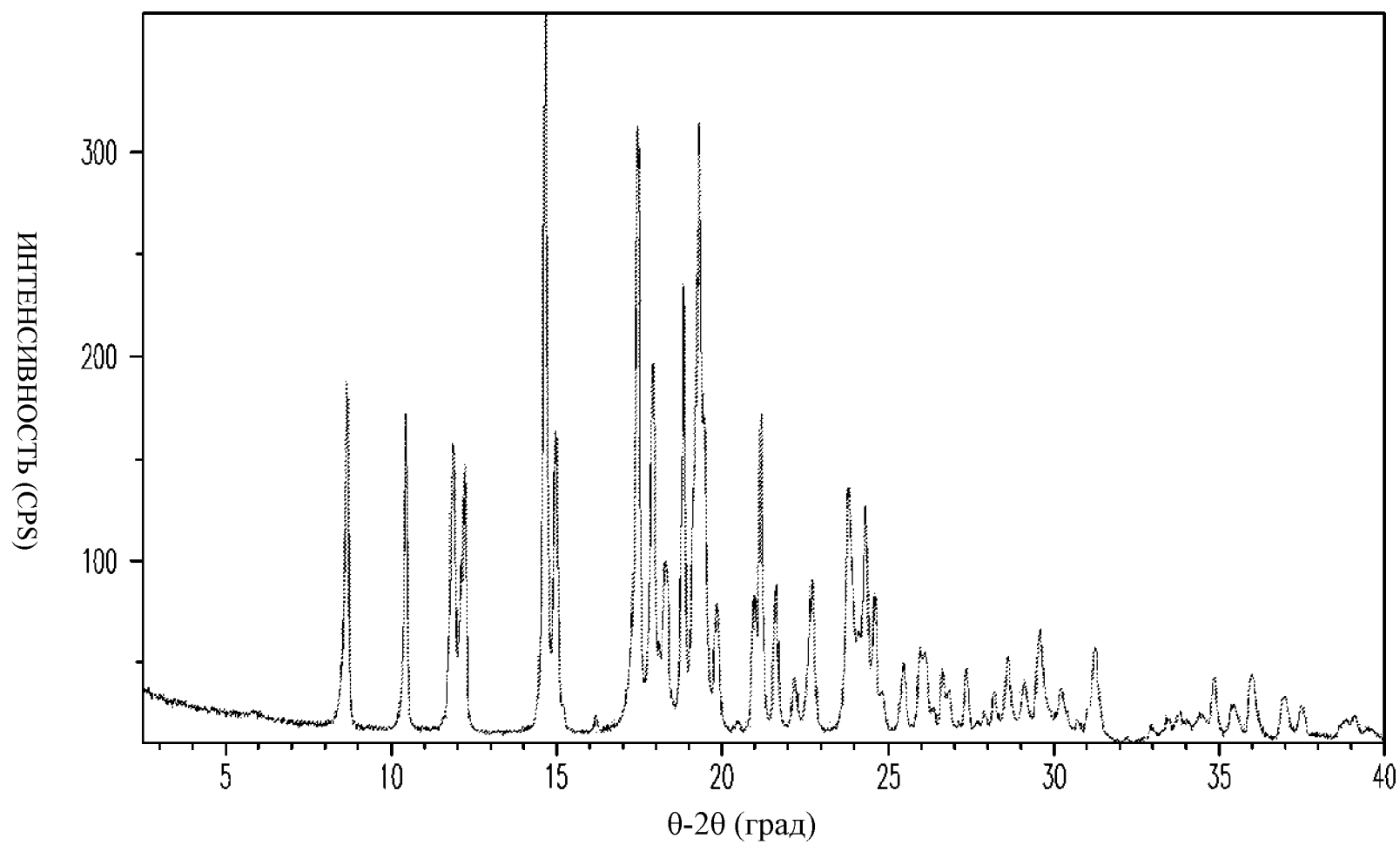
15/25

Фигура 15



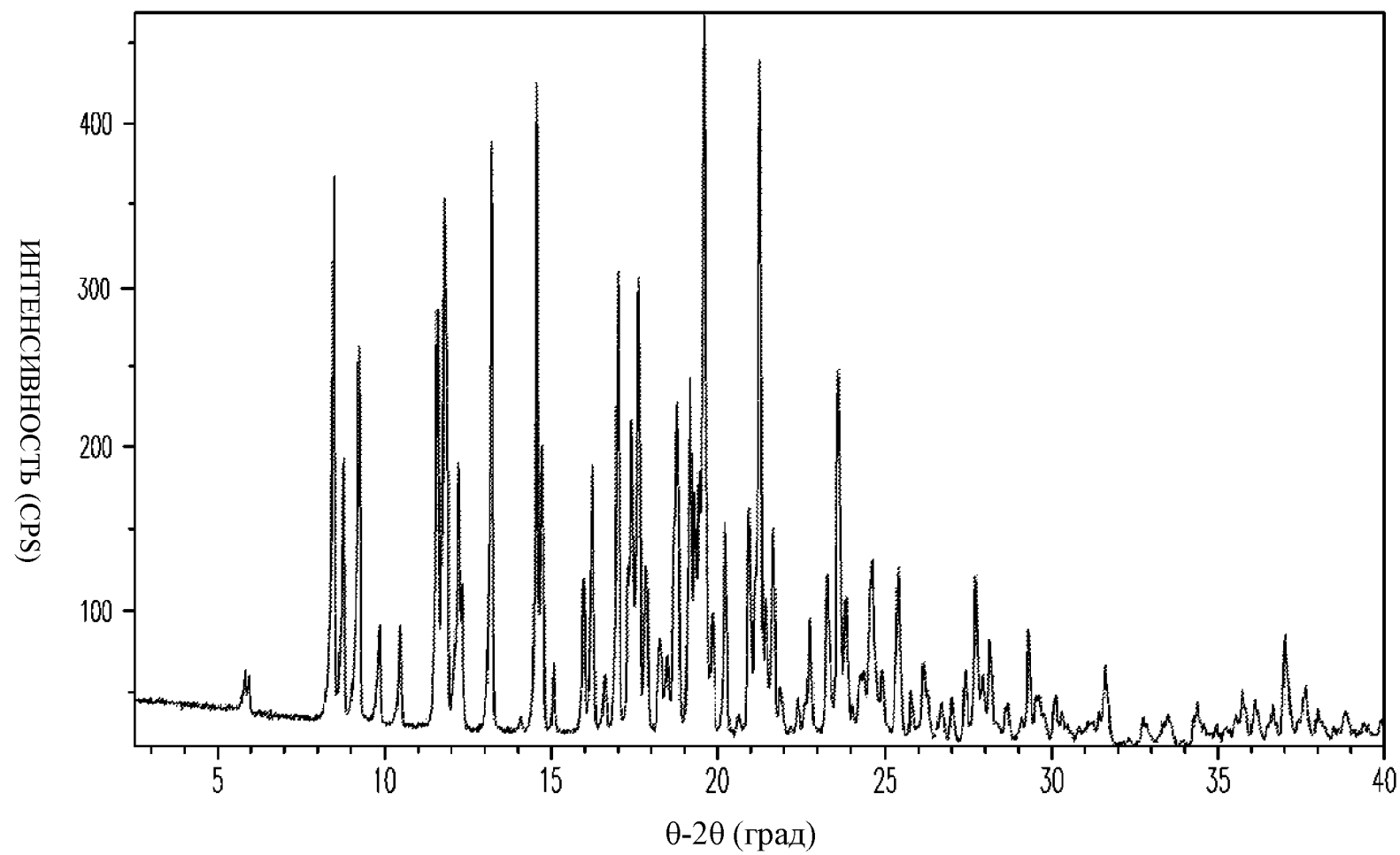
16/25

Фигура 16



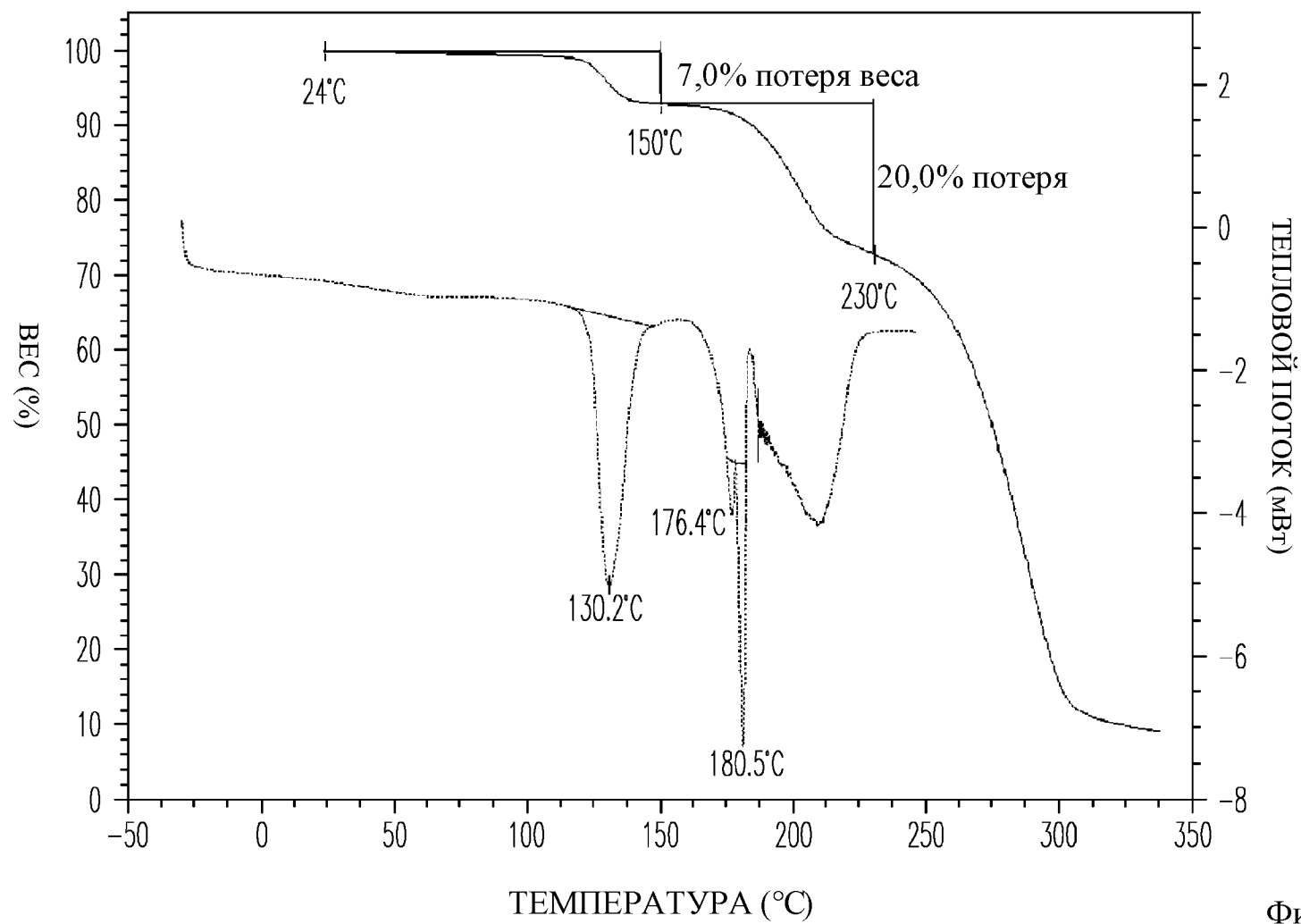
17/25

Фигура 17

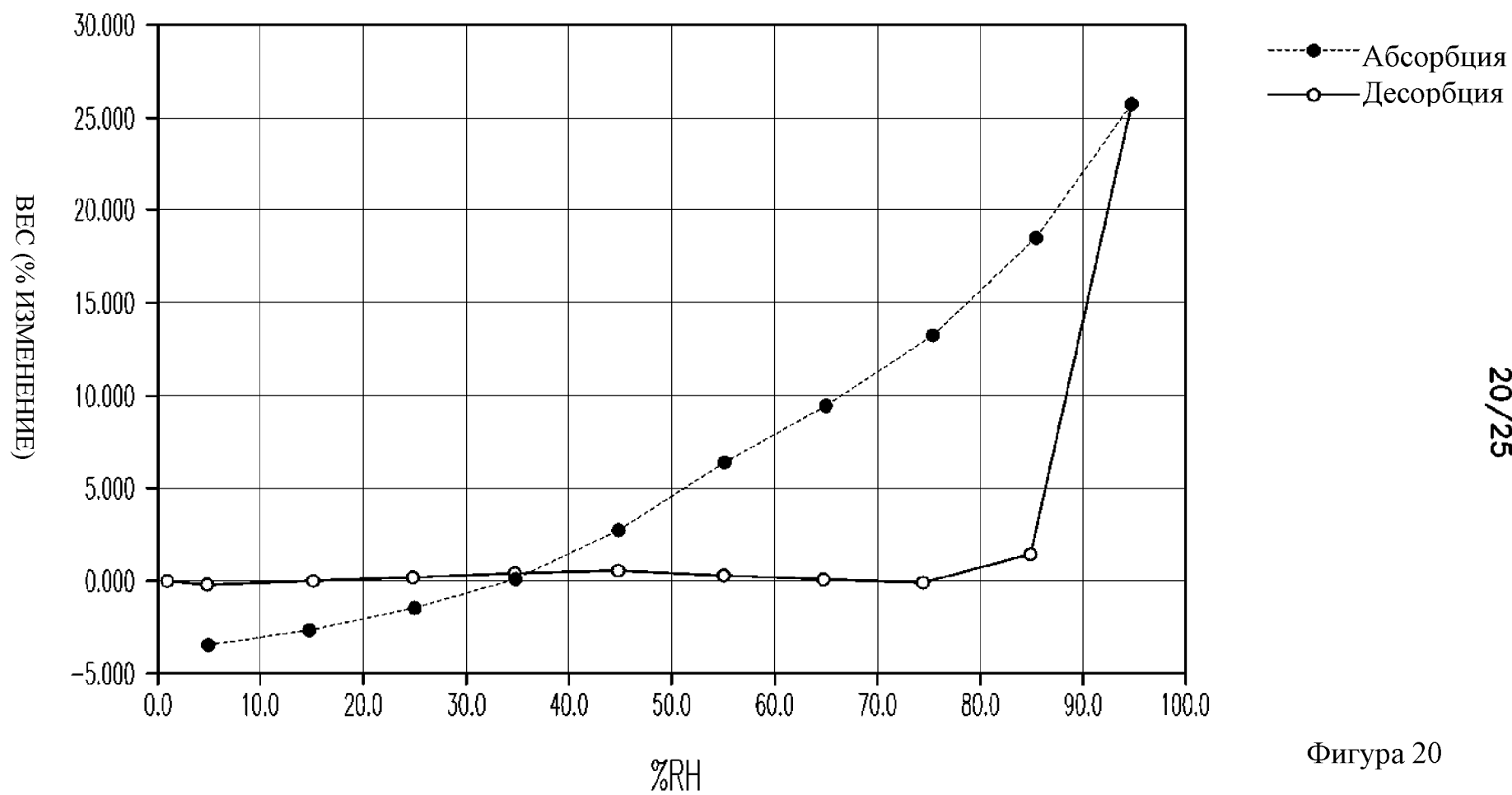


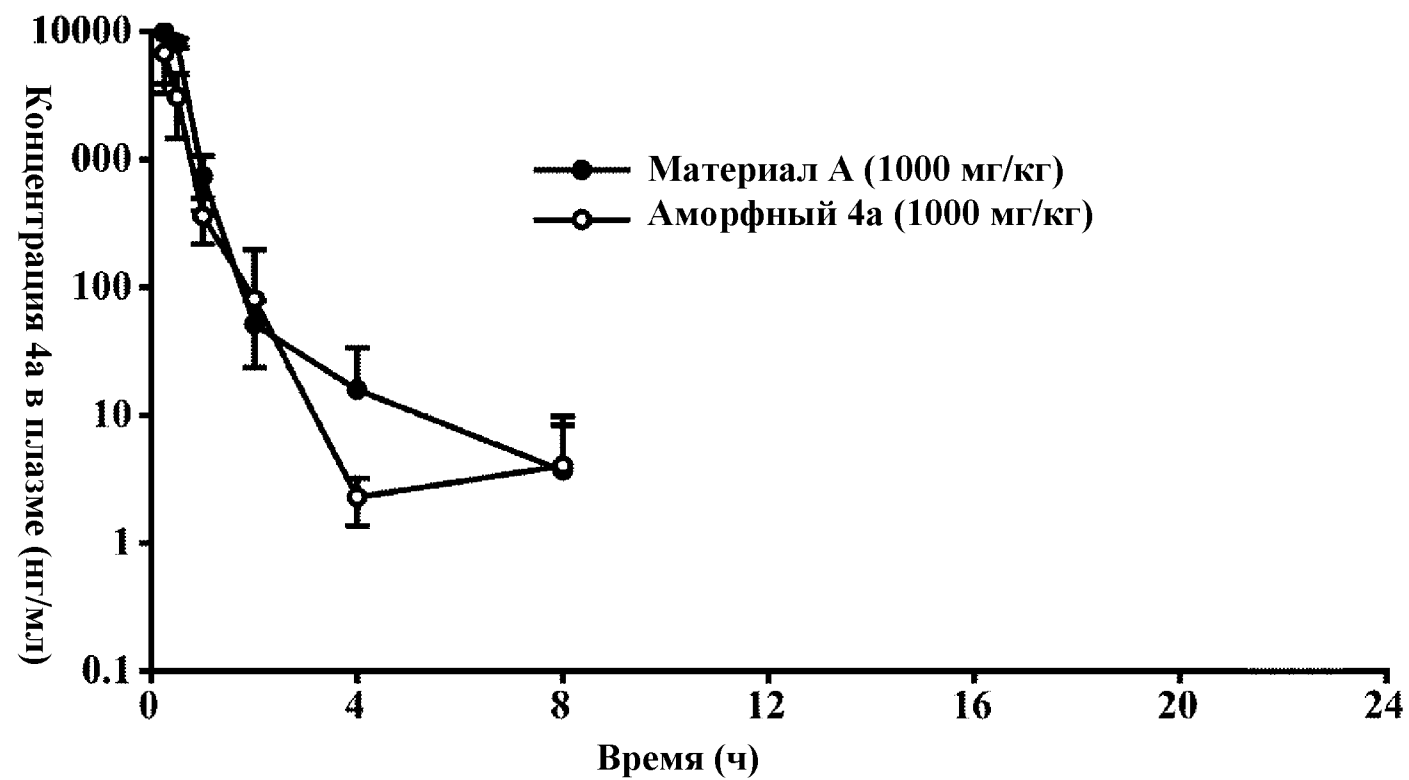
18/25

Фигура 18



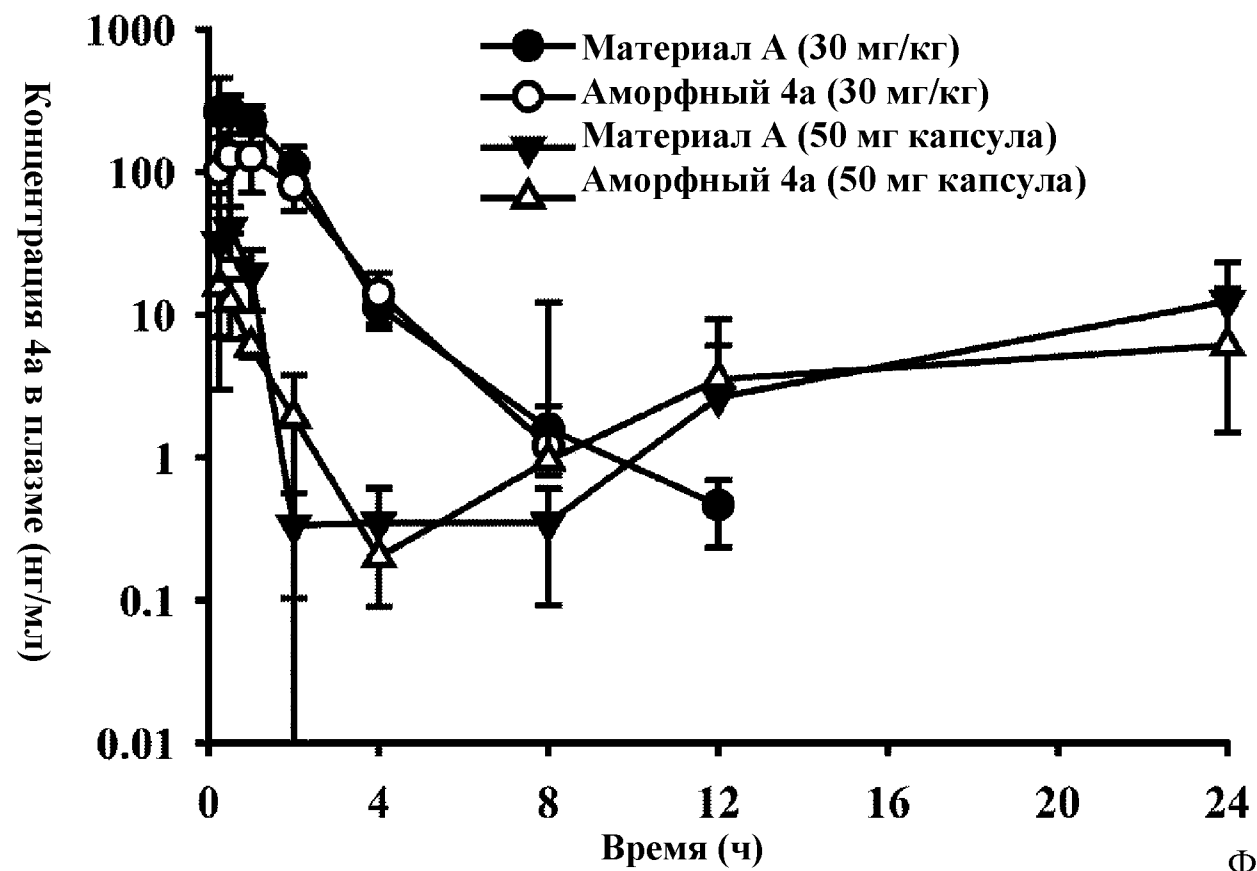
Фигура 19



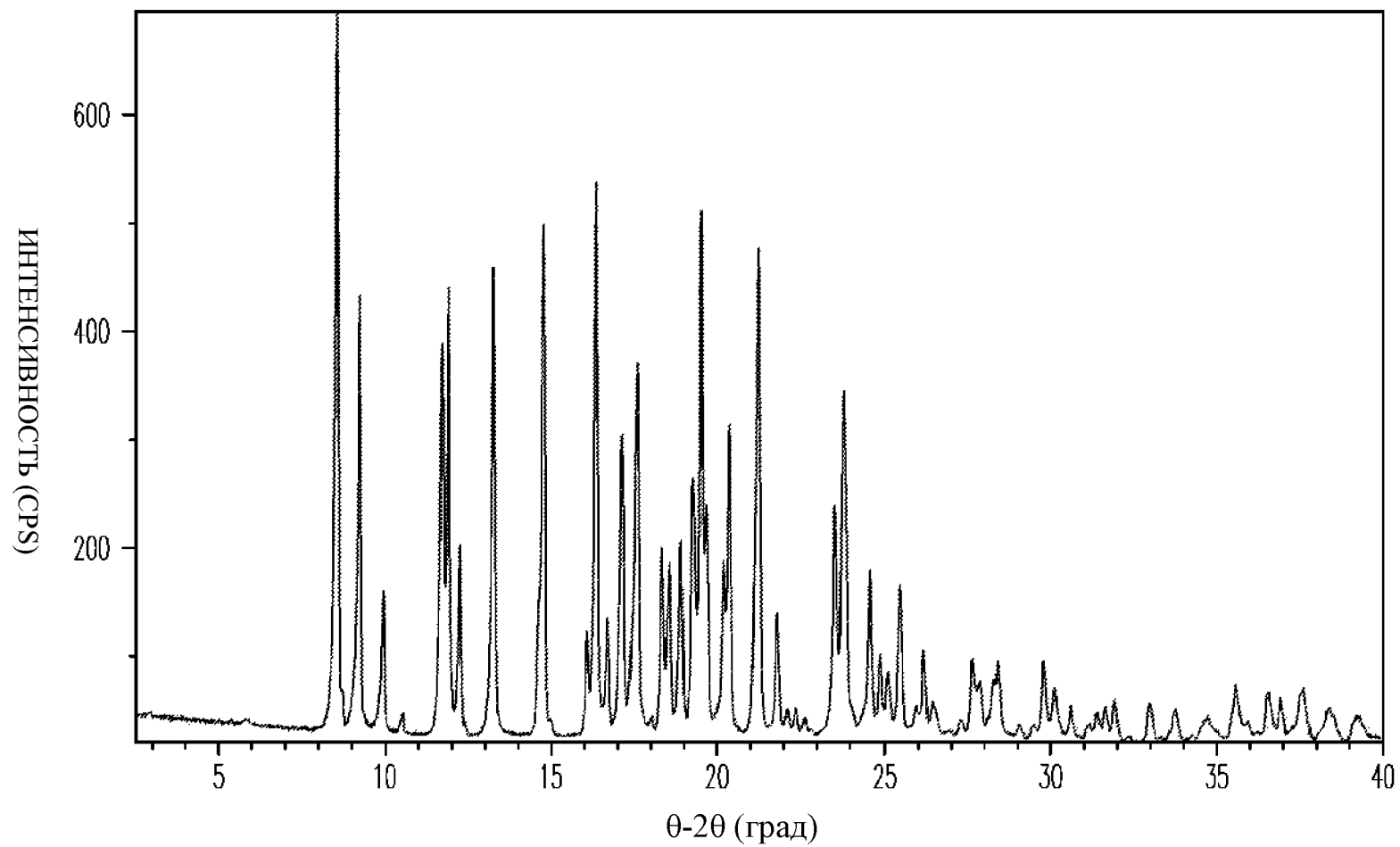


21/25

Фигура 21

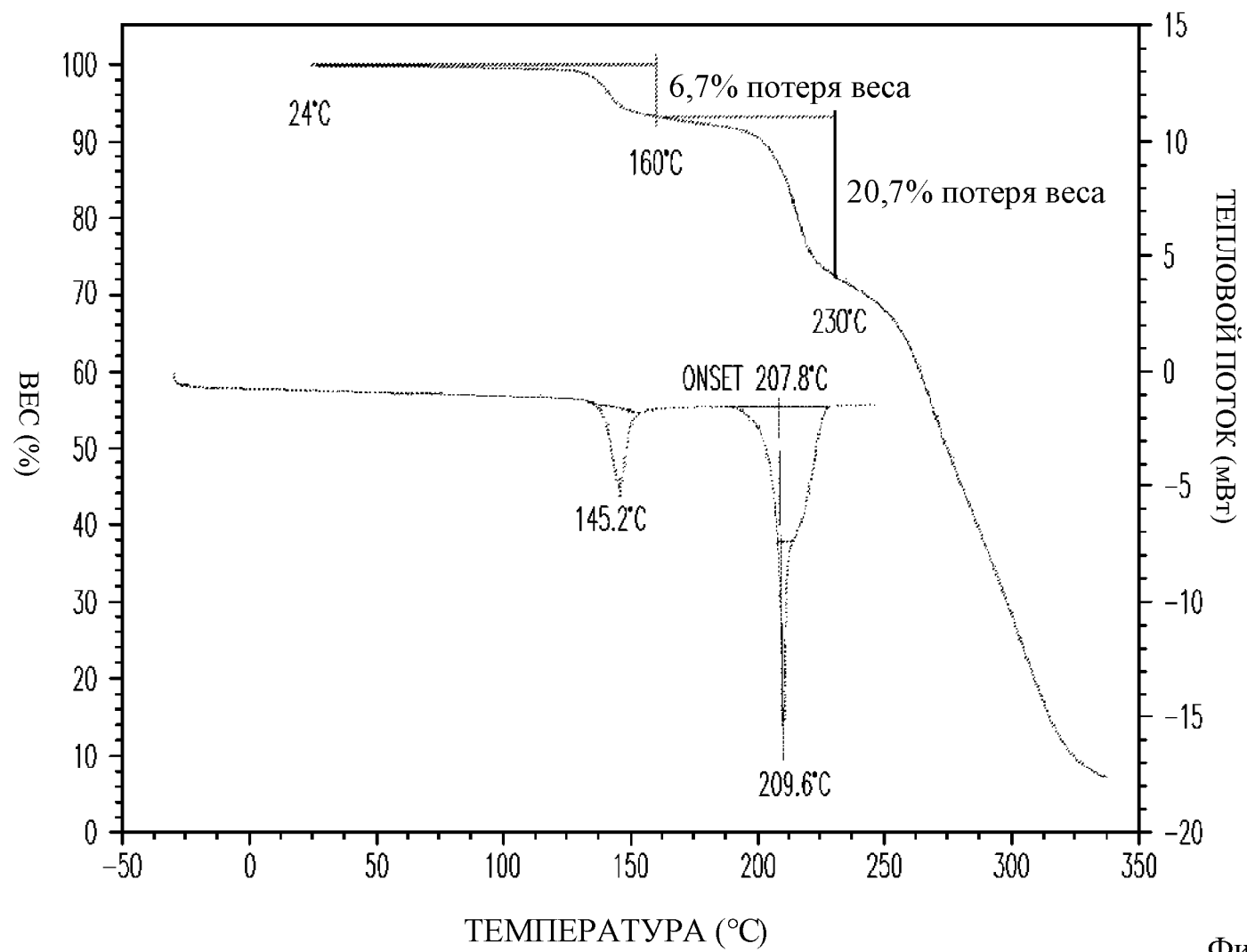


Фигура 22

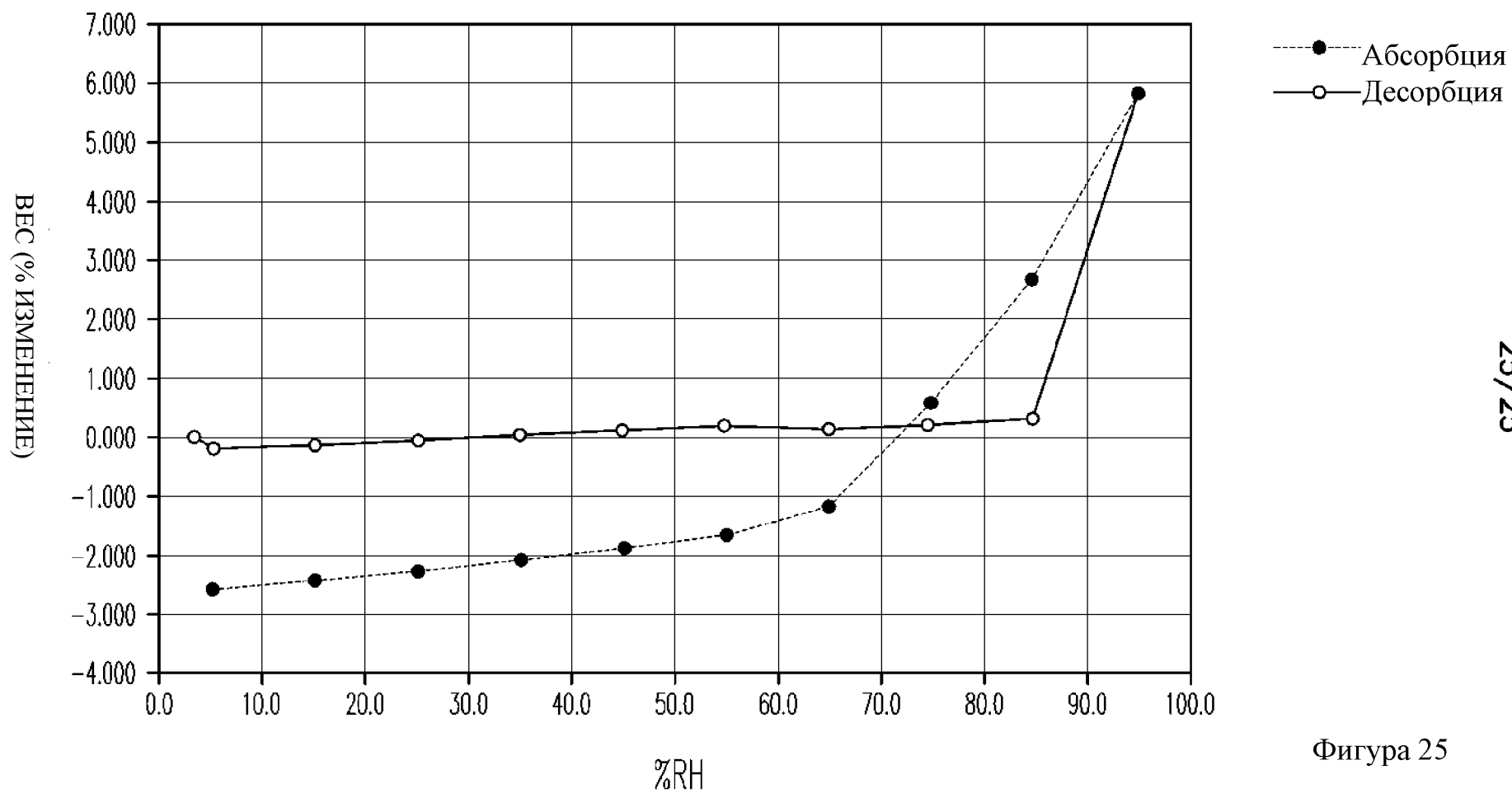


23/25

Фигура 23



Фигура 24



