

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045017**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.26

(21) Номер заявки
202092762

(22) Дата подачи заявки
2019.05.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/4985* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) **МОНОГИДРАТНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМЫ 6-[(3S,4S)-4-МЕТИЛ-1-(ПИРИМИДИН-2-ИЛМЕТИЛ)ПИРРОЛИДИН-3-ИЛ]-3-ТЕТРАГИДРОПИРАН-4-ИЛ-7Н-ИМИДАЗО[1,5-а]ПИРАЗИН-8-ОНА**

(31) **62/676,381; 62/788,323**

(32) **2018.05.25; 2019.01.04**

(33) **US**

(43) **2021.05.13**

(86) **PCT/US2019/033835**

(87) **WO 2019/226944 2019.11.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИМАРА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Багтар Сюзанна, Питак Матеуш,
Паттерсон Адам Росс, Стратфорд
Сэмюэл Александр, Соваго Иоана,
Сюй Цзюнь, Чжоу Пэн, Вэй
Хаоцзюань, Дай Куанчу (US)**

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

(56) WO-A1-2017005786
US-B2-9643970
US-A1-20180194770

(57) Изобретение относится к кристаллическим полиморфным формам 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пирозин-8-она.

045017
B1

045017
B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается преимущество и приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62676381, поданной 25 мая 2018 г. под названием "Моногидратная и кристаллическая формы 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пирозин-8-она", и предварительной заявкой на выдачу патента США № 62788323, поданной 4 января 2019 г. под названием "Моногидратная и кристаллическая формы 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пирозин-8-она", содержание каждой из которых включено в настоящий документ ссылкой во всей их полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее раскрытие относится к полиморфным формам ингибитора специфичной к циклическому гуанилатмонофосфату (сGMP) фосфодиэстеразы типа 9 (далее называемому ингибитор PDE9).

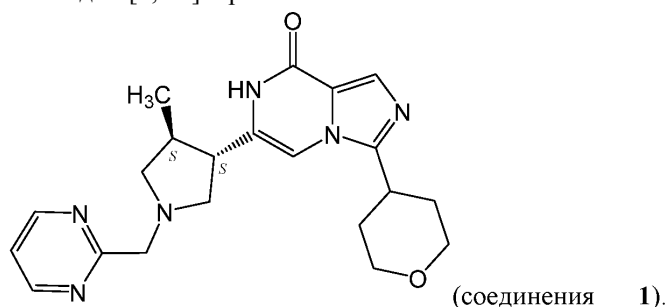
Предшествующий уровень техники настоящего изобретения Твердые вещества существуют или в аморфной, или кристаллической форме. Полиморфизм относится к различным кристаллическим формам химического вещества. Эти кристаллические формы имеют различные характеристики в структурах и физических свойствах, такие как спектр при порошковой рентгеновской дифракции, ИК-спектр и температура плавления. Конкретная полиморфная форма может иметь преимущества относительно других форм и являться более подходящей для изготовления и использования лекарственного вещества.

6-[(3S,4S)-4-Метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пирозин-8-он (соединение 1) является ингибитором PDE9, раскрытым в документе WO 2017/005786 для лечения различных заболеваний, таких как серповидноклеточная анемия. Улучшенные формы соединения 1 желательны, особенно в отношении повышенной растворимости, пероральной биодоступности и/или физической стабильности.

Сущность изобретения

Настоящее раскрытие обеспечивает полиморфные формы ингибитора PDE9: 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пирозин-8-она (соединения 1), называемые в настоящем документе форма МН1 и форма МН2. Настоящее раскрытие также обеспечивает способы получения полиморфных форм, определение характеристик полиморфных форм, фармацевтические композиции, содержащие полиморфные формы, и способы применения полиморфных форм и композиций.

Один аспект настоящего раскрытия, обеспеченный в настоящем документе, включает моногидратную кристаллическую форму 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пирозин-8-она



В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН1, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики углов 2θ при около 9,1, 11,5, 16,2, 16,7, 18,2, 18,9, 19,8, 22,6 и 26,4° 2θ , каждый $\pm 0,2^\circ 2\theta$. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН1, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой, как показано на фиг. 2А. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН1, характеризующуюся эндотермическим пиком дегидратации при около 40-100°C и эндотермическим пиком плавления при около 184,4°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН1, характеризующуюся термограммой DSC по существу как на фиг. 5. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН1, характеризующуюся дегидратацией между температурой окружающей среды и около 90°C с потерей массы около 4,4% при термогравиметрическом анализе (TGA). В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН1, характеризующуюся TGA по существу как на фиг. 5. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН1, характеризующуюся характеристическими поглощениями при около 782 cm^{-1} , 1123 cm^{-1} , 1562 cm^{-1} и 1655 cm^{-1} в инфракрасном (IR.) спектре. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН1, характеризующуюся инфракрасным спектром по существу как на фиг. 3. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН2, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифракто-

граммой, содержащей пики углов 2θ при около 9,0, 11,6, 15,0, 16,0, 18,6, 19,1, 20,4 или 20,6° 2θ , каждый $\pm 0,2^\circ 2\theta$. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН2, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу такой, как показано на фиг. 7. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН2, характеризующуюся эндотермическим пиком при около 59,1°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) и при около 184,7°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН2, характеризующуюся термограммой DSC по существу как на фиг. 9. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН2, характеризующуюся дегидратацией при температуре от около 25°C до около 100°C с потерей массы около 4,4% при термогравиметрическом анализе (TGA). В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма представляет МН2, характеризующуюся TGA по существу как на фиг. 9. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма имеет чистоту по меньшей мере 95, 96, 97, 98 или 99%.

Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество моногидратной кристаллической формы по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма присутствует в количестве по меньшей мере около 90 мас.%, 91 мас.%, 92 мас.%, 93 мас.%, 94 мас.%, 95 мас.%, 96 мас.%, 97 мас.%, 98 мас.% или 99 мас.%. В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма присутствует в количестве по меньшей мере около 91 мас.%.

Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает фармацевтическую композицию, состоящую по существу из моногидратной кристаллической формы по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает фармацевтическую композицию, состоящую по существу из моногидратной кристаллической формы МН1 по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает фармацевтическую композицию, состоящую по существу из моногидратной кристаллической формы МН2 по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления композиция находится в виде таблетки или капсулы.

Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает способ получения моногидратной кристаллической формы соединения 1, предусматривающий осаждение моногидратной кристаллической формы из раствора, содержащего соединение 1 и растворитель, выбранный из группы, состоящей из *n*-пропилацетата, изопрпилацетата, анизол, метилизобутилкетона, кумола, изопропанола, 2-метилтетрагидрофурана и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой *n*-пропилацетат. В некоторых вариантах осуществления способ также предусматривает охлаждение раствора.

Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает моногидратную кристаллическую форму соединения 1, полученную способом по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает способ ингибирования активности PDE9 у пациента, предусматривающий введение пациенту моногидратной кристаллической формы по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает способ лечения серповидноклеточной анемии у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества моногидратной кристаллической формы по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает способ получения моногидратной формы 1 (МН1) соединения 1, причем стадии предусматривают: (i) растворение соединения 1 в первом растворителе с получением раствора; (ii) добавление второго растворителя с получением смеси и (iii) фильтрацию смеси с получением твердого вещества, причем первый и второй растворитель по отдельности выбирают из изопрпилацетата; этанола; тетрагидрофурана; воды; дихлорметана; ацетонитрила; анизол; метилизобутилкетона; нитрометана; 1,2-диметоксиэтана; метилэтилкетона; *n*-гептана; 1,4-диоксана; *n*-пропилацетата; 2-пропанола; ацетона; кумола; *N,N*-диметилформамида; диметилсульфоксида и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления способ также предусматривает нагревание раствора до температуры выше комнатной температуры, т.е. до около 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80°C.

В некоторых вариантах осуществления первый растворитель содержит 2-пропанол. В некоторых вариантах осуществления второй растворитель содержит *n*-гептан. В некоторых вариантах осуществления первый растворитель на стадии (i) содержит воду и 2-пропанол. В некоторых вариантах осуществления содержание воды в растворе, полученном на стадии (i), составляет около 0,5%, 1% или 1,5%. В некоторых вариантах осуществления содержание воды в растворе, полученном на стадии (i), составляет око-

ло 1%. В некоторых вариантах осуществления твердое вещество, полученное на стадии (ii), необязательно промывают один или несколько раз n-гептаном. В некоторых вариантах осуществления способ также предусматривает сушку твердого вещества после стадии (iii). В некоторых вариантах осуществления твердое вещество сушат в увлажненной среде.

Другой аспект, описанный в настоящем документе, включает способ получения моногидратной формы 2 (МН2) соединения 1, причем стадии предусматривают: а) обработку соединения 1 или МН1 первой системой растворителей с получением суспензии; б) фильтрацию суспензии с получением твердого вещества; в) промывание твердого вещества гептаном и d) сушку для удаления растворителя с получением МН2; причем растворитель представляет смесь воды и этилацетата (EtOAc) или метилацетата (MeOAc), выбранную из 2% (об./об.) EtOAc/воды, 2,7% (об./об.) EtOAc/воды и 7,5% (об./об.) MeOAc/воды.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 представляет шаростержневую модель молекулярной структуры МН1.

Фиг. 2А представляет экспериментальную порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристалла МН1 при комнатной температуре.

Фиг. 2В представляет наложение экспериментальной порошковой рентгеновской дифрактограммы МН1 при комнатной температуре (верхняя линия) и рассчитанной порошковой рентгеновской дифрактограммы МН1 при 293К (средняя линия) и 100К (нижняя линия).

Фиг. 3 представляет ИК-спектр с преобразованием Фурье для МН1.

Фиг. 4 представляет спектр рамановского рассеяния для МН1.

Фиг. 5 представляет анализ при помощи TGA и DSC для МН1.

Фиг. 6 представляет шаростержневую модель молекулярной структуры МН2.

Фиг. 7 представляет наложение экспериментальной порошковой рентгеновской дифрактограммы МН2 при комнатной температуре и рассчитанной порошковой рентгеновской дифрактограммы МН2 при 100К.

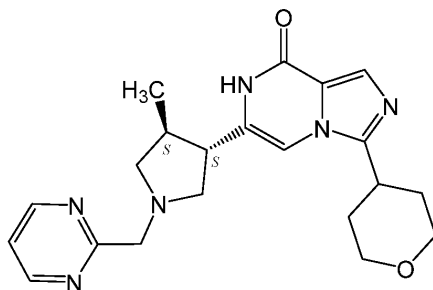
Фиг. 8 представляет наложение порошковых рентгеновских дифрактограмм при масштабировании для МН2.

Фиг. 9 представляет анализ при помощи TGA и DSC для МН2.

Подробное описание изобретения

I. Полиморфные формы соединения 1.

Рацемическая форма соединения 1 и безводная форма соединения 1 были описаны в документах WO 2013/053690 и WO 2017/005786. Безводная форма соединения 1 имеет следующую структуру:



6-[(3S,4S)-4-Метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиразин-8-он.

Были обнаружены две различные моногидратные полиморфные формы соединения 1, моногидратная форма 1 (МН1) и моногидратная форма 2 (МН2). Две моногидратные формы и безводная форма (АН) отличаются своей кристаллической структурой, что определено рентгеновской порошковой дифрактометрией (XRPD) монокристалла. Были определены основные пики для МН1 и МН2 ниже $30^\circ 2\theta$, и их относительные интенсивности показаны в табл. 1. Как будет понятно специалисту в данной области, относительные интенсивности пиков в табл. 1 могут изменяться из-за различных факторов, таких как чистота анализируемого материала, эффекты ориентации кристаллов в пучке рентгеновских лучей, степень кристалличности образца и прочее. Положения пиков могут также сдвигаться из-за изменений высоты образца, но положения пиков будут оставаться по существу такими, как определено в табл. 1. Специалисту в данной области также будет понятно, что измерения при помощи различных длин волн будут давать различные сдвиги согласно уравнению Брэгга ($n\lambda = 2d \sin \theta$). Такие дополнительные порошковые рентгеновские дифрактограммы, полученные при помощи альтернативных длин волн, являются альтернативными представлениями порошковых рентгеновских дифрактограмм кристаллических материалов.

Таблица 1

Перечень пиков на порошковых рентгеновских
дифрактограммах для МН1 и МН2

МН1		МН2	
°2θ	Интенсивность, %	°2θ	Интенсивность, %
8,2	9,7	8,5	12,8
9,1	70,4	9,0	48,1
11,5	36,8	10,2	4,1
12,6	4,3	11,6	45,8
14,8	2,8	12,2	8,9
15,0	9,2	12,6	8,7
16,2	100	13,0	11,9
16,5	10	15,0	40,2
16,7	23,6	16,0	100
17,7	3,3	16,5	7,1
18,2	22,4	17,0	28,1
18,9	46,3	17,7	15,6
19,3	5,2	18,6	80,9
19,8	42,7	18,7	7,7
20,7	18,3	19,1	79,3
21,0	18,1	19,2	35,6
21,4	3,8	20,4	43,3
22,3	6,1	20,6	55
22,6	20,9	20,8	10,9
23,0	4,8	21,1	11,6
24,4	14	22,1	18,5
25,2	7,9	22,6	9,4
25,8	3,7	22,7	12,5
26,4	21,5	24,1	30,4
26,7	7,3	24,7	6,7
27,6	4	25,1	7,1
29,2	8,8	25,3	12,3
		25,9	8,4
		26,2	23,9
		26,7	32,6
		27,3	24,1
		27,9	20,7
		28,4	6,4
		28,5	5,7
		28,9	11,3
		29,6	8,9

i. Кристаллическая форма МН1.

Форма МН1 может характеризоваться любым из своих пиков в табл. 1. Например, МН1 может, помимо прочего, характеризоваться любым из следующих пиков: 9,1, 11,5, 16,2, 16,7, 18,2, 18,9 и 19,8° 2θ, каждый ±0,2° 2θ.

В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма соединения 1 представляет МН1 и характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей один или несколько пиков из любых из 9,1, 11,5, 16,2, 16,7, 18,2, 18,9 и 19,8° 2θ, каждый ±0,2° 2θ.

В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма соединения 1 представляет МН1 и характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики 9,1, 11,5, 16,2, 16,7, 18,2, 18,9 и 19,8° 2θ, каждый ±0,2° 2θ.

В некоторых вариантах осуществления МН1, которую анализировали при помощи инфракрасной (IR) спектроскопии, характеризуется характеристическими поглощениями при около 782 см⁻¹, 1123 см⁻¹, 1562 см⁻¹ и 1655 см⁻¹ (±0,5 см⁻¹), как показано на фиг. 3.

В некоторых вариантах осуществления МН1, которую анализировали при помощи термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показывает эндотермический пик дегидратации при около 40-100°C (±10°C) и эндотермический пик плавления при около 184,4°C (±5°C), как показано на фиг. 5.

В некоторых вариантах осуществления МН1, которую анализировали при помощи термогравиметрического анализа (TGA), характеризуется дегидратацией при температуре от температуры окружающей среды до около 90°C с потерей массы около 3,8%, как показано на фиг. 5.

ii. Кристаллическая форма МН2.

Форма МН2 может характеризоваться любым из своих пиков в табл. 1. Например, МН2 может, помимо прочего, характеризоваться любым из следующих пиков: 9,0, 11,6, 15,0, 16,0, 18,6, 19,1, 20,4 и 20,6° 2 θ , каждый $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма соединения 1 представляет МН2 и характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей один или несколько пиков из любых из 9,0, 11,6, 15,0, 16,0, 18,6, 19,1, 20,4 или 20,6° 2 θ , каждый $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

В некоторых вариантах осуществления моногидратная кристаллическая форма соединения 1 представляет МН2 и характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), содержащей пики 9,0, 11,6, 15,0, 16,0, 18,6, 19,1, 20,4 и 20,6° 2 θ , каждый $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

В некоторых вариантах осуществления МН2, которую анализировали при помощи термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показывает эндотермический пик при около 59,1°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) и при около 184,7°C ($\pm 5^\circ\text{C}$), как показано на фиг. 9.