Фигура 25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4125-003WO1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2019/016304	International filing date (<i>day/month/year</i>) 1 February 2019 (01-02-2019)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 7 February 2018 (07-02-2018)
Applicant REATA 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 6 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:

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

☐

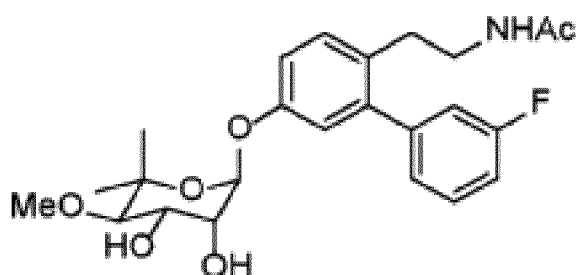
as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

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)

Disclosed are co-crystal forms of N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-methoxy-6,6 dimethyltetra-hydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethyl)-acetamide and L proline or D-proline, their pharmaceutical compositions, processes of manufacture, and methods of use for treating neurodegenerative disorders such as diabetic peripheral neuropathy.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/016304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H1/06 C07H15/207 A61K31/7028 A61P3/10
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)

C07H 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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 9 422 320 B2 (UNIV OF KANSAS [US]) 23 August 2016 (2016-08-23) cited in the application the whole document	1-47
Y	----- BHASKAR REDDY KUSUMA ET AL: "Synthesis and Evaluation of Novologues as C-Terminal Hsp90 Inhibitors with Cytoprotective Activity against Sensory Neuron Glucotoxicity", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 55, no. 12, 28 June 2012 (2012-06-28) , pages 5797-5812, XP055195980, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm300544c cited in the application the whole document ----- -/-	1-47



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

10 April 2019