В некоторых вариантах осуществления МН2, которую анализировали при помощи термогравиметрического анализа (TGA), характеризуется дегидратацией при температуре от около 25°C до около 100°C с потерей массы около 4,4%, как показано на фиг. 9.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 1 (например, МН1 или МН2) является по существу чистой. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма МН1 или МН2 имеет чистоту по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95%. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма МН1 или МН2 имеет чистоту по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99%. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма МН1 или МН2 содержит не более чем 10%, 5%, 3% или 1% примеси.

II. Фармацевтические композиции.

Настоящее раскрытие также обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество любой из полиморфных форм соединения 1 (таких как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в виде таблетки или капсулы.

Полиморфные формы соединения 1 (такие как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) можно вводить по отдельности или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, или в виде однократной, или многократной доз. Фармацевтические композиции согласно настоящему раскрытию могут быть составлены с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, а также любыми другими известными адьювантами и вспомогательными веществами согласно обычным техникам, таким как раскрытые в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2013.

Фармацевтические композиции для перорального введения включают твердые лекарственные формы, такие как капсулы, таблетки, драже, пилюли, пастилки, порошки и гранулы. При необходимости композиции можно получать с покрытиями, такими как энтеросолюбильные покрытия, или их можно составлять так, чтобы обеспечивать контролируемое высвобождение активного ингредиента, такое как замедленное или пролонгированное высвобождение, согласно способам, хорошо известным в данной области. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают стерильные водные и безводные растворы для инъекций, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки, которые необходимо разводить перед использованием в стерильных растворах для инъекций или дисперсиях. Другие подходящие формы введения включают, помимо прочего, суппозитории, спреи, мази, кремы, гели, лекарственные формы для ингаляции, накожные пластыри и импланты.

Типичные пероральные дозировки находятся в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг/кг массы тела в день. Типичные пероральные дозировки также находятся в диапазоне от около 0,01 до около 50 мг/кг массы тела в день. Типичные пероральные дозировки также находятся в диапазоне от около 0,05 до около 10 мг/кг массы тела в день. Пероральные дозировки обычно вводят в виде одной или более доз, обычно одной-трех доз в день. Точная дозировка будет зависеть от частоты и способа введения, пола, возраста, массы и общего состояния здоровья субъекта, которого лечат, природы и тяжести состояния, которое лечат, и любых сопутствующих заболеваний, которые необходимо лечить, и других факторов, очевидных специалистам в данной области.

Составы могут также быть представлены в виде стандартной лекарственной формы при помощи способов, известных специалистам в данной области. С целью иллюстрации типичная стандартная ле-

карственная форма для перорального введения может содержать от около 0,01 до около 1000 мг, от около 0,05 до около 500 мг или от около 0,5 мг до около 200 мг.

Для парентеральных путей, таких как внутривенный, подоболочечный, внутримышечный и подобное введение, типичные дозы составляют порядка половины дозы, используемой для перорального введения.

Настоящее раскрытие также обеспечивает способ получения фармацевтической композиции, предусматривающий смешивание терапевтически эффективного количества любой из полиморфных форм соединения 1 (таких как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные твердые разбавители или наполнители, стерильные водные растворы и различные органические растворители. Примеры твердых носителей включают лактозу, сульфат кальция, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, гуммиарабик, стеарат магния, стеариновую кислоту и низшие алкиловые эфиры целлюлозы. Примеры жидких носителей включают, помимо прочего, сироп, арахисовое масло, оливковое масло, фосфолипиды, жирные кислоты, амины жирных кислот, полиоксиэтилен и воду. Аналогично, носитель или разбавитель могут включать любой материал с замедленным высвобождением, известный в данной области, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или в смеси с воском. Фармацевтические композиции, образованные путем объединения соединений настоящего раскрытия и фармацевтически приемлемого носителя, затем легко вводятся в разнообразные лекарственные формы, подходящие для раскрытых путей введения. Составы могут удобно быть представлены в виде стандартной лекарственной формы при помощи способов, известных в области фармации.

Составы настоящего раскрытия, подходящие для перорального введения, могут находиться в виде отдельных единиц, таких как капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента и необязательно подходящее вспомогательное вещество. Кроме того, перорально доступные составы могут быть в виде порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или безводной жидкости, или эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле.

Если твердый носитель используют для перорального введения, препарат может быть таблетирован, помещен в твердую желатиновую капсулу в виде порошка или гранул, или он может быть в виде лепешки или пастилки. Количество твердого носителя будет изменяться в широких пределах, но будет находиться в диапазоне от около 25 мг до около 1 г на единицу дозирования. Если используют жидкий носитель, препарат может быть в виде сиропа, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы или стерильной жидкости для инъекций, такой как водная или безводная жидкая суспензия или раствор.

Фармацевтические композиции настоящего раскрытия можно получать обычными способами, известными из уровня техники. Например, таблетки можно получать смешиванием активного ингредиента с обычными вспомогательными веществами и/или разбавителями, а затем прессованием смеси в обычной таблеточной машине для получения таблеток. Примеры вспомогательных веществ или разбавителей включают: кукурузный крахмал, картофельный крахмал, тальк, стеарат магния, желатин, лактозу, камеди и подобное. Любые другие вспомогательные вещества или добавки, обычно используемые для таких целей, такие как красители, ароматизаторы, консерванты и пр., можно использовать при условии, что они совместимы с активными ингредиентами.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат по меньшей мере 10 мас.%, 20 мас.%, 30 мас.%, 40 мас.%, 50 мас.%, 60 мас.%, 70 мас.%, 80 мас.% или 90 мас.% полиморфной формы соединения 1 (такой как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2). В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат по меньшей мере 91 мас.%, 92 мас.%, 93 мас.%, 94 мас.%, 95 мас.%, 96 мас.%, 97 мас.%, 98 мас.% или 99 мас.% полиморфной формы соединения 1 (такой как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединения настоящего раскрытия, используется в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными средствами, такими как гидроксимочевина ("НУ").

III. Способы получения полиморфных форм соединения 1.

Кристаллы можно осаждать из раствора, содержащего соединение и растворитель. Например, кристаллы можно получать путем снижения температуры прозрачного раствора. Растворимость большинства материалов снижается в зависимости от температуры, и, таким образом, охлаждение можно использовать, чтобы вызвать пересыщение. Кристаллы также можно получить быстрым испарением.

В некоторых вариантах осуществления кристаллы МН1 получают в процессе кристаллизации. В некоторых вариантах осуществления кристаллы МН2 получают в процессе кристаллизации.

Кристаллы соединения 1 можно получать растворением соединения 1 в растворителе с получением насыщенного раствора соединения 1, а затем охлаждения насыщенного раствора для осаждения кристаллов.

Кристаллы моногидратной формы МН1 или МН2 можно получать путем осаждения кристаллов из раствора, содержащего соединение 1 и растворитель. Растворитель выбирают из группы, состоящей из этанола; тетрагидрофурана; воды; дихлорметана; ацетонитрила; нитрометана; 1,2-диметоксиэтана; мети-

лэтилкетона; 1,4-диоксана; 2-пропанола; ацетона; кумола; N,N-диметилформаида; диметилсульфоксида; н-пропилацетата; изопронилацетата; анизола; метилизобутилкетона; 2-метилтетрагидрофурана и их комбинаций. Например, соединение 1 можно суспендировать в растворителе, например, н-пропилацетате, с получением суспензии, фильтровать суспензию с получением раствора (т.е. маточного раствора), а затем охлаждать раствор (т.е. маточный раствор) для осаждения кристаллов.

В некоторых вариантах осуществления кристаллы МН1 или МН2 можно получать при помощи стадий, предусматривающих:

(i) суспендирование соединения 1 в первом растворителе при комнатной температуре (RT) с получением суспензии;

(ii) нагревание суспензии, полученной на стадии (i), до температуры выше RT (например, от около 40°C до около 60°C);

(iii) добавление второго растворителя в суспензию, полученную на стадии (ii), с получением смеси и нагревание смеси до температуры выше RT (например, от около 40°C до около 60°C);

(iv) необязательно фильтрование смеси, полученной на стадии (iii), с получением раствора (т.е. маточных растворов); и

(v) охлаждение смеси, полученной на стадии (iii), или раствора, полученного на стадии (iv), до температуры ниже RT (например, около 4°C) для осаждения кристаллов МН1 или МН2;

причем каждый из первого и второго растворителя независимо выбирают из группы, состоящей из н-гептана; этанола; тетрагидрофурана; воды; дихлорметана; ацетонитрила; нитрометана; 1,2-диметоксизтана; метилэтилкетона; 1,4-диоксана; 2-пропанола; ацетона; кумола; N,N-диметилформаида; диметилсульфоксида; н-пропилацетата; изопронилацетата; анизола; метилизобутилкетона; 2-метилтетрагидрофурана и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго растворителей независимо выбирают из метилэтилкетона; 1,4-диоксана; 2-пропанола; ацетона; н-пропилацетата; изопронилацетата; анизола; метилизобутилкетона; кумола; н-гептана; 2-метилтетрагидрофурана и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления каждый из первого и второго растворителей независимо выбирают из н-пропилацетата и н-гептана.

В некоторых вариантах осуществления первый и второй растворители являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления первый и второй растворители являются разными.

В некоторых вариантах осуществления МН1 первый растворитель выбирают из н-пропилацетата, а второй растворитель выбирают из н-гептана.

В некоторых вариантах осуществления объем первого растворителя, используемого на стадии (i), меньше, чем объем второго растворителя, используемого на стадии (iii). Например, отношение объема первого растворителя, используемого на стадии (i), к объему второго растворителя, используемого на стадии (iii), составляет около 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5 или 1:5. В одном примере отношение объема первого растворителя, используемого на стадии (i), к объему второго растворителя, используемого на стадии (iii), составляет около 1:2.

В некоторых вариантах осуществления температура выше RT на стадиях (ii) и (iii) составляет от около 30°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления температура выше RT составляет от около 40°C до около 60°C. В некоторых вариантах осуществления температура выше RT составляет около 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80°C.

В некоторых вариантах осуществления кристаллы МН1 можно получать при помощи стадий, предусматривающих:

(i) растворение соединения 1 в первом растворителе с получением раствора;

(ii) добавление второго растворителя с получением смеси и

(iii) фильтрацию смеси с получением кристаллического твердого вещества МН1.

В некоторых вариантах осуществления первый растворитель выбирают из метилэтилкетона; 2-пропанола; кумола; н-пропилацетата; изопронилацетата; анизола; метилизобутилкетона; н-гептана; 2-метилтетрагидрофурана и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления второй растворитель выбирают из метилэтилкетона; 2-пропанола; н-пропилацетата; изопронилацетата; анизола; метилизобутилкетона; кумола; н-гептана; 2-метилтетрагидрофурана и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления первый растворитель представляет собой 2-пропанол. В некоторых вариантах осуществления второй растворитель представляет собой н-гептан.

В некоторых вариантах осуществления первый растворитель стадии (i) также содержит воду. В некоторых вариантах осуществления первый растворитель стадии (i) содержит 2-пропанол и воду. В некоторых вариантах осуществления содержание воды в растворе, полученном на стадии (i), составляет около 1%, 2% или 3%. В некоторых вариантах осуществления содержание воды в растворе, полученном на стадии (i), составляет около 1%. В некоторых вариантах осуществления отношение (мас./мас.) воды к 2-пропанолу составляет около 1:70.

В некоторых вариантах осуществления стадия (i) способа защищена газообразным азотом.

В некоторых вариантах осуществления стадию (i) проводят при температуре от около 25°C до около 40°C. В некоторых вариантах осуществления стадию (i) проводят при температуре от около 27°C до около 35°C.

В некоторых вариантах осуществления затравочные кристаллы добавляют после стадии (i), чтобы вызвать кристаллизацию МН1. В некоторых вариантах осуществления температуру смеси регулируют на уровне от около 20°C до около 30°C перед добавлением затравочных кристаллов. В некоторых вариантах осуществления температуру смеси регулируют на уровне от около 22°C до около 28°C перед добавлением затравочных кристаллов. Масса затравочных кристаллов составляет от около 0,05% до около 2% массы соединения 1, добавленного на стадии (i). В некоторых вариантах осуществления масса затравочных кристаллов составляет около 0,05%, 1% или 2% соединения 1 на стадии (i).

В некоторых вариантах осуществления каждую из стадий (ii) и (iii) независимо проводят при температуре от около 20°C до около 30°C, такой как от около 22°C до около 28°C. В некоторых вариантах осуществления каждую из стадий (ii) и (iii) независимо проводят при температуре от около 22°C до около 28°C.

В некоторых вариантах осуществления твердое вещество, полученное на стадии (iii), необязательно промывают один или несколько раз растворителем, выбранным из метилэтилкетона; 1,4-диоксана; 2-пропанола; ацетона; кумола; н-пропилацетата; изопропилацетата; анизола; метилизобутилкетона; н-гептана; 2-метилтетрагидрофурана и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления твердое вещество, полученное на стадии (iii), необязательно промывают н-гептаном. В некоторых вариантах осуществления твердое вещество, полученное на стадии (iii) или после промывания н-гептаном, прессуют досуха. В некоторых вариантах осуществления полученное высушенное твердое вещество необязательно затем сушат в потоке газообразного азота. В некоторых вариантах осуществления твердое вещество дополнительно сушат в увлажненной среде, необязательно в потоке газообразного азота. Различные растворы солей, такие как насыщенный раствор хлорида натрия, могут обеспечивать увлажненную среду с различной относительной влажностью (RH). Коммерчески доступное оборудование, обеспечивающее газ с регулируемой RH и температурой, можно также использовать.

В некоторых вариантах осуществления безводная (АН) форма соединения 1 может превращаться в МН1, когда подвергается действию нормального лабораторного воздуха (содержащего некоторое количество влаги). В некоторых вариантах осуществления безводную форму соединения 1 оставляют при условиях окружающей среды (например, 25°C) в течение по меньшей мере около 12 ч, около 24 ч, около 36 ч или около 48 ч.

В некоторых вариантах осуществления ангидрат (АН) или МН2 получают в процессе кристаллизации. Сушка и сушка в увлажненной среде ангидрата (АН) или МН2 затем дает кристаллы МН1.

Кристаллы моногидратной формы МН2 получают при помощи стадий, предусматривающих:

(i) обработку сухого соединения 1 или МН1 первой системой растворителей с получением суспензии;

(ii) фильтрацию суспензии с получением твердого вещества;

(iii) промывание твердого вещества один или несколько раз вторым растворителем и

(iv) сушку на воздухе твердого вещества с получением кристаллической МН2, причем первую систему растворителей выбирают из воды, этилацетата (EtOAc), и метилацетата (MeOAc) и их комбинаций; и причем второй растворитель выбирают из ацетона; н-гептана и 2-метилтетрагидрофурана.

В некоторых вариантах осуществления первая система растворителей представляет собой смесь воды и этилацетата (EtOAc) или метилацетата (MeOAc). В некоторых вариантах осуществления первая система растворителей выбрана из 2 об./об.% EtOAc/воды; 2,7 об./об.% EtOAc/воды или 7,5 об./об.% MeOAc/воды. В некоторых вариантах осуществления суспензию выдерживают в течение около 4 дней при около 5°C или около 25°C.

В некоторых вариантах осуществления второй растворитель представляет собой гептан.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или МН1 стадии (i) сушат в вакуумной печи. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или МН1 стадии (i) сушат на воздухе.

В одном варианте осуществления кристаллическую МН2 получают путем обработки соединения 1 или МН1 первой системой растворителей, содержащей 7,5 об./об.% MeOAc/воды, при около 5°C, фильтрации твердого вещества, а затем сушки на воздухе твердого вещества.

В одном варианте осуществления кристаллическую МН2 получают путем:

(i) обработки соединения 1 или МН1 первой системой растворителей с получением суспензии;

(ii) фильтрации суспензии с получением твердого вещества;

(iii) промывания твердого вещества гептаном и

(iv) сушки на воздухе для удаления растворителя с получением МН2;

причем растворитель представляет смесь воды и этилацетата (EtOAc) или метилацетата (MeOAc), выбранную из 2 об./об.% EtOAc/воды, 2,7 об./об.% EtOAc/воды и 7,5 об./об.% MeOAc/воды.

IV. Способы применения полиморфных форм соединения 1.

PDE9 экспрессируется, в частности, в кроветворной системе человека, включая нейтрофилы, ретикулоциты, эритроиды и эритролейкемические клетки. Кроме того, у пациентов с серповидноклеточной анемией (SCD) присутствует заметное и значительное повышение экспрессии PDE9 в ретикулоцитах и нейтрофилах по сравнению со здоровыми людьми (Almeida et al., Br J Haematol. 2008 Sep; 142(5):836-44). Доказательство дополнительно показывает связь между PDE9 и адгезией клеток, поскольку фармаколо-

гическое ингибирование PDE9 снижает повышение адгезионных свойств нейтрофилов SCD (Miguel et al., *Inflamm Res.* 2011 Jul; 60(7):633-42). Механизм, при помощи которого ингибирование PDE9 снижает адгезию клеток, как было показано, опосредован повышенным cGMP и сниженной экспрессией адгезии молекул эндотелия. Важно, что в животной модели SCD опосредованное ингибитором PDE9 снижение адгезии клеток имело функциональный эффект, состоящий в повышенной выживаемости клеток. Помимо демонстрации сниженной адгезии клеток, сравнимой с гидроксимочевинной (HU), ингибирование PDE9 приводило к повышенному продуцированию несерповидного гемоглобина плода (HbF), что снижает концентрацию в клетках нетипичного гемоглобина (HbS) в эритроцитах (RBC), что приводит к меньшей полимеризации нетипичного гемоглобина и связанным с этим последствиям. Важность повышения HbF при лечении SCD доказана результатами многочисленных исследований, таких как Совместное исследование серповидноклеточной анемии, а также исследований в различных группах пациентов вне США, показывающих, что HbF находится среди наиболее важных модификаторов этого заболевания (Alsultan et al., *Am J Hematol.*, 88(6):531-2 (2013)), а также данными, показывающими, что модификаторы HbF улучшают другие гематологические параметры (Akinsheye, *Blood*, 118(1): 19-27 (2011)). Наконец, Almeida и коллеги показали, что лечение при помощи HU вместе с ингибированием PDE9 на мышинной модели SCD приводит к дополнительной полезному усилению эффектов повышения cGMP при помощи HU (Almeida et al., *Blood*. 2012 Oct 4; 120(14):2879-88). В заключение, ингибирование PDE9 может модулировать как экспрессию продукции гемоглобина плода, так и снижение адгезии клеток, оба механизма являются важными для лечения SCD.

Один аспект настоящего раскрытия обеспечивает способы применения любой из полиморфных форм соединения 1 (таких как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) и фармацевтических композиций, содержащих любую из полиморфных форм соединения 1 (таких как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2).

Полиморфные формы соединения 1 (такие как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) можно использовать для лечения серповидноклеточной анемии или любого заболевания и/или симптома, связанного с серповидноклеточной анемией, такого как анемия, болезнь серповидного гемоглобина С (SC), бета-талассемия (бета-плюс талассемия и бета-ноль талассемия), вазоокклюзионный криз, приступы боли (криз серповидных клеток), криз секвестрации селезенки, синдром острой грудной клетки, апластический криз, гемолитический криз, длительная боль, бактериальные инфекции и инсульт.

В одном варианте осуществления полиморфные формы соединения 1 (такие как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) используют для лечения бета-талассемии у субъекта и/или для повышения уровней гемоглобина у субъекта.

В другом варианте осуществления полиморфные формы соединения 1 (такие как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) используют для повышения уровней cGMP в клетке или в плазме субъекта, причем субъект имеет серповидноклеточную анемию. Клетка может быть, помимо прочего, эритроцитами и/или лейкоцитами. Уровень cGMP может быть повышен по меньшей мере на 50%, 100% или 150%. В некоторых вариантах осуществления уровень cGMP повышается по меньшей мере в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз.

В другом варианте осуществления полиморфные формы соединения 1 (такие как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) используют для повышения числа эритроцитов с позитивным гемоглобином плода (HbF) у субъекта, причем субъект имеет серповидноклеточную анемию. Число эритроцитов с позитивным HbF повышается по меньшей мере на 50%, 100% или 150%. В некоторых вариантах осуществления число эритроцитов с позитивным HbF повышается по меньшей мере в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 20 раз или 25 раз.

В другом варианте осуществления полиморфные формы соединения 1 (такие как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) используют для снижения процента серповидных эритроцитов (% серповидных RBC), процента застоя (% застоя), общего билирубина или общего числа лейкоцитов у субъекта, причем субъект имеет серповидноклеточную анемию. % серповидных RBC, % застоя, общий билирубин, общее число лейкоцитов или масса селезенки снижается по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%.

Уровень cGMP можно измерять любым подходящим способом, известным из уровня техники, таким как иммуноферментный анализ.

Клетки с позитивным HbF при использовании в настоящем документе означают эритроциты с HbF. Клетки с позитивным HbF можно измерить в образце крови при помощи любого подходящего способа, известного из уровня техники, такого как электрофорез и/или колориметрические методы.

Серповидные эритроциты, эритроциты серповидной формы, при использовании в настоящем документе означают эритроциты с формой в виде месяца или серповидной формой. % серповидных эритроцитов можно измерить в образце крови любым подходящим способом, известным из уровня техники.

Застой или застой микрососудов при использовании в настоящем документе является серьезным замедлением или полным прекращением тока крови или лимфы по сосудам. % застоя является числом статичных (без тока) венул, разделенным на число венул с током, умноженным на 100% застоя можно измерять любым подходящим способом, известным из уровня техники.

Общий билирубин при использовании в настоящем документе означает как несвязанный, так и связанный билирубин. Уровни общего билирубина можно измерить в образце крови любым подходящим способом, известным из уровня техники.

Общее количество лейкоцитов или общий уровень лейкоцитов при использовании в настоящем документе представляет анализ крови, который измеряет число лейкоцитов в теле. Его можно измерить в образце крови любым подходящим способом, известным из уровня техники.

Другой аспект настоящего раскрытия обеспечивает способы применения полиморфных форм соединения 1 (таких как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) в комбинации по меньшей мере с одним другим активным средством. Их можно вводить одновременно или последовательно. Они могут находиться в виде смеси для одновременного введения, или каждое вещество может находиться в отдельных контейнерах для последовательного введения.

Термин "одновременное введение" при использовании в настоящем документе конкретно не ограничен и означает, что полиморфные формы соединения 1 (такие как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) и по меньшей мере одно другое активное средство по существу вводят в одно и то же время, например, в виде смеси или в немедленно следующей последовательности.

Термин "последовательное введение" при использовании в настоящем документе конкретно не ограничен и означает, что полиморфные формы соединения 1 (такие как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) и по меньшей мере одно другое активное средство вводят не в одно и то же время, а одно за другим или группами с конкретным интервалом времени между введениями. Интервал времени может быть одинаковым или различным между соответствующими введениями полиморфных форм соединения 1 (таких как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) и по меньшей мере одним другим активным средством и могут выбираться, например, из диапазона от 2 мин до 96 ч, от 1 до 7 дней или одной, двух или трех недель. В общем, интервал времени между введениями может быть в диапазоне от нескольких минут до часов, например, в диапазоне от 2 мин до 72 ч, от 30 мин до 24 ч или от 1 до 12 ч. Дополнительные примеры включают интервалы времени в диапазоне от 24 до 96 ч, от 12 до 36 ч, от 8 до 24 ч и от 6 до 12 ч.

Мольное отношение полиморфных форм соединения 1 (таких как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) и по меньшей мере одного другого активного средства конкретно не ограничено. Например, когда полиморфная форма соединения 1 (такая как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) и одно другое активное средство объединяют в композиции, их мольное отношение может быть в диапазоне от 1:500 до 500:1, или от 1:100 до 100:1, или от 1:50 до 50:1, или от 1:20 до 20:1, или от 1:5 до 5:1, или 1:1. Подобные мольные отношения применяют, когда полиморфную форму соединения 1 (такую как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) и два или более других активных средств объединяют в комбинации. Полиморфная форма соединения 1 (такая как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) может составлять заранее определенный процент молярной массы от около 1% до 10%, или от около 10% до около 20%, или от около 20% до около 30%, или от около 30% до 40%, или от около 40% до 50%, или от около 50% до 60%, или от около 60% до 70%, или от около 70% до 80%, или от около 80% до 90%, или от около 90% до 99% композиции.

Другое активное средство может быть другим ингибитором PDE9 настоящего раскрытия или HU. Другое активное средство может также быть антибиотиком, таким как пенициллин, нестероидным противовоспалительным средством (NSAIDS), таким как диклофенак или напроксен, обезболивающим средством, таким как опиоид, или фолиевой кислотой.

Еще один аспект настоящего раскрытия обеспечивает способы применения полиморфной формы соединения 1 (такой как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) в комбинации по меньшей мере с одной другой терапией, такой как, помимо прочего, переливание крови, трансплантат костного мозга или генная терапия.

V. Наборы и устройства.

Настоящее раскрытие обеспечивает разнообразные наборы и устройства для удобного и/или эффективного проведения способов настоящего раскрытия. Обычно наборы будут содержать достаточные количества и/или величины компонентов для обеспечения выполнения пользователем множества обработок субъекта(ов) и/или выполнения множества экспериментов.

В одном варианте осуществления настоящее раскрытие обеспечивает наборы для лечения серповидноклеточной анемии, содержащие полиморфную форму соединения 1 (такую как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) или комбинацию полиморфных форм соединения 1 (таких как моногидратная кристаллическая форма МН1 и МН2), необязательно в комбинации с любыми другими активными средствами, такими как HU, антибиотиком, таким как пенициллин, нестероидным противовоспалительным средством (NSAIDS), таким как диклофенак или напроксен, обезболивающим средством, таким как опиоид, или фолиевой кислотой.

Набор может также содержать упаковку и инструкции и/или средство доставки для получения композиции состава. Средство доставки может включать солевой раствор, буферный раствор или любое средство доставки, раскрытое в настоящем документе. Количество каждого компонента может изменяться для обеспечения соответствующей воспроизводимой более высокой концентрации солевого раствора или простых буферных соста-

вов. Компоненты могут также изменяться для повышения стабильности соединений ингибитора PDE9 в буферном растворе в течение периода времени и/или при различных условиях.

Настоящее раскрытие обеспечивает устройства, которые могут включать полиморфную форму соединения 1 (такую как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2). Эти устройства содержатся в стабильном составе, доступном для немедленной доставки субъекту, нуждающемуся в этом, такому как пациент-человек с серповидноклеточной анемией или бета-талассемией.

Неограничивающие примеры устройств включают насос, катетер, иглу, трансдермальный пластырь, обонятельное устройство доставки под давлением, устройства для ионтофореза, многослойные микрофлюидные устройства. Устройства можно использовать для доставки полиморфной формы соединения 1 (такой как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) согласно режимам с однократной, многократной или разделенной дозой. Устройства можно использовать для доставки полиморфной формы соединения 1 (такой как моногидратная кристаллическая форма МН1 или МН2) через биологическую ткань, внутрикожно, подкожно или внутримышечно. Больше примеров устройств, подходящих для доставки полиморфных форм соединений, включают, помимо прочего, медицинское устройство для внутривенной доставки лекарственных средств, раскрытое в публикации международной заявки WO 2014036555, стеклянную бутылку, изготовленную из стекла I типа, раскрытую в публикации заявки на патент США № 20080108697, устройство для элюирования лекарственного средства, содержащее пленку, изготовленную из разлагаемого полимера, и активное средство, как раскрыто в публикации заявки на патент США № 20140308336, устройство для инфузии с инъекционным микронасосом, или контейнер, содержащий фармацевтически стабильный препарат активного средства, как раскрыто в патенте США № 5716988, имплантируемое устройство, содержащее резервуар и каналчатый элемент, находящийся в связи по текучей среде с резервуаром, как раскрыто в публикации международной заявки WO 2015023557, устройство для доставки лекарственных средств на основе полого волокна с одним или несколькими слоями, как раскрыто в публикации заявки на патент США № 20090220612, имплантируемое устройство для доставки лекарственных средств, содержащее вытянутое, гибкое устройство с корпусом, определяющим резервуар, который содержит лекарственное средство в твердой или полутвердой форме, как раскрыто в публикации международной заявки WO 2013170069, саморассасывающееся имплантируемое устройство, раскрытое в патенте США № 7326421, содержание каждого из которых включено в настоящий документ ссылкой во всей их полноте.

VI. Определения.

Формы единственного числа при использовании в настоящем документе следует понимать как означающие "по меньшей мере один", если явно не указано противоположное.

Фразу "и/или" при использовании в настоящем документе следует понимать как означающую "любой или оба" элемента, соединенные таким образом, т.е. элементы, которые совместно присутствуют в некоторых случаях и присутствуют по отдельности в других случаях. Другие элементы могут необязательно присутствовать, отличные от элементов, специально определенных условием "и/или", или связанные, или не связанные с теми элементами, которые специально определены, если явно не указано противоположное. Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на "А и/или В" при использовании вместе с открытым выражением, таким как "содержащий", может относиться в одном варианте осуществления к А без В (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления к В без А (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном другом варианте осуществления как к А, так и В (необязательно включая другие элементы).

При использовании в настоящем документе "или" следует понимать как имеющее такое же значение как "и/или", как определено выше. Например, при разделении пунктов в списке "или" или "и/или" следует толковать как включающие, т.е. включение по меньшей мере одного, а также включение более одного, из ряда или списка элементов и необязательно дополнительные перечисленные пункты. Только выражения, явно указывающие иное, такие как "только один из", или "именно один из", или при использовании в формуле изобретения "состоящий из", будут относиться к включению только одного элемента из ряда или списка элементов.

В общем, выражение "или" при использовании в настоящем документе следует толковать только как показывающее исключительные альтернативы (т.е. "один или другой, но не оба"), когда ему предшествуют выражения исключительности, такие как "любой", "один из", "только один из" или "именно один из". "Состоящий по существу из" при использовании в формуле изобретения должно иметь его обычное значение, как используется в области патентного права.

При использовании в настоящем документе фразу "по меньшей мере один" при ссылке на список из одного или более элементов следует понимать как означающую по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или более элементов в списке элементов, но не обязательно включая по меньшей мере один из всех без исключения элементов, конкретно перечисленных в списке элементов, а не включая любые комбинации элементов в списке элементов. Это определение также обеспечивает то, что могут необязательно присутствовать элементы, отличные от элементов, конкретно определенных в списке элементов, к которому относится фраза "по меньшей мере один", или связанные, или не связанные с теми элементами, которые конкретно определены.

Таким образом, в качестве неограничивающего примера "по меньшей мере один из А и В" (или эквивалентно "по меньшей мере один из А или В", или эквивалентно "по меньшей мере один из А и/или В") может относиться в одном варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включая больше одного, А без В (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включая больше одного, В без А (и необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включая больше одного, А и по меньшей мере к одному, необязательно включая больше одного, В (и необязательно включая другие элементы); и пр.

При использовании в настоящем документе все переходные фразы, такие как "содержащий", "включающий", "несущий", "имеющий", "вмещающий", "предусматривающий", "удерживающий" и подобные, следует понимать как открытые, т.е. как означающие включающий, помимо прочего.