Date of mailing of the international search report

24/04/2019

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

Klein, Didier

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LIU MINGYU ET AL: "Development of a pharmaceutical cocrystal with solution crystallization technology: Preparation, characterization, and evaluation of myricetin-proline cocrystals", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 107, 6 July 2016 (2016-07-06), pages 151-159, XP029720450, ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/J.EJPB.2016.07.008 the whole document -----	1-47
Y	SHAN N ET AL: "The role of cocrystals in pharmaceutical science", DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 13, no. 9-10, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 440-446, XP022649919, ISSN: 1359-6446, DOI: 10.1016/J.DRUDIS.2008.03.004 [retrieved on 2008-04-22] the whole document -----	1-47
Y	L. Roy ET AL: "Chapter 11. Co-crystal Solubility and Thermodynamic Stability" In: "Pharmaceutical salts and co-crystals", 1 January 2011 (2011-01-01), RSC Publishing, UK, XP055579566, ISBN: 978-1-84973-158-4 pages 247-279, DOI: 10.1039/9781849733502-00247, the whole document -----	1-47
Y	VISHWESHWAR P ET AL: "Pharmaceutical co-crystals", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, US, vol. 95, no. 3, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 499-516, XP002443334, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.20578 the whole document -----	1-47
Y	GÉRALDINE SPRINGUEL ET AL: "Innovative Chiral Resolution Using Enantiospecific Co-Crystallization in Solution", CRYSTAL GROWTH & DESIGN., vol. 12, no. 7, 18 June 2012 (2012-06-18), pages 3374-3378, XP055579812, US ISSN: 1528-7483, DOI: 10.1021/cg300307z the whole document -----	1-47
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/016304

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	CAIRA M R ED - MONTCHAMP JEAN-LUC: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/016304

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 9422320	B2	23-08-2016	
		AU 2013216858 A1	18-09-2014
		CA 2866814 A1	15-08-2013
		CN 104271587 A	07-01-2015
		CN 107474085 A	15-12-2017
		EA 201491496 A1	30-01-2015
		EP 2812341 A1	17-12-2014
		HK 1205131 A1	11-12-2015
		JP 6121450 B2	26-04-2017
		JP 2015506982 A	05-03-2015
		KR 20150001729 A	06-01-2015
		MX 361233 B	30-11-2018
		NZ 629778 A	31-03-2016
		US 2015057240 A1	26-02-2015
		US 2017051000 A1	23-02-2017
		US 2019023730 A1	24-01-2019
		WO 2013119985 A1	15-08-2013