Только переходные фразы "состоящий из" и "состоящий по существу из" должны быть закрытыми или полузакрытыми переходными фразами, соответственно, как указано в Руководстве по проведению патентной экспертизы патентного ведомства США.

При использовании в настоящем документе "субъект" или "пациент" относится к любому млекопитающему (например, человеку), такому как млекопитающее, которое может быть склонно к заболеванию или расстройству, например, онкогенезу или раку. Примеры включают человека, не являющегося человеком примата, корову, лошадь, свинью, овцу, козу, собаку, кошку или грызуна, такого как мышь, крыса, хомяк или морская свинка. В различных вариантах осуществления субъект относится к такому, который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Например, субъект может быть субъектом, у которого диагностировали рак, или иным образом известным как имеющего рак, или выбранным для лечения, наблюдения или эксперимента на основе того, что у субъекта известно наличие рака.

При использовании в настоящем документе "процесс" и "способ" можно использовать взаимозаменяемо.

При использовании в настоящем документе "лечение" или "обработка" относятся к улучшению состояния при заболевании или расстройстве или по меньшей мере одного их признака или симптома. "Лечение" или "обработка" могут относиться к снижению прогрессирования заболевания или расстройства, что определено, например, путем стабилизации по меньшей мере одного признака или симптома, или снижения скорости прогрессирования, что определено путем снижения скорости прогрессирования по меньшей мере одного признака или симптома. В другом варианте осуществления "лечение" или "обработка" относится к задержке начала заболевания или расстройства.

При использовании в настоящем документе "профилактика" или "предупреждение" относится к снижению риска приобретения или наличия признака или симптома указанного заболевания или расстройства, т.е. профилактическому лечению.

Фраза "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем документе означает такое количество соединения, материала или композиции, содержащей соединение настоящего изобретения, которое является эффективным для получения желаемого терапевтического эффекта. Следовательно, терапевтически эффективное количество лечит или предупреждает заболевание или расстройство, например, улучшает по меньшей мере один признак или симптом расстройства. В различных вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

Штрих ("-"), который находится не между двумя буквами или символами, используют для обозначения точки прикрепления заместителя. Например, $-\text{CONH}_2$ прикрепляется через атом углерода (С).

Под "необязательный" или "необязательно" понимают, что описанное затем событие или обстоятельство может происходить или может не происходить, и что описание содержит случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых нет. Например, "необязательно замещенный арил" охватывает как "арил", так и "замещенный арил", как определено в настоящем документе. Специалистам в данной области будет понятно в отношении любой группы, содержащей один или несколько заместителей, что такие группы не предназначены для введения какого-либо замещения или схем замещения, которые пространственно невозможны, невыполнимы при помощи синтеза и/или по своей природе нестабильны.

При использовании в настоящем документе термин "по существу" относится к полной или практически полной величине или степени действия, характеристики, свойства, состояния, структуры, объекта или результата. Например, объект, который "по существу такой же" или "по существу в соответствии со" вторым объектом, будет означать, что объект или полностью, или практически полностью такой же, как второй объект. Точная допустимая степень отклонения от абсолютной завершенности может в некоторых случаях зависеть от конкретного контекста. Однако, в общем, близость завершенности будет такой, чтобы иметь такой же общий результат, как если бы абсолютная и полная завершенность была получена.

Использование "по существу" в равной степени применимо при использовании в негативной коннотации для ссылки на полное или практическое полное отсутствие действия, характеристики, свойства, состояния, структуры, объекта или результата. Например, композиция, которая "по существу не содержит" примеси, будет или совсем не содержать примеси, или практически совсем не содержать примеси так, что эффект будет таким же, как если бы она совсем не содержала примеси. Другими словами, ком-

позиция, которая "по существу не содержит" ингредиент или элемент, может все еще фактически содержать такой объект при условии, что от него нет измеримого эффекта.

Если не указано иное, все численные значения, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и другие свойства или параметры, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином "около". Следовательно, если не указано иное, следует понимать, что численные параметры, указанные в следующем описании и приложенной формуле изобретения, являются приближениями. Как минимум, а не в качестве попытки ограничения применения доктрины эквивалентов для объема формулы изобретения, численные параметры следует читать в свете числа указанных значащих разрядов и применения обычных техник округления. Например, термин "около" может охватывать изменения $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$ или $\pm 0,1\%$ от численного значения числа, которое термин "около" модифицирует. В различных вариантах осуществления термин "около" охватывает изменения $\pm 5\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$ или $\pm 0,5\%$ от численного значения числа. В некоторых вариантах осуществления термин "около" охватывает изменения $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$ от численного значения числа. В определенных вариантах осуществления термин "около" охватывает изменения $\pm 5\%$ от численного значения числа. В определенных вариантах осуществления термин "около" охватывает изменения $\pm 2\%$ от численного значения числа. В определенных вариантах осуществления термин "около" охватывает изменения $\pm 1\%$ от численного значения числа.

Все численные диапазоны в настоящем документе включают все численные значения и диапазоны всех численных значений в указанном диапазоне численных значений. В качестве неограничивающего примера (C₁-C₆)алкилы также включают любой из C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, (C₁-C₂), (C₁-C₃), (C₁-C₄), (C₁-C₅), (C₂-C₃), (C₂-C₄), (C₂-C₅), (C₂-C₆), (C₃-C₄), (C₃-C₅), (C₃-C₆), (C₄-C₅), (C₄-C₆) и (C₅-C₆) алкилов.

Кроме того, численные диапазоны и параметры, описывающие широкий смысл настоящего раскрытия, являются приближениями, как описано выше, численные значения, указанные в разделе примеров, описаны насколько возможно точно. Следует понимать, однако, что такие численные значения по определению содержат некоторые погрешности, получающиеся из-за измерительного оборудования и/или техники измерения.

Примеры

Следует принять во внимание, что следующие примеры предназначены для иллюстрации, а не ограничения настоящего раскрытия. Различные другие примеры и модификации вышеуказанного описания и примеров будут очевидны специалисту в данной области после прочтения настоящего раскрытия без отклонения от сущности и объема настоящего раскрытия, и предполагается, что все такие примеры или модификации включены в объем приложенной формулы изобретения. Все публикации и патенты, на которые ссылаются в настоящем документе, таким образом включены ссылкой во всей их полноте.

Список сокращений:

¹H-ЯМР - протонный ядерный магнитный резонанс,
 ATR - затухающее общее отражение,
 пригл. - приблизительно,
 DMSO - диметилсульфоксид,
 DSC - дифференциальная сканирующая калориметрия,
 DVS - динамическая сорбция паров,
 EtOAc - этилацетат,
 EtOH - этанол,
 FBRM - измерение коэффициента отражения сфокусированного пучка,
 GVS - гравиметрическая сорбция паров,
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография,
 HSM - высокотемпературная микроскопия,
 ID - идентификация,
 IPA - пропан-2-ол,
 iPrOAc - изопропилацетат,
 KF - Карл Фишер,
 MeOH - метанол,
 MeOAc - метилацетат,
 н/п - не применимо,
 PLM - микроскопия в поляризованном свете,
 RH - относительная влажность,
 RT - комнатная температура,
 SCXRD - рентгеновская дифракция монокристаллов,
 TFA - трифторуксусная кислота,
 TGA - термогравиметрический анализ,
 THF - тетрагидрофуран,
 об. - объем,

VT - рентгеновская порошковая дифрактометрия при переменной XRPD температуре,
XRPD - рентгеновская порошковая дифрактометрия.

Подробная информация о приборе и методике.

Рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD).

Рентгеновские порошковые дифрактограммы собирали на дифрактометре Bruker D8, используя излучение Cu K α (40 кВ, 40 мА) и гониометр θ -2 θ , оборудованный монохроматором Ge. Падающий луч проходит через 2,0 мм щель расходимости, а затем 0,2 мм антирассеивающую щель и призму. Отраженный луч проходит через 8,0 мм приемную щель с 2,5° щелью Соллера, а затем детектор Lynxeye. Программное обеспечение, используемое для сбора и анализа данных, представляло Diffraс Plus XRD Commander и Diffraс Plus EVA, соответственно.

Образцы обрабатывали в условиях окружающей среды в виде плоских пластин с использованием порошка в том виде, как получали. Образец получали на отполированной кремниевой пластине с нулевым фоном (510) путем осторожного прижимания к плоской поверхности или упаковки в вырезанную полость. Образец вращался в своей собственной плоскости.

Подробности стандартного способа сбора данных Pharmograph представляют: угловой диапазон: 2-42° 2 θ ; размер шага: 0,05° 2 θ ; время сбора: 0,5 с/шаг (общее время сбора: 6,40 мин).

Empyrean от PANalytical.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы собирали на дифрактометре Empyrean от PANalytical, используя излучение Cu K α (45 кВ, 40 мА) в геометрии пропускания. 0,5° щель, 4 мм маска и 0,04 рад щели Соллера с фокусирующим зеркалом использовали для падающего луча. Детектор PI Xcel30, помещенный на отраженный луч, был оборудован приемной щелью и 0,04 рад щелями Соллера. Программное обеспечение, используемое для сбора данных, представляло X'Pert Data Collector, использующий X'Pert Operator Interface. Данные анализировали и представляли при помощи Diffraс Plus EVA или HighScore Plus.

Образцы получали и анализировали или на металлическом, или Millipore 96-луночном планшете в режиме передачи. Рентгенопросвечиваемую пленку использовали между металлическими листами на металлическом луночном планшете и порошок (приблизительно 1-2 мг) использовали в том виде, как получали. Планшет Millipore использовали для выделения и анализа твердых веществ из суспензий путем добавления небольшого количества суспензии непосредственно на планшет перед фильтрацией при небольшом вакууме.

Режим сканирования для металлического планшета использовал ось сканирования гонио, тогда как сканирование 2 θ использовали для планшета Millipore.

Подробности стандартного способа сбора данных скрининга представляют: угловой диапазон: 2,5-32,0° 2 θ ; размер шага: 0,0130° 2 θ ; время сбора: 12,75 с/шаг (общее время сбора 2,07 мин).

Условия, не являющиеся условиями окружающей среды.

Порошковые рентгеновские дифрактограммы собирали на дифрактометре Empyrean от PANalytical, используя излучение Cu K α (45 кВ, 40 мА) в геометрии отражения. Прибор оборудован платформой Anton Paar СНС plus+, оснащенной графитовым/каптоновыми окнами и оборудованной воздушным охлаждением и насосной системой для низкого вакуума, использующей насос Edwards RV3. Программируемая щель расходимости (в автоматическом режиме) с 10 мм фиксированной маской падающего луча, Ni фильтром и 0,04 рад щелями Соллера использовали на падающем луче. Детектор PIXcel^{3D}, помещенный на отраженный луч, был оборудован программируемой антирассеивающей щелью (в автоматическом режиме) и 0,04 рад щелями Соллера.

Программное обеспечение, используемое для сбора данных, представляло собой X'Pert Data Collector, а данные анализировали и представляли при помощи Diffraс Plus EVA или Highscore Plus.

Для экспериментов с переменной температурой (VT) образцы получали и анализировали на хромированном держателе образца Anton Paar. Скорость нагревания/охлаждения 10°С/мин использовали с 2 мин изотермическим удержанием перед началом измерения. Параметры измерения были согласно стандартному способу сбора данных скрининга (подробно указанные выше). Измерения проводили при следующих температурах: 25, 50, 75, 100, 160 и 25°С. Образец затем анализировали при помощи XRPD через 1 ч для проверки полноты повторной гидратации.

Для экспериментов с вакуумом образцы получали и анализировали на хромированном держателе образца Anton Paar. Параметры измерения были согласно стандартному способу сбора данных скрининга (подробно указанные выше) при 25°С без вакуума (I2). Вакуум около 50 мбар затем применяли и измеряли образец каждые 5 мин, пока не получали безводный образец для трех последовательных измерений (для обеспечения полной дегидратации, до образца I8). Вакуум затем снимали и анализировали образец каждые 5 мин для 6 измерений (до образца I22). Образец затем повторно анализировали при помощи XRPD через 1 ч для проверки полноты повторной гидратации.

¹Н-ядерный магнитный резонанс (¹Н-ЯМР).

Спектр ¹Н-ЯМР собирали на приборе Bruker 400 МГц, оборудованном автодозатором, и контролировали консолью DRX400. Образцы получали в растворителе DMSO-d₆, если не указано иное. Автомати-

ческие эксперименты проводили при помощи конфигурации ICON-NMR на программном обеспечении Topspin, используя стандартные эксперименты на Bruker (^1H). Офлайн-анализ проводили при помощи процессора ACD Spectrus.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC).

Данные DSC собирали на TA Instruments Discovery DSC, оборудованном 50-позиционным автодозатором. Обычно 0,5-3 мг каждого образца на алюминиевом противне с отверстиями нагревали при $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ от 25°C до 300°C . Продувку сухим азотом при 50 мл/мин поддерживали над образцом.

Программным обеспечением для контроля прибора было TRIOS, а данные анализировали при помощи TRIOS или Universal Analysis.

Термогравиметрический анализ (TGA)

Данные TGA собирали на TA Instruments Discovery TGA, оборудованном 25-позиционным автодозатором. Обычно 5-10 мг каждого образца загружали на предварительно взвешенный алюминиевый противень для DSC и нагревали при $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ от температуры окружающей среды до 350°C . Продувку азотом при 25 мл/мин поддерживали над образцом.

Программным обеспечением для контроля прибора было TRIOS, а данные анализировали при помощи TRIOS или Universal Analysis.

Микроскопия в поляризованном свете (PLM).

Образцы изучали на поляризационном микроскопе Nikon SMZ1500 с цифровой видеокамерой, соединенной с контрольным устройством DS-L2 камеры DS для захвата изображений. Образец рассматривали с соответствующим увеличением и частично поляризованным светом, соединенным с λ ложным цветовым фильтром.

Высокотемпературная микроскопия (HSM).

Высокотемпературную микроскопию проводили при помощи поляризационного микроскопа Leica LM/DM, объединенного с высокотемпературным Mettler-Toledo FP82HT и цифровой видеокамерой для захвата изображений. Небольшое количество каждого образца помещали на предметное стекло с отдельными частицами распределенными насколько возможно хорошо. Образец рассматривали с соответствующим увеличением и частично поляризованным светом, соединенным с λ ложным цветовым фильтром, в то время как нагревали при температуре окружающей среды, обычно при $10\text{-}20^\circ\text{C}/\text{мин}$. Данные собирали при помощи StudioCapture.

Гравиметрическая сорбция паров (GVS).

Изотермы сорбции получали при помощи анализатора сорбции внутренней влаги SMS DVS, контролируемого программным обеспечением DVS Intrinsic Control. Температуру образца поддерживали при 25°C при помощи контроля приборов. Влажность контролировали путем смешивания потоков сухого и влажного азота с общим расходом 200 мл/мин. Относительную влажность измеряли откалиброванным датчиком Rotronic (динамический диапазон 1,0-100 %RH), расположенным около образца. Изменения массы (уменьшение массы) образца в зависимости от %RH постоянно контролировали микровесами (точность $\pm 0,005$ мг).

Обычно 5-30 мг образца помещали во взвешенную сеточную корзинку из нержавеющей стали при условиях окружающей среды. Образец загружали и выгружали при 40 %RH и 25°C (обычные условия в комнате). Изотерму сорбции влаги проводили, как показано ниже (2 скана на полный цикл). Стандартную изотерму проводили при 25°C при 10 %RH интервалах в диапазоне 0-90 %RH. Обычно проводили двойной цикл (4 скана). Анализ данных проводили в Microsoft Excel при помощи DVS Analysis Suite.

Таблица 2

Способ для экспериментов при помощи SMS DVS intrinsic

Параметр	Значение
Адсорбция - Сканирование 1	40-90
Десорбция, адсорбция - Сканирование 2	90-0, 0-40
Интервалы (%RH)	10
Число сканов	4
Расход (мл/мин)	200
Температура ($^\circ\text{C}$)	25
Стабильность ($^\circ\text{C}/\text{мин}$)	0,2
Время сорбции (часы)	6 часов перерыв
Число циклов	2

Образец извлекали после завершения изотермы и повторно анализировали при помощи XRPD.

Определение химической чистоты при помощи HPLC.

Анализ на чистоту проводили на системе Agilent HP1100 series, оборудованной детектором на одной матрице, и используя программное обеспечение ChemStation. Полная подробная информация касательно способа представлена ниже в табл. 3.

Таблица 3

Способ HPLC для определения химической чистоты

Параметр	Значение		
Тип способа	Обращенная фаза с градиентным элюированием		
Получение образца	0,5 мг/мл в ацетонитриле:воде 1:1		
Колонка	Supelco Ascentis Express C18, 100 x 4,6 мм, 2,7 мкм		
Температура колонки (°C)	25		
Впрыск (мкл)	5		
Длина волны, ширина полосы (нм)	255, 90		
Расход (мл/мин)	2		
Фаза А	0,1% TFA в воде		
Фаза В	0,085% TFA в ацетонитриле		
График	Время (мин)	% фазы А	% фазы В
	0	95	5
	6	5	95
	6,2	95	5
	8	95	5

Определение воды при помощи титрования по Карлу Фишеру (KF) Содержание воды в каждом образце измеряли на Metrohm 874 Oven Sample Processor при 1,50°C с кулонометром 851 Titranо при помощи реагента Hydranal Coulomat AG oven и продувкой азотом. Взвешенные твердые образцы вводили в запаянный сосуд для образца. Приблизительно 10 мг образца использовали на титрование и проводили определения дважды. Представлено среднее этих результатов, если не указано иное. Сбор и анализ данных проводили при помощи программного обеспечения Tiamo.

Термодинамическая растворимость в воде.

Растворимость в воде определяли путем суспендирования достаточного количества соединения в соответствующей среде с получением максимальной конечной концентрации ≥ 200 мг/мл исходной свободной формы соединения. Суспензию уравнивали при 25°C на планшетном шейкере Heidolph, установленном на 750 об/мин, в течение 24 ч. pH насыщенного раствора затем измеряли и суспензию фильтровали через стекловолоконный фильтр С (удержание частиц 1,2 мкм) и разбавляли соответствующим образом. Количественное определение проводили при помощи HPLC на основании стандартного раствора приблизительно 0,15 мг/мл в DMSO. Впрыскивали различные объемы стандарта, разбавленного и неразбавленного растворов образца.

Растворимость рассчитывали при помощи площадей пиков, определенных интегрированием пика, обнаруженного в то же время удержания, что и основной пик во впрыске стандарта.

Таблица 4

Способ HPLC для измерения растворимости

Параметр	Значение		
Тип способа	Обращенная фаза с градиентным элюированием		
Колонка	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 мкм 50 x 4,6 мм		
Температура колонки (°C)	25		
Впрыски стандарта (мкл)	1, 2, 3 4, 5, 7		
Впрыски тестового вещества (мкл)	1, 2, 3, 10, 15, 20		
Детектирование: длина волны, ширина полосы (нм)	260, 90		
Расход (мл/мин)	2		
Фаза А	0,1% TFA в воде		
Фаза В	0,085% TFA в ацетонитриле		
График	Время (мин)	% фазы А	% фазы В
	0	95	5
	1	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

Анализ проводили на системе Agilent HP1100 series, оборудованной детектором на диодной матрице, и используя программное обеспечение ChemStation.

Рамановская спектроскопия.

Данные собирали на Renishaw inVia Qontor. Программным обеспечением для контроля прибора, анализа и представления данных было WiRE.

Способ: источник возбуждения, $\lambda_{ex}=633$ нм или 785 нм лазер, ослабленный соответствующим образом, чтобы избежать разложения образца. Диапазон смещения частоты за счет рамановского рассеяния: $100-5000\text{ см}^{-1}$. Время воздействия: 0,02-10 с. Сбор данных: 1-3. Альтернативно, диапазон смещения частоты за счет рамановского рассеяния: $180-1700\text{ см}^{-1}$. Время воздействия: 30 с. Сбор данных: 3.

Crystal 16.

Система кристаллизации Crystal 16 (Technobis, NL) использовали для определения растворимости и метастабильной зоны материала в зависимости от температуры.

Суспензии API с различными общими концентрациями получали путем добавления известного количества твердого вещества в известное количество охлажденного растворителя (от 0,5 до 1,5 мл) и перемешивали при 400 об/мин при помощи магнитной мешалки. Температуру насыщения измеряли в циклах нагревания и охлаждения от -8 до 70°C при $0,5^\circ\text{C}/\text{мин}$.

При повышении температуры твердое вещество полностью растворялось, и суспензия становилась прозрачным раствором, так что пропускание света достигало своего максимального значения. Эта температура определяется как температура прозрачности, что, как предполагалось, совпадает с температурой насыщения. Затем путем охлаждения раствора со скоростью $0,5^\circ\text{C}/\text{мин}$ температуру, при которой частицы сначала образовывались, детектировали путем снижения пропускания света. Ее определяли как температуру помутнения. Точки были подобраны уравнением Вант-Гоффа, и разница между температурами помутнения и прозрачности определяла ширину метастабильной зоны (MSZW) системы. Программным обеспечением для контроля прибора было Crystallization Systems, а данные анализировали при помощи Crystal Clear и Microsoft Excel.

Измерение коэффициента отражения сфокусированного пучка (FBRM).

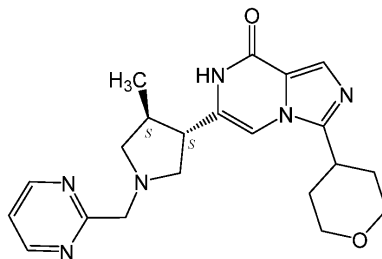
Распределение частиц по размерам собирали при помощи датчика FBRM G400 путем сбора данных каждые 10 секунд. Данные обрабатывали при помощи программного обеспечения iC FBRM SP1.

Рентгеновская дифракция монокристаллов (SCXRD).

Данные собирали на дифрактометре Rigaku Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, Atlas CCD, оборудованном охлаждающим устройством Oxford Cryosystems Cobra. Данные собирали при помощи излучения Cu K α или Mo K α , как указано в экспериментальных таблицах. Структуры решались и уточнялись при помощи Bruker AXS SHELXTL suite или кристаллографического программного обеспечения OLEX2. Все детали можно найти в CIF. Если не указано иное, атомы водорода, прикрепленные к углероду, помещали геометрически и позволяли им уточняться при помощи параметра изотропного смещения при колебании. Атомы водорода, прикрепленные к гетероатому, располагались в разностном синтезе Фурье, и им позволяли уточняться свободно при помощи параметра изотропного смещения. Эталонную дифрактограмму для кристаллической структуры генерировали при помощи ртути.

Пример 1. Синтез соединения 1.

Соединение 1 является энантиомером 6-[4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиазин-8-она, раскрытым в WO 2013/053690. Соединение 1 можно получать при хирально-селективной очистки из 6-[4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-3-тетрагидропиран-4-ил-7Н-имидазо[1,5-а]пиазин-8-она, полученного согласно способу, раскрытому в WO 2013/053690, содержание которого включено в настоящий документ ссылкой во всей его полноте. Соединение 1 можно также получать способом, раскрытым в WO 2017/005786, содержание которого включено в настоящий документ ссылкой во всей его полноте.



Пример 2. Определение кристаллической структуры и определение характеристик МН1.

Эксперименты роста монокристалла.

Кристаллы можно получать путем снижения температуры прозрачного раствора. Растворимость большинства материалов снижается в зависимости от температуры, и, таким образом, охлаждение можно использовать, чтобы вызвать пересыщение. Растворители, используемые в этом исследовании, представляли изопропилацетат; этанол; тетрагидрофуран; воду; дихлорметан; ацетонитрил; анизол; метилизобутилкетон; нитрометан; 1,2-диметоксиэтан; метилэтилкетон; 1,4-диоксан; н-пропилацетат; 2-пропанол;

ацетон; кумол; N,N-диметилформамид; диметилсульфоксид; метанол; 2-метилтетрагидрофуран; MeCN/5% воды; IPA/5% воды; EtOH/воду 1:1 и THF/10% воды. 5,0 мг МН1 (не совсем белого порошка) взвешивали в 24 сосудах для HPLC и обрабатывали в различных растворителях (50 мкл) при комнатной температуре (RT).

Образец затем помещали при 50°C в течение 5 мин. Любые растворы, полученные при RT или 50°C, помещали в холодильник при 4°C. Дополнительную аликвоту растворителя (100 мкл) добавляли в любые суспензии, а затем их помещали при (50°C) на 1 ч. Любые оставшиеся суспензии затем фильтровали шприцем и маточные жидкости помещали в холодильник при 4°C. Любые растворы, полученные после добавления растворителя через 1 ч, также помещали в холодильник.

Кристаллы, подходящие для анализа, получали только вначале при охлаждении из изопропилацетата, анизола, метилизобутилкетона, н-пропилацетат, кумола и 2-метил-THF. Выделяли кристалл достаточного размера и качества для анализа при помощи рентгеновской дифракции монокристаллов с приблизительными размерами 0,40×0,15×0,08 мм, полученный путем охлаждения маточной жидкости из насыщенного раствора соединения в н-пропилацетате.

Кристаллическую структуру МН1 определяли при 293 и 100 К. Кристаллы являются ромбическими, пространственная группа $P2_12_12_1$ с конечным $R_1=[I>2\sigma(I)]=4,25$ и 3,46%, соответственно, а параметр Флэка=0,02(8) и -0,05(7) при 293 К и 100 К, соответственно. Абсолютную стереохимию соединения определяли как (S,S). Соединение идентифицировали, как изображено на фиг. 1. Это одна молекула соединения 1 и одна молекула воды в асимметричном элементе, обе вполне упорядочены. Порошковые рентгеновские дифрактограммы рассчитывали исходя из кристаллических структур и сравнивали с экспериментальной дифрактограммой для материала, полученной при комнатной температуре. Наложение экспериментальной дифрактограммы при комнатной температуре (фиг. 2В) и имитированных порошковых рентгеновских дифрактограмм для МН1 при 293 К и 100 К показало, что они согласующиеся. Любые незначительные различия связаны с разницей в кристаллической решетке из-за температуры и предпочтительной ориентации.

Краткое описание данных характеристик для МН1 находится в табл. 5.

Таблица 5

Данные характеристик для МН1

Методика	Характеристика
XRPD	Кристаллическая МН1 (фиг. 2А)
¹ H-ЯМР	Согласуется со структурой
TGA	3,8% масс./масс. потеря массы при температуре от температуры окружающей среды до 90°C. 0,1% масс./масс. потеря при температуре плавления (фиг. 5)
DSC	Широкая эндотерма 40-100°C (73 Дж/г) Начало большой эндотермы 184,4°C (68 Дж/г) (фиг. 5)
Чистота согласно HPLC	99,4%
KF	2,7%
GVS	Макс. поглощение 4,7%, без гистерезиса, большой шаг между 10-20% RH
FTIR	Собранные, как эталон (фиг. 3; таблица 6)
Раман	Собранные, как эталон (785 нм) (фиг. 4; таблица 7)

Таблица 6

Таблица пиков согласно FTIR для МН1

см ⁻¹	%Т	Интенсивность	см ⁻¹	%Т	Интенсивность	см ⁻¹	%Т	Интенсивность	см ⁻¹	%Т	Интенсивность
668	92,3	M	996	94,0	W	1257	94,0	W	1476	93,9	W
712	93,6	W	1004	94,2	W	1265	94,0	W	1544	93,5	W
746	90,5	M	1014	93,6	W	1284	93,6	W	1562	87,8	S
782	88,7	S	1021	94,7	W	1292	94,4	W	1604	94,7	W
808	89,631	M	1046	95,0	W	1303	93,2	M	1655	82,8	VS
816	89,127	M	1055	94,1	W	1324	91,4	M	2807	94,8	W
836	94,18	W	1085	90,1	M	1333	92,4	M	2852	95,6	W
845	93,857	W	1110	92,8	M	1351	90,6	M	2870	95,9	W
870	94,546	W	1123	88,6	S	1361	90,2	M	2917	95,0	W
888	90,823	M	1136	93,8	W	1381	93,7	W	2955	94,3	W
913	95,345	W	1148	93,7	W	1390	94,2	W	2963	94,6	W
927	93,207	M	1161	92,2	M	1413	90,7	M	3078	95,2	W
943	93,438	W	1167	92,4	M	1433	90,7	M	3107	95,3	W
964	93,947	W	1199	95,0	W	1452	92,3	M	3431	96,4	W
987	90,082	M	1241	92,9	M	1465	94,6	W	3537	96,5	VW

Легенда: W-слабый, M-средний, S-сильный, VS-очень сильный.

Таблица 7

Таблица рамановских пиков для МН1

Центр полосы/ см ⁻¹	Абсолютная интенсивность / а.е.	Центр полосы/ см ⁻¹	Абсолютная интенсивность / а.е.	Центр полосы/ см ⁻¹	Абсолютная интенсивность / а.е.	Центр полосы/ см ⁻¹	Абсолютная интенсивность / а.е.
217,3	12597	634,2	7887	1076,4	38792	1455,0	37645
233,9	8008	642,9	16466	1090,8	6061	1477,3	120271
256,0	41662	668,3	6531	1111,0	31567	1545,1	42516
279,6	17895	712,2	10035	1123,1	13450	1571,9	11241
313,9	18410	790,6	5200	1168,5	72312	-	-
339,5	8409	816,4	47312	1199,9	8600	-	-
369,4	8047	836,4	27888	1240,0	4881	-	-
398,1	9543	847,5	6629	1269,5	13599	-	-
457,7	11219	870,6	26632	1278,5	21228	-	-
476,0	7098	887,4	6800	1293,7	12122	-	-
534,7	10630	941,0	7904	1306,7	18711	-	-
554,2	3744	997,6	53279	1327,8	16145	-	-
573,5	11517	988,7	5529	1366,0	60204	-	-
605,1	5479	1021,0	19238	1383,4	10783	-	-
623,8	5852	1037,5	5146	1434,8	23876	-	-

Пример 3. Определение кристаллической структуры МН2 соединения 1.

Эксперименты роста монокристалла.

Поставляемый МН1 (1,6 г) помещали в вакуумную печь при 50°C на 3 ч. Образец затем обрабатывали 7,5% воды/MeOAc (10 об., 16 мл) при 5°C. Через 12 ч при 5°C суспензию фильтровали, промывали гептаном и сушили на воздухе.

Кристаллы, подходящие для анализа, получали после промывания сосуда н-гептаном при процедуре фильтрации. Эти кристаллы использовали для определения структуры монокристалла при 100 К.

Метод кристаллизации	Форма
Быстрое испарение (промывание гептаном)	МН2

Кристаллическая структура МН2.

Кристаллы МН2 получали быстрым испарением, когда промывали гептаном. Выделяли кристалл достаточного размера и качества для анализа рентгеновской дифракцией монокристаллов с приближенными размерами 0,65×0,26×0,18 мм. Структуру кристалла МН2 определяли при 100 К. Кристаллы являются ромбическими, пространственная группа $P2_12_12_1$ с конечным $R_1=[I>2\sigma(I)]=3,07\%$. Соединение идентифицировали, как изображено на фиг. 6. Асимметричный элемент содержит одну молекулу соединения 1 и одну молекулу воды, обе вполне упорядочены. Абсолютную конфигурацию МН2 определяли с С7 и С9 в (S,S) конфигурации, с параметром Флэка=-0,01(8).

Порошковую рентгеновскую дифрактограмму рассчитывали исходя из кристаллической структуры и сравнивали с экспериментальной дифрактограммой материала МН2 при комнатной температуре (фиг. 7). Имитированная дифрактограмма, в общем, согласуется с сыпучим материалом. Любые незначительные различия, вероятнее всего, связаны с разницей в кристаллической решетке из-за температуры и предпочтительной ориентации.

Пример 4. Преобразования между безводной (АН) и гидратированной формами (МН1 и МН2).

Исследования дегидратации МН1.

МН1 изначально помещали в вакуумную печь при 50°C на ночь. Образец затем возвращали в вакуумную печь и хранили в течение 5 дней при 50°C, а затем в течение 4 ч при 90°C. Аликвоты затем отбирали из хранения при 90°C и выдерживали при условиях окружающей среды в течение 2 ч. В каждый момент времени проводили анализ при помощи TGA.

Потерю массы за счет воды наблюдали во всех образцах после сушки. Это связано с тем, что образец или не теряет воду полностью при исследуемых температурах, или повторно поглощает воду при условиях окружающей среды. Для определения влияния вакуума и нагревания на кристаллическую форму проводили дополнительные исследования при помощи XRPD.

VT XRPD.

МН1 анализировали при 25, 50, 75, 100, 160 и 25°C (10°C/мин скорость нагревания и 2 мин ожидания перед началом измерения) на Empyrean. Образец затем повторно анализировали при помощи XRPD через 10 и 20 мин для проверки повторной гидратации.

Изначально образец был МН1. Когда температура повышается, образец превращается в безводную форму, и при 75°C он полностью становится безводным согласно XRPD. При повторном охлаждении до 25°C присутствуют пики, соответствующие МН1. При дальнейшем выдерживании при 25°C эти пики становились более интенсивными, а те, что соответствуют ангидрату, становились менее интенсивными. Это показывает, что при условиях окружающей среды ангидрат легко превращается в МН1. TGA после VT XRPD дает 3,2% потерю массы, подтверждая повторное поглощение воды.

XRPD под вакуумом.

МН1 анализировали при 25°C без вакуума. Вакуум около 50 мбар затем применяли, и образец измеряли каждые 5 мин, пока не получали безводный образец для трех последовательных измерений (для обеспечения полной дегидратации). Вакуум затем снимали, и образец анализировали каждые 5 мин для 6 измерений перед снятием передней части предметного столика.

Изначально образец представлял МН1, когда образец хранят под вакуумом, образец превращается в безводную форму (через 10 мин он является полностью безводным согласно XRPD). При снижении вакуума сначала не видно изменения в течение 30 мин. Переднюю часть предметного столика, затем снимают для обеспечения проникновения воздуха из окружающей среды в предметный столик. Пики, соответствующие МН1, сразу же возникают, и образец является полностью безводным согласно XRPD через 15 мин. Это указывает, что при условиях окружающей среды ангидрат легко превращается в МН1. TGA после XRPD под вакуумом дает 3,4% потерю массы.

Результаты исследований сушки подтвердили, что хотя можно получить безводную форму, этот материал быстро превращается назад в моногидрат, МН1. Исследования прессования с МН1 не показали превращения в ангидрат согласно XRPD.

Эксперименты активности воды для МН1.

МН1 (30,0 мг) взвешивали в сосудах для HPLC и помещали в вакуумную печь для сушки в течение выходных. Все образцы затем помещали в десикатор перед использованием для обеспечения сухости. Растворитель (300 мкл) добавляли и суспензии встряхивали или при 25°C, или при 5°C. Дополнительное количество МН1 добавляли в любой образованный раствор для возвращения суспензии. Этилацетат и метилацетат сушат перед использованием. Через четыре дня образцы анализировали при помощи XRPD с минимальным воздействием условий окружающей среды.

Выбранные образцы также характеризовали после выдерживания при условиях окружающей среды в течение 2 дней при помощи XRPD, ¹H-NMR, TGA и DSC.

Результаты, полученные из экспериментов на активность воды, показали, что при активности воды $a_w \leq 0,4$ получали моногидрат МН1. При $a_w = 0,5$ и $0,6$ при 25°C моногидрат МН1 также получался. Однако

новую форму наблюдали при 5°C. Эту форму затем наблюдали как при 5, так и 25°C при $a_w=0,7-0,9$. Повторный анализ выбранных образцов этой формы через два дня при условиях окружающей среды подтвердил, что они оставались в той же форме. Новая форма также представляет собой моногидратную форму и была идентифицирована как МН2.

Таблица 8

Результаты экспериментов на активность воды

Растворитель	Активность воды	Результаты для 5°C	Результаты для 25°C
EtOAc	Сита	МН1	МН1
0,5% воды / EtOAc	$A_w = 0,3$	МН1	МН1
0,8% воды / MeOAc	$A_w = 0,4$	МН1	МН1
1% воды / EtOAc	$A_w = 0,5$	Новая форма	МН1
1,5% воды / EtOAc	$A_w = 0,6$	Новая форма	МН1
2% воды / EtOAc	$A_w = 0,7$	Новая форма	Новая форма
2,7% воды / EtOAc	$A_w = 0,8$	Новая форма	Новая форма
7,5% воды / MeOAc	$A_w = 0,9$	Новая форма	Новая форма

Масштабирование МН2.

МН1 (1,6 г) помещали в вакуумную печь при 50°C на 3 ч. Образец затем обрабатывали 7,5% воды/MeOAc (10 об., 16 мл) при 5°C. Через 12 ч при 5°C аликвоту образца анализировали при помощи XRPD. Суспензию затем фильтровали, промывали гептаном, сушили на воздухе и анализировали при помощи XRPD и соответствующих методик. Промывание сосуда гептаном вызывало образование кристаллов на стенке сосуда, которые анализировали при помощи SCXRD. Краткое описание результатов определения характеристик показано в табл. 9.

Результаты и обсуждение. Попытки получения МН2 были успешными. Наложение XRPD при масштабировании МН2 показано на фиг. 8. Данные TGA показали потерю массы 4,4% при температуре от 25 до 100°C, соответствующую 1 эквиваленту (экв.) воды, что указывает на то, что образец является моногидратом. Это подтвердили измерением КФ с 4,5% воды, обнаруженной в образце. Потеря воды также отмечалась в данных DSC с широкой эндотермой при 59,1°C с последующей эндотермой, характерной для плавления при 184,7°C. Эта эндотерма соответствует плавлению АН и очень близка по значению к температуре плавления, полученной, когда начинали с МН1 (185,6°C). Спектр ¹H-ЯМР согласуется со структурой, а также эталонным спектром МН1. Данные GVS показали отсутствие поглощения в первом цикле сорбции от 40 до 90% RH. За этим следовала 4,8% потеря массы в цикле десорбции. Поглощение 4,5% наблюдали во втором цикле сорбции. Это предполагает, что МН2 превращался в АН в цикле десорбции с последующим превращением в моногидрат при цикле сорбции. Преобразование подтверждалось анализом при помощи XRPD после GVS, что показывало, что оно повторно гидратировалось как МН1. Рамановские спектры МН1 и МН2 содержат подобные признаки с основными отличиями при 1350 и 1650 см⁻¹. Это ожидалось, поскольку любые различия в рамановских спектрах между полиморфами обычно незначительны. Стереохимию МН2 определяли при помощи SCXRD как S,S-энантиомер (такой же как МН1). PLM показала, что морфология образца представляет кристаллические пластины, смешанные с неправильными формами. Термодинамическая растворимость в воде МН2 при 25°C составляла 36,5 мг/мл

Таблица 9

Данные характеристик для МН2

XRPD	Кристаллическая форма - Соответствует моногидратной форме 2 (МН2)
Чистота согласно HPLC	99,3%
¹ H-ЯМР	Согласуется с эталонным спектром
DSC	Широкая эндотерма при 59,1°C с последующей острой эндотермой, соответствующей плавлению при 184,7°C
TGA	4,4% масс./масс. при 25-100°C
KF	4,5% воды обнаружено
GVS	Первый цикл сорбции от 40 до 90% RH, без поглощения.

	С последующей 4,8% потерей массы в цикле десорбции. Второй цикл сорбции, поглощение 4,5%.
XRPD после GVS	Кристаллический - Соответствует МН1
PLM	Кристаллические пластины и неправильные формы
Термодинамическая растворимость в воде	36,5 мг/мл (25°C)
Раман	Подобный спектр между МН1 и МН2 с основной разницей, наблюдаемой при 1350 и 1650 см ⁻¹
SCXRD	Моногидрат S,S-энантиомер (отличный от МН1)

Дополнительный анализ МН1 и МН2.

Пример 5. XRPD исследование МН2.

Процедура. Вторую партию материала МН2 получали при помощи такой же процедуры. Этот образец затем анализировали при помощи VTXRPD и XRPD под вакуумом.

Результаты и обсуждение. МН2 превращается в АН (ангидрат) при нагревании. Смесь МН2 и АН образовалась при 50°C с последующим полным превращением в АН при 75°C. После охлаждения снова до 25°C АН полностью превращался в МН1. Образование МН1 подтверждалось при помощи XRPD через 1 ч хранения при условиях окружающей среды.

Образец МН2 дегидратировался в АН через 5 мин воздействия вакуума. Через 15 мин вакуум снимали. Данные XRPD собирали в течение 55 мин, и окончательный собранный образец был смесью АН и МН1. Образец повторно анализировали через 1 ч и наблюдали полную повторную гидратацию в МН1.

Пример 6. Исследование сушки двух гидратов (МН1 и МН2).

Процедура. МН1 и МН2 помещали в вакуумную печь при 50°C и RT на 24 ч. Образцы затем анализировали при помощи TGA и XRPD сразу после удаления и через 4 часа выдерживания при условиях окружающей среды.

Результаты и обсуждение. Образцы анализировали при помощи XRPD и TGA сразу после их удаления из печи (T=0), а затем повторно измеряли через 4 ч (T=4 ч). В T=0 как МН1, так и МН2 (высушенные при RT и 50°C) превращались в смесь МН1 и АН согласно XRPD. Небольшое количество потери воды записывали при помощи TGA для обоих образцов. Это показывает, что оба гидрата превращались в АН при сушке в вакуумной печи. Через 4 ч при условиях окружающей среды данные XRPD показали полное превращение обоих образцов в МН1. Однако данные TGA показали, что повторная гидратация не полностью завершалась с потерей воды только ~1,8-2,7%. На основе этих результатов выяснено, что МН2 превращается в АН при сушке с последующим превращением в МН1 при хранении при условиях окружающей среды.

Таблица 10

Исследование сушки МН1 и МН2

Соединение	МН 1	МН2
XRPD (T=0, RT)	Соответствует МН1 и АН	Соответствует МН1 и АН
TGA (T=0, RT)	0,3 % масс./масс. потеря от 25 до 100°C	0,2 % масс./масс. потеря от 25 до 100°C
XRPD (T=0, 50 °C)	Соответствует МН1 и АН	Соответствует МН1 и АН
TGA (T=0, 50 °C)	0,3 % масс./масс. потеря от 25 до 100°C	0,6 % масс./масс. потеря от 25 до 100°C
XRPD (T=4 ч, RT)	Соответствует МН1	Соответствует МН1
TGA (T=4 ч, RT)	1,8 % масс./масс. потеря от 25 до 100°C	1,9 % масс./масс. потеря от 25 до 100°C
XRPD (T=4 ч, 50°C)	Соответствует МН1	Соответствует МН1
TGA (T=4 ч, 50°C)	2,7 % масс./масс. потеря от 25 до 100°C	1,9 % масс./масс. потеря от 25 до 100°C

Пример 7. Исследования стабильности с конкурирующими суспензиями двух гидратов (МН1 и МН2).

Процедура: Насыщенные растворы поставляемого МН1 (J08343) получали в различных растворителях/системах (1 мл). Насыщенные растворы затем фильтровали и использовали для экспериментов с конкурирующими суспензиями.

МН1 и МН2 (прибл. 15 мг каждая) физически смешивали перед их обработкой отфильтрованными насыщенными растворами (300 мкл). Образцы перемешивали при 25°C в течение 24 ч, затем фильтровали, сушили на воздухе и анализировали при помощи XRPD.

Те же растворители использовали, что и для образцов в экспериментах на активность воды с дополнительными смесями IPA/гептан, поскольку это обычный растворитель для кристаллизации. Этой процедуре также следовали для IPA/гептан при 5 и 50°C (3 дня суспендирования).

Результаты и обсуждение: МН2 главным образом получали в конкурирующих суспензиях при 25°C (табл. 11). Растворители, которые давали МН2, имели диапазон различных значений для активности во-

ды. Смеси МН1 и МН2 получали, даже хотя вода отсутствовала в системах растворителей (т.е. не отмечали превращение в АН). МН2 преимуществен в IPA и смеси IPA с гептаном при 5°C. Однако получали смеси МН1 и МН2 или чистый МН1, когда использовали более высокую температуру (50°C) (табл. 12).

Таким образом, конкурирующие суспензии показывают, что МН2 преимуществен при более низкой температуре выделения, а также при большей активности воды. Тогда как МН1 преимуществен при более высокой температуре выделения и более низкой активности воды.

Дополнительные эксперименты разработали для повышения различий изучаемых растворителей/систем, в то же время все еще исследуя эффект активности воды на получаемую форму. Это проводили, чтобы определить список растворителей для фазы 3 (выбор растворителя). Дополнительные насыщенные растворы получали, как описано в разделе процедура, используя МН1 в том виде, как поставлялся.

Некоторые образцы растворялись при конкурирующих суспензиях, это происходит, вероятно, из-за того, что не происходило полное насыщение. МН2 снова преимуществен при более низкой температуре с высокой активностью воды (табл. 13). Смесь МН1 и МН2 получали из: гептана при 5°C, IPA или смеси IPA: гептана при 50°C. Смесь IPA:0,5% воды ($a_w=0,35$) способствовала образованию МН1 при 50°C, но МН2 при 5°C. Чистый МН1 также получали, когда растворитель THF использовали при 50°C.

Хотя МН2 был преимущественным при низкой температуре и высокой a_w , МН1 выбирали для дальнейшей разработки, поскольку МН2 превращается в МН1 (через АН), и его можно получить при помощи более высоких температур и более низких активностей воды.

Таблица 11

Конкурирующая суспензия двух гидратов при RT (МН1 и МН2)

Идентификатор образца	Растворитель	Активность воды	Наблюдения после добавления растворителя	Наблюдение через 24 ч при 25°C	XRPD
32-01	EtOAc	-	Суспензия	Суспензия	МН1+МН2
32-02	0,5% воды/EtOAc	$a_w = 0,3$	Суспензия	Суспензия	МН2
32-03	0,8% воды/MeOAc	$a_w = 0,4$	Суспензия	Суспензия	МН2
32-04	1% воды/EtOAc	$a_w = 0,5$	Суспензия	Суспензия	МН2
32-05	1,5% воды/EtOAc	$a_w = 0,6$	Суспензия	Суспензия	МН2
32-06	2% воды/EtOAc	$a_w = 0,7$	Суспензия	Суспензия	МН2
32-07	2,7% воды/EtOAc	$a_w = 0,8$	Суспензия	Суспензия	МН2
32-08	7,5% воды/MeOAc	$a_w = 0,9$	Суспензия	Суспензия	МН2
32-09	IPA	-	Суспензия	Суспензия	МН1+МН2
34-02	IPA:гептан 1:3	-	Суспензия	Суспензия	МН1+МН2
34-03	IPA:гептан 1:2	-	Суспензия	Суспензия	МН1+МН2

Таблица 12

Конкурирующая суспензия двух гидратов при 5 и 50°C (МН1 и МН2)

Идентификатор образца	Растворитель	температура (°C)	Наблюдения после добавления растворителя	Наблюдения через 24 ч	XRPD
34-04	IPA:гептан 1:3	5	Суспензия	Суспензия	МН2
34-05	IPA:гептан 1:2	5	Суспензия	Суспензия	МН2
34-08	IPA	5	Суспензия	Суспензия	МН2
34-06	IPA:гептан 1:3	50	Суспензия	Суспензия	МН1
34-07	IPA:гептан 1:2	50	Суспензия	Суспензия	МН1+МН2
34-09	IPA	50	Суспензия	Суспензия	МН1+МН2

Таблица 13

Дополнительная конкурирующая суспензия двух гидратов при 5 и 50°C (МН1 и МН2)

Идентификатор образца	Растворитель	Активность воды	Температура (°C)	Наблюдения после добавления растворителя	Наблюдения через 3 дня 24 ч	XRPD
35-01	Вода	$a_w = 1$	5	Суспензия	Раствор	-
35-02	THF:10% воды	$a_w = 0,9$	5	Суспензия	Раствор	-
35-03	IPA:10% воды	$a_w = 0,75$	5	Суспензия	Раствор	-
35-04	Этанол:7% воды	$a_w = 0,5$	5	Суспензия	Раствор	-
35-05	IPrOAc:0,5% воды	$a_w = 0,35$	5	Суспензия	Суспензия	МН2
35-06	MeOH:5% воды	$a_w = 0,2$	5	Суспензия	Раствор	-
35-07	IPA	-	5	Суспензия	Раствор	-
35-08	IPA:гептан (1:2)	-	5	Суспензия	Суспензия	МН2
35-09	THF	-	5	Суспензия	Суспензия	-
35-10	гептан	-	5	Суспензия	Суспензия	МН1 + МН2
35-11	Вода	$a_w = 1$	50	Суспензия	Суспензия	МН2
35-12	THF:10% воды	$a_w = 0,9$	50	Суспензия	Раствор	-
35-13	IPA:10% воды	$a_w = 0,75$	50	Суспензия	Суспензия	МН2
35-14	Этанол:7% воды	$a_w = 0,5$	50	Суспензия	Раствор	-
35-15	IPrOAc:0,5% воды	$a_w = 0,35$	50	Суспензия	Суспензия	МН1
35-16	MeOH:5% воды	$a_w = 0,2$	50	Суспензия	Раствор	-
35-17	IPA	-	50	Суспензия	Суспензия	МН1 + МН2
35-18	IPA:гептан (1:2)	-	50	Суспензия	Суспензия	МН1 + МН2
35-19	THF	-	50	Суспензия	Суспензия	МН1
35-20	гептан	-	50	Суспензия	Раствор	-

Сравнение структуры МН1 и МН2.

Сравнивали элементарную ячейку и асимметричные элементы МН1 и МН2 (табл. 14, измеренный при 100 К). Две гидратированные структуры имеют одинаковую пространственную группу и имеют подобный размер элементарных ячеек. Однако асимметричные элементы сильно отличаются.

В МН1 вода и API (соединение 1) в асимметричном элементе участвуют в одной О-Н---О межмолекулярной водородной связи. Кроме того, есть внутримолекулярная, разветвленная, асимметричная водородная связь между атомом азота и имидазопиразиновым кольцом и атомами азота пиримидинового и пирролидинового колец.

В МН2 молекула воды расположена между имидазопиразиновым и пиримидиновым кольцами, таким образом внутримолекулярная водородная связь, присутствующая в МН1, заменяется межмолекулярным взаимодействием между водой и API.

Сравнение структуры монокристалла МН1 и МН2

МН1	МН2
Кристаллическая система Ромбическая	Кристаллическая система Ромбическая
Пространственная группа $P2_12_12_1$	Пространственная группа $P2_12_12_1$
Размеры элементарной ячейки	Размеры элементарной ячейки
$a = 8,97778(18) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$	$a = 9,20995(16) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$
$b = 10,84333(16) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$	$b = 11,01308(16) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$
$c = 21,2411(4) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$	$c = 20,7812(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Объем = $2067,80(6) \text{ \AA}^3$	Объем = $2107,84(6) \text{ \AA}^3$
R-фактор = 3,46%	R-фактор = 3,07%
$Z' = 4$	$Z' = 4$

Результаты и обсуждение. Эксперименты, которые проводили в этом исследовании, показали, что МН1 является наиболее стабильной формой при условиях окружающей среды. Смеси растворителей с водой (высокие активности воды) и при низкой температуре (5°C) давали МН2, и, таким образом, их следует избегать. Хотя МН1 отдельно получался в конце процесса кристаллизации, следует позаботиться о том, чтобы избежать образования АН или МН2.

Пример 8. Оценка растворимости МН1.

Процедура. Четыре растворителя выбирали на основе экспериментов конкурирующей суспензии, которые содействовали получению МН1, а также различиям. Комбинации этих растворителей с водой ($a_w=0,35$) также использовали для проверки, какой гидрат предпочтительно образовывался. Смеси растворителей с гептаном (1:1) использовали для проверки кристаллической формы с хорошим антирастворителем.

МН1 (22×104 мг) суспендировали в различных растворителях ($11 \times 0,5$ мл) и перемешивали или при 5 или 50°C в течение 24 ч при 750 об/мин. Твердые вещества выделяли фильтрацией и центрифугированием и растворы анализировали при помощи HPLC для определения их растворимости (относительно стандартной обработки). Твердые вещества также исследовали при помощи XRPD. Этой процедуре также следовали для дополнительных пяти систем растворителей, содержащих различные отношения THF:гептан и IPA:гептан или при 5 , или 50°C . Выделенные твердые вещества исследовали при помощи XRPD, HPLC и $^1\text{H-NMR}$.

Результаты и обсуждение. Образцы, которые образовывали прозрачные растворы, рассматривались как имеющие растворимость >200 мг/мл (табл. 15). Это происходило в случае шести из образцов при 50°C , таких как: THF, этанол, IPA, а также нескольких из этих растворителей, объединенных с водой или гептаном. При 5°C растворимость >200 мг/мл достигалась в этаноле и смеси этанола с водой. Большая растворимость также измерялась при помощи этанола:гептана (1:1) (170 мг/мл) при 5°C .

Образцы давали вариации МН1 и МН2, а также смесь МН1 с АН как при 5 , так и 50°C . Поскольку IPA и THF давали высокую растворимость при 50°C (>200 мг/мл) и THF:гептан (1:1) давал МН1 при обеих температурах, дополнительные оценки растворимости проводили при помощи смесей IPA:гептан (1:1, 1:2, 1:3) и THF:гептан (2:1, 1:2) (табл. 16).

На основе наблюдений за растворимостью решили продолжать с системой IPA/гептан (1:3) для кристаллизации из антирастворителя, поскольку он дает низкую растворимость при 5°C и не наблюдали МН2. Этот растворитель/систему выбирали для экспериментов на растворимость и MSZW, чтобы исследовать зависимость растворимости МН1 от температуры.

Таблица 15

Оценка растворимости МН1

Идентификатор образца	Температура анализа (°С)	Среда	Масса (мг)	Внешний вид	Растворимость (мг/мл)	ХRPD
40-01	5	THF	104,46	Суспензия	79	МН2 + Новые пики
40-02		THF:0,8% воды	104,02	Суспензия	76	МН2
40-03		THF:гептан 1:1	103,93	Суспензия	6,3	МН1
40-04		IPrOAc	103,90	Суспензия	11	МН1
40-05		IPrOAc:0,5% воды	103,89	Суспензия	3,8	МН2
40-06		IPrOAc:гептан 1:1	103,86	Суспензия	1,9	МН1
40-07		Этанол	103,73	Прозрачный раствор	>200	-
40-08		Этанол:4,2% воды	103,93	Прозрачный раствор	>200	-
40-09		Этанол:гептан 1:1	103,75	Суспензия	170	МН1+АН
40-10		IPA	103,89	Суспензия	130	МН1+АН
40-11		гептан	103,80	Суспензия	н/о*	МН1
40-12	50	THF	103,88	Прозрачный раствор	>200	-
40-13		THF:0,8% воды	103,85	Прозрачный раствор	>200	-
40-14		THF:гептан 1:1	106,30	Суспензия и твердое вещество на дне	11	МН1
40-15		IPrOAc	103,84	Суспензия и твердое вещество на дне	6,3	МН1+АН
40-16		IPrOAc:0,5% воды	103,82	Суспензия и твердое вещество на дне	5,6	МН1
40-17		IPrOAc:гептан 1:1	103,91	Суспензия и твердое вещество на дне	2,1	МН1
40-18		Этанол	103,91	Прозрачный раствор	>200	-
40-19			Этанол:4,2% воды	103,76	Прозрачный раствор	>200
40-20	Этанол:гептан 1:1		103,75	Прозрачный раствор	>200	-
40-21	IPA		103,85	Прозрачный раствор	>200	-
40-22	гептан		103,94	Суспензия и твердое вещество на дне	н/о	МН1+АН

Дополнительная оценка растворимости для МН1

Идентификатор образца	Температура анализа (°C)	Среда	Масса (мг)	Внешний вид	Растворимость (мг/мл)	XRPD	PLM
44-01	5	THF:гептан 2:1	103,94	Суспензия и твердое вещество на дне	17	МН2 (мало МН1)	Небольшие кристаллы, некоторые агрегаты
44-02		THF:гептан 1:2	104,01	Суспензия и твердое вещество на дне/боках	0,33	МН1	Небольшие кристаллы, некоторые агрегаты
44-03		IPA:гептан 1:1	104,16	Суспензия и твердое вещество на дне	40	МН1	Небольшие кристаллы, некоторые агрегаты
44-04		IPA:гептан 1:3	104,12	Суспензия и твердое вещество на дне	8	МН1	Небольшие кристаллы, некоторые агрегаты
44-05		IPA:гептан 1:2	104,02	Суспензия и твердое вещество на дне/стенках	14	МН1	Небольшие кристаллы, некоторые агрегаты
44-06	50	THF:гептан 2:1	103,93	Суспензия и твердое вещество на дне/стенках	21	МН1	Большие кристаллы
44-07		THF:гептан 1:2	104,01	Суспензия и твердое вещество на дне/стенках	0,62	МН1	Небольшие кристаллы
44-08		IPA:гептан 1:1	104,04	Прозрачный желтый раствор	>200	-	-
44-09		IPA:гептан 1:3	103,95	Суспензия и твердое вещество на боках	10	МН1	Небольшие кристаллы, некоторые агрегаты
44-10		IPA:гептан 1:2	103,99	Суспензия и твердое вещество на дне/боках	19	МН1	Небольшие кристаллы, некоторые агрегаты

Пример 9. Исследования растворимости на МН1 и МН2.

Процедура. Эксперименты на растворимость при различном pH проводили на МН1 и МН2. Растворимость определяли один раз путем суспендирования достаточного количества соединения в соответствующей среде (1,00 мл) с получением максимальной конечной концентрации, как показано в табл. 17.

Таблица 17

Максимальные конечные концентрации образцов

Образец	pH	Макс. концентрация (мг/мл)
A	1,2	1100
B	4,0	140
C	6,5	20
D	7,5	20

Суспензии уравнивали при 25°C на планшетном шейкере Heidolph, установленном на 750 об/мин, в течение 24 ч. Образцы регулировали по pH при необходимости при помощи 0,5 M/1 M HCl и 0,2 M NaOH до 0,1 желаемой единицы pH (где возможно). pH насыщенных растворов измеряли (когда

это возможно) и записывали внешний вид. Суспензии фильтровали через стекловолоконный фильтр С (удержание частиц 1,2 мкм) и разбавляли соответствующим образом. Количественное определение проводили при помощи HPLC на основании стандартного раствора приблизительно 0,15 мг/мл в DMSO. Впрыскивали различные объемы стандарта, разбавленного и неразбавленного растворов образца. Растворимость рассчитывали при помощи площадей пиков, определенных интегрированием пика, обнаруженного в то же время удержания, что и основной пик во впрыске стандарта.

Результаты и обсуждение: При добавлении среды в МН1-А и МН2-А наблюдали густую пасту, показывающую, что среда абсорбировалась, таким образом дополнительную среду добавляли в сосуд с образцом и наблюдали суспензию.

Через прибл. 1 ч МН1-В, С и D и МН2-С и D были прозрачными растворами, таким образом дополнительный материал добавляли в сосуды для образца.

При первом регулировании рН МН1-А небольшой сдвиг рН наблюдали при использовании 0,5 М HCl, затем решили, что 1 М HCl следовало использовать в качестве регулирующего раствора. Емкость сосуда достигалась с рН образца 5,02. Объем в сосуде также достигался для МН1-А с измеренным рН 6,63.

Таблица 18

Результаты экспериментов на растворимость

Идентификатор образца	Масса (мг)	Среда	Внешний вид	Конечный рН	Растворимость (мг/мл)
МН1-А	1101,4	рН 1,2	Прозрачный раствор	5,02	> 275
МН1-В	194,1	рН 4,0	Прозрачный раствор	4,02	> 106
МН1-С	193,7	рН 6,5	Прозрачный раствор	6,53	> 164
МН1-Д	191,9	рН 7,5	Твердое вещество на дне	7,51	62
МН2-А	1109,1	рН 1,2	Прозрачный раствор	6,63	> 275
МН2-А	140,9	рН 4,0	Прозрачный раствор	3,76	> 99
МН2-А	191,7	рН 6,5	Прозрачный раствор	6,47	> 147
МН2-А	193,3	рН 7,5	Твердое вещество на дне	7,52	58

Растворимость для образцов А (изначально в среде с рН 1,2) определяли как >275 мг/мл, однако, стоит отметить, что рН нельзя было поддерживать на уровне 1,2, поскольку достигалась емкость сосуда. Таким образом, полученное значение растворимости было для начального рН. Эти эксперименты повторяли при помощи подхода обратного добавления.

Повторение эксперимента на растворимость.

Процедура. Буферную среду с рН 1,2 (0,4 мл) добавляли в два отдельных 7 мл сосуда. Для каждого соединения материал добавляли порциями в среду с рН 1,2. После каждого добавления соединения сосуд перемешивали на вортексе и записывали рН и внешний вид. Образцы доводили до рН 1,2 при помощи 1М HCl до рН в пределах 0,05 желаемой единицы рН. Это повторяли, пока больше не будет доступен материал (~400 мг для каждой формы, что будет давать максимальную концентрацию около 1000 мг/мл, если не требуется регулирования).

Результаты и обсуждение. Прозрачные растворы наблюдали для обоих образцов из-за объема требуемого регулирующего раствора. Однако рН обоих растворов поддерживали на уровне рН 1,2 все время.

Таблица 19

Растворимость МН1 и МН2 при рН 1,2

Образец	Растворимость (мг/мл)
МН1	>153
МН2	>161

Пример 10. Процесс кристаллизации для получения МН1.

Сухой (KF≥0,1%) 2-пропанол (67 кг) загружали в реактор в атмосфере N₂, а затем неочищенное твердое соединение 1 (20,4 кг). Очищенную воду (1 кг) и сухой 2-пропанол (3 кг) последовательно добавляли, и контроль температуры реактора регулировали на уровне 27-35°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂, пока весь твердый материал не растворялся. Необязательно в производственный контроль (IPC) образца (KF) выполняли для получения содержания воды реакционной

смеси и добавляли достаточно сухой 2-пропанол для доведения содержания воды до 1,0% (что проверено при помощи KF).

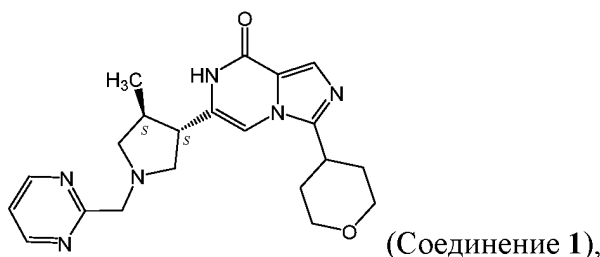
Температуру реакционной смеси регулировали на уровне 22-28°C и добавляли затравочные кристаллы (0,24 кг). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 0,5-2,0 ч при 22-28°C. Н-гептан (246 кг) медленно загружали в реактор при 22-28°C, используя насос, такой как диафрагменный насос, и полученную реакционную смесь перемешивали при 22-28°C. Для достижения полного снятия пересыщения и максимизации выхода полученную реакционную смесь можно перемешивать в течение 8-12 ч. Необязательно в этот момент образец ИРС отбирали для определения влаги, остаточного соединения 1 в супернатанте, чистоты и кристалличности осадившегося твердого вещества.

Реакционную смесь фильтровали при 22-28°C и полученное твердое вещество промывали н-гептаном (27,8 кг). Фильтровальный осадок прессовали досуха, а затем сушили в потоке N₂ в течение 1-2 ч. Необязательно в этот момент ИРС образца подтвердил чистоту и кристалличность выделенного твердого вещества.

Твердое вещество сушили над насыщенным раствором хлорида натрия в сушильной камере при 20-27°C в постоянном потоке азота в течение 10-18 ч. Твердое вещество удаляли из сушилки, просеивали и паковали в барабане, футерованном LDPE мешками. Образец высвобождения подтвердил содержание влаги (KF=4,2%) и кристалличность (XRPD: МН1), а также другие связанные с чистотой способы высвобождения. Выход: 17,46 кг МН1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Моногидратная кристаллическая форма соединения 1



где моногидратная кристаллическая форма представляет собой моногидратную форму 1 (МН1), характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики углов 2θ при 9,1, 11,5, 16,2, 16,7, 18,2, 18,9, 19,8, 22,6 и 26,4° 2θ, каждый ±0,2° 2θ.

2. Моногидратная кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой такой, как показано на фиг. 2А.

3. Моногидратная кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся эндотермическим пиком дегидратации при около 40-100°C и эндотермическим пиком плавления при около 184,4°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

4. Моногидратная кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся термограммой DSC такой, как на фиг. 5.

5. Моногидратная кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся дегидратацией между температурой окружающей среды и около 90°C с потерей массы около 3,8% при термогравиметрическом анализе (TGA).

6. Моногидратная кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся TGA такой, как на фиг. 5.

7. Моногидратная кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся характеристическими поглощениями при около 782, 1123, 1562 и 1655 см⁻¹ в инфракрасном (IR) спектре.

8. Моногидратная кристаллическая форма по п.1, характеризующаяся инфракрасным спектром таким, как на фиг. 3.

9. Моногидратная кристаллическая форма по любому из пп.1-8, где моногидратная кристаллическая форма имеет чистоту по меньшей мере 95, 96, 97, 98 или 99%.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество моногидратной кристаллической формы по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, в которой моногидратная кристаллическая форма находится в количестве по меньшей мере около 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99 мас.%.

12. Фармацевтическая композиция по п.10 или 11, где моногидратная кристаллическая форма находится в количестве по меньшей мере около 91 мас.%.

13. Фармацевтическая композиция, состоящая по существу из одной или более из моногидратных кристаллических форм по любому из пп.1-9.

14. Фармацевтическая композиция по любому из пп.10-13, где композиция находится в виде таблетки или капсулы.

15. Способ ингибирования активности PDE9 у пациента, предусматривающий введение пациенту моногидратной кристаллической формы по любому из пп.1-9.

16. Способ получения моногидратной формы 1 (МН1) соединения 1 по любому из пп.1-9, включающий:

- (i) растворение соединения 1 в первом растворителе с получением раствора;
- (ii) добавление второго растворителя с получением смеси; и
- (iii) фильтрацию смеси с получением твердого вещества,

причем первый и второй растворитель по отдельности выбирают из изопропилацетата; этанола; тетрагидрофурана; воды; дихлорметана; ацетонитрила; анизола; метилизобутилкетона; нитрометана; 1,2-диметоксизтана; метилэтилкетона; н-гептана; 1,4-диоксана; н-пропилацетата; 2-пропанола; ацетона; кумола; N,N-диметилформамида; диметилсульфоксида и их комбинаций.

17. Способ по п.16, в котором стадия (i) дополнительно включает нагревание раствора до температуры выше комнатной температуры, до около 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80°C.

18. Способ по п.16, в котором первый растворитель содержит 2-пропанол.

19. Способ по п.16, в котором второй растворитель содержит н-гептан.

20. Способ по любому из пп.16-19, в котором первый растворитель на стадии (i) содержит воду и 2-пропанол.

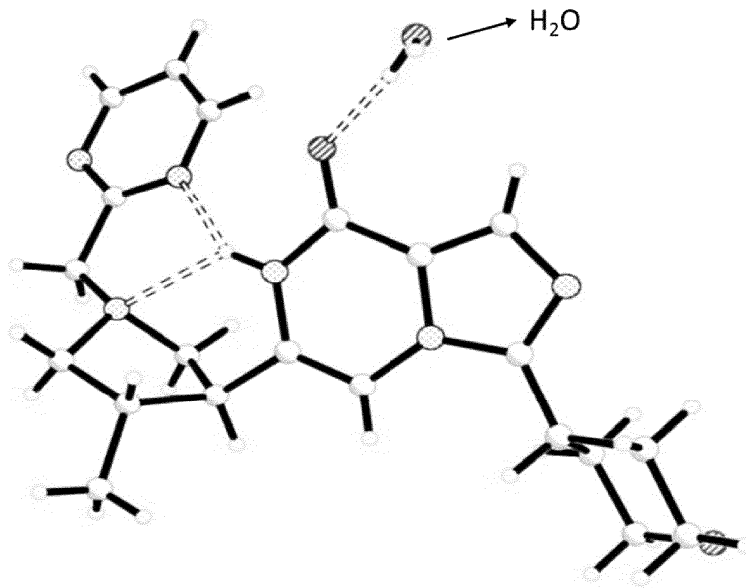
21. Способ по любому из пп.16-20, в котором содержание воды в растворе, полученном на стадии (i), составляет около 0,5, 1 или 1,5%.

22. Способ по п.21, в котором содержание воды в растворе, полученном на стадии (i), составляет около 1%.

23. Способ по п.16, в котором твердое вещество, полученное на стадии (ii), промывают один или несколько раз н-гептаном.

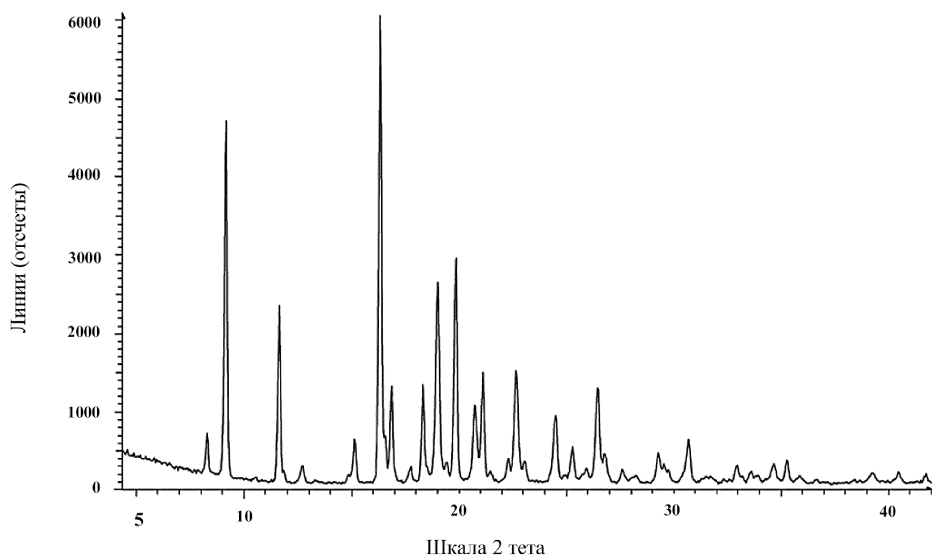
24. Способ по любому из пп.16-23, дополнительно включающий сушку твердого вещества после стадии (iii).

25. Способ по п.24, в котором твердое вещество сушат в увлажненной среде.

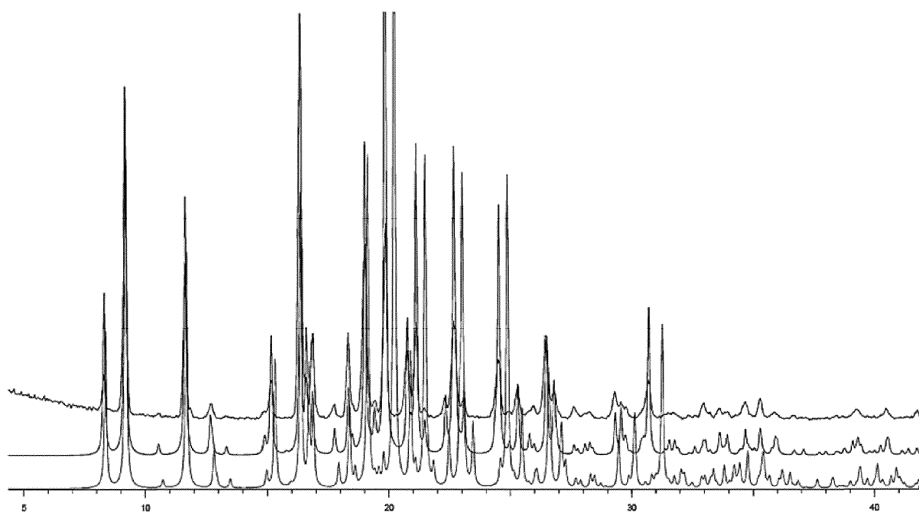


Фиг. 1

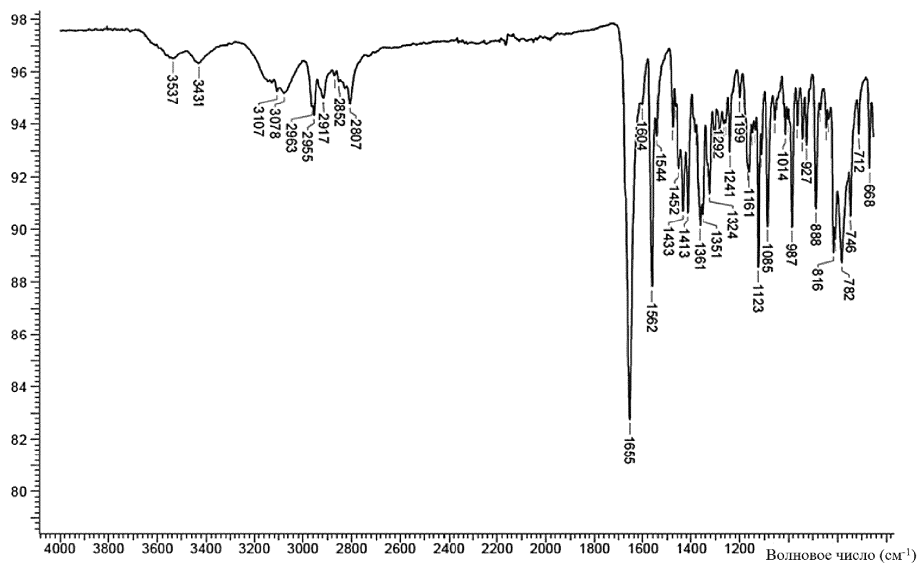
045017



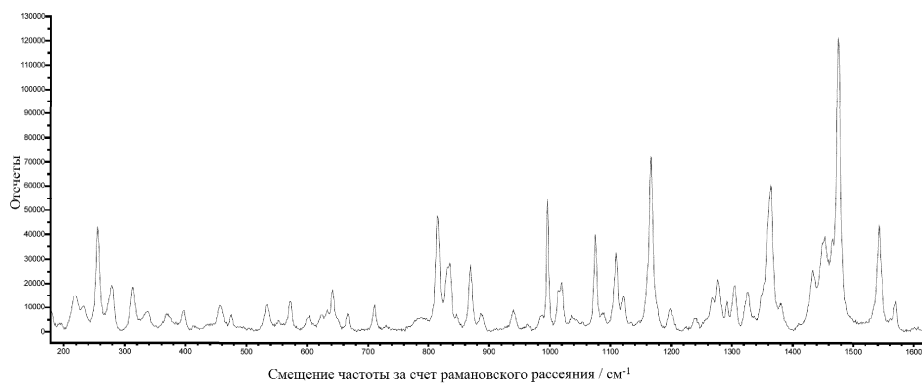
Фиг. 2А



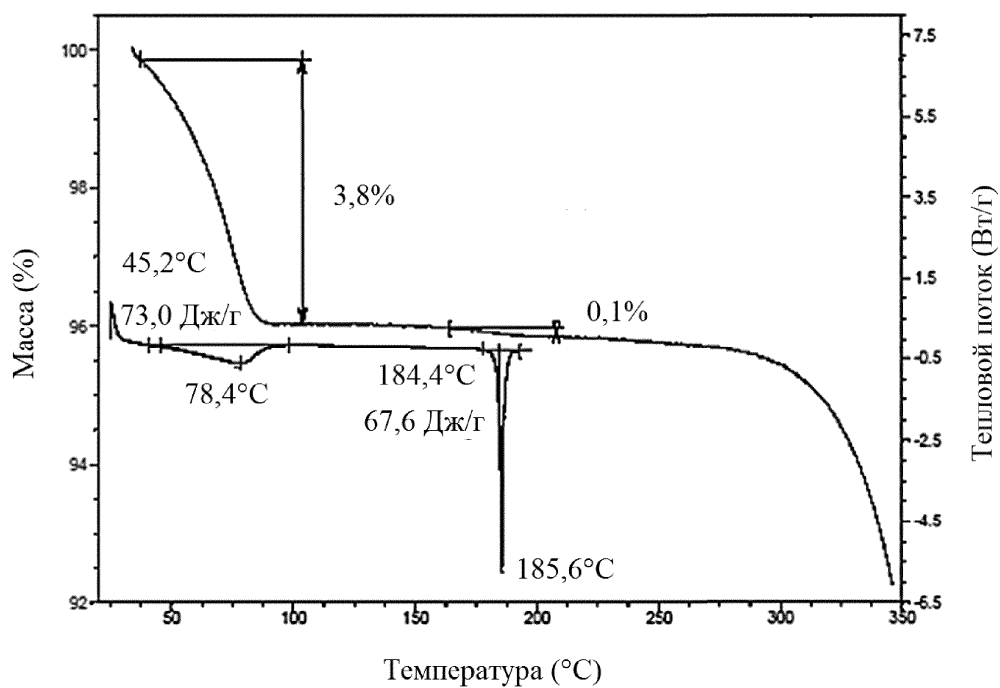
Фиг. 2В



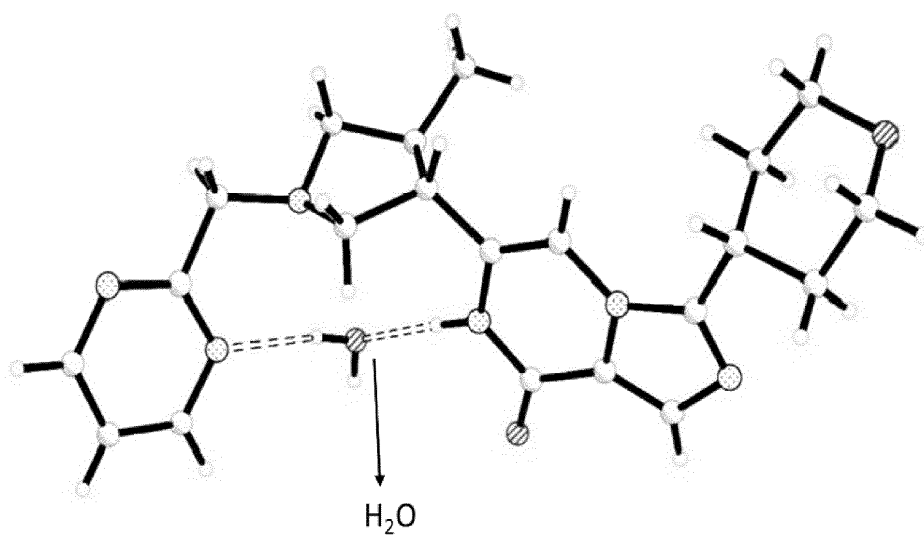
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

