

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045751**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.22

(51) Int. Cl. **C07F 9/6571** (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)

(21) Номер заявки
202091979

(22) Дата подачи заявки
2019.03.18

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФОРМ СОЕДИНЕНИЯ**

(31) **62/646,540**

(56) **WO-A1-2005051298**
WO-A2-2006128058

(32) **2018.03.22**

(33) **US**

(43) **2021.06.22**

(86) **PCT/US2019/022824**

(87) **WO 2019/183004 2019.09.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВАЙКИНГ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Лиан Брайан, Масамунэ Хироко,
Баркер Джеффри (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении раскрыты способы кристаллизации соединения формулы (I), а также его кристаллические формы. Раскрытые кристаллические формы соединения формулы (I) включают кристаллическую форму сольвата МТБЭ, кристаллическую форму сольвата толуола, кристаллическую форму сольвата этанола, кристаллическую форму сольвата ТГФ, кристаллическую форму сольвата этилацетата, кристаллическую форму сольвата ацетона и кристаллическую форму С.

045751

B1

045751
B1

Уровень техники
Область техники

Настоящее изобретение относится к области фармацевтической химии, биохимии и медицины. В частности, оно относится к кристаллическим формам соединения формулы (I) и способам их получения и применения.

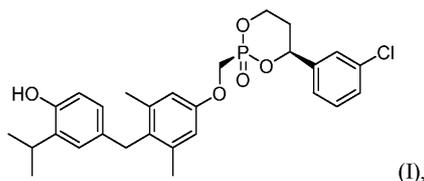
Описание

Гормоны щитовидной железы (тиреоидные гормоны, ТГ) играют важную роль для поддержания роста, развития, метаболизма и гомеостаза. Они вырабатываются щитовидной железой в виде тироксина (Т4) и 3,5,3'-трийод-L-тиронина (Т3). Т4 является основной секретируемой формой у людей, которая в периферических тканях ферментативно дейодинируется дейодиназами до более активной формы, Т3. ТГ проявляют свое действие, взаимодействуя с рецепторами тиреоидных гормонов (TR), которые принадлежат к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов, и регулируют транскрипцию генов-мишеней.

TR экспрессируются в большинстве тканей и существуют в виде двух изоформ (TR α и TR β). Исследования распределения в тканях, исследования геномного нокаута в организме мышей и обследование пациентов с синдромом резистентности к тиреоидному гормону (RTH) показали, что изоформа TR α является преобладающей изоформой в сердце и регулирует большинство сердечных функций, в то время как изоформа TR β преобладает в печени и гипофизе и регулирует метаболизм холестерина и выработку тиреотропного гормона (ТТГ), соответственно. Кроме того, агонисты TR β могут быть использованы для лечения аденолейкодистрофии (АЛД) и расстройств липидного обмена, таких как гиперхолестеринемия и жировая болезнь печени, например, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и болезнь накопления гликогена. Обнаружены некоторые перспективные агонисты фосфонатного TR β ; однако существует потребность в улучшенных формах таких соединений с целью облегчения разработки фармацевтических препаратов.

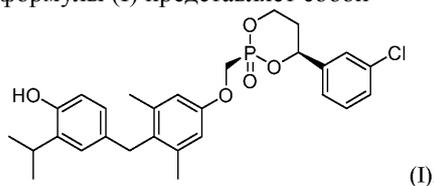
Краткое описание изобретения

В некоторых вариантах реализации предложена композиция, содержащая кристаллическую форму соединения формулы (I)

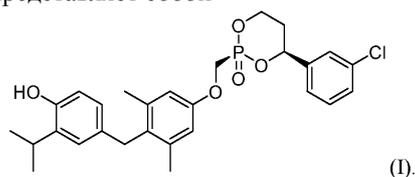


или его сольват.

В других вариантах реализации предложен способ получения кристаллической формы соединения формулы (I) или его сольвата, включающий: растворение аморфной формы соединения формулы (I) в первом растворителе с образованием первого раствора; добавление второго растворителя к первому раствору с образованием второй смеси; выделение кристаллической формы соединения формулы (I) из второй смеси, в которой соединение формулы (I) представляет собой



Также в других вариантах реализации предложен способ получения кристаллической формы соединения формулы (I) или его сольвата, включающий: растворение соединения формулы (I) в первом растворителе с образованием первого раствора; добавление затравочной кристаллической формы соединения формулы (I) или его сольвата к первому раствору с образованием затравочной смеси; выделение полученной кристаллической формы соединения формулы (I) или его сольвата из затравочной смеси, в которой соединение формулы (I) представляет собой

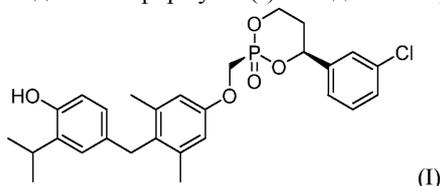


Фиг. 29б демонстрирует результаты анализа фазового равновесия в воде для кристаллической формы С.

Фиг. 30 представляет собой порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы С с выявленными пиковыми значениями.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении раскрыты кристаллические формы соединения формулы (I) или его сольватов и способы кристаллизации соединения формулы (I). Соединение формулы (I) показано ниже



Кристаллические формы соединения формулы (I) включают кристаллическую форму сольвата трет-бутилметилового эфира (МТБЭ), кристаллическую форму сольвата толуола, кристаллическую форму сольвата этанола, кристаллическую форму сольвата тетрагидрофурана (ТГФ), кристаллическую форму сольвата этилацетата, кристаллическую форму сольвата ацетона и кристаллическую форму С (описанную в настоящем изобретении).

Настоящая заявка относится к первичным кристаллическим формам соединений формулы (I), а также к способам кристаллизации различных кристаллических форм соединений формулы (I). Кристаллические формы преимущественно демонстрируют улучшенную стабильность, технологичность и простоту получения. В результате кристаллические формы соединений формулы (I), в частности кристаллическая форма С, обеспечивают долгосрочную стабильность и низкую адсорбцию и десорбцию водяного пара. Следовательно, кристаллические формы обеспечивают значительные клинические улучшения при лечении АЛД и расстройств липидного обмена, таких как гиперхолестеринемия и жировая болезнь печени.

Настоящая заявка также относится к различным кристаллическим сольватным формам и несольватированной форме соединения формулы (I), а также к способам кристаллизации соединения формулы (I).

Способы кристаллизации соединения формулы (I).

Раскрыты способы кристаллизации соединения формулы (I) или его сольвата. Кристаллические формы соединения формулы (I) обычно могут быть выделены или получены путем кристаллизации соединения формулы (I) в контролируемых условиях. В некоторых вариантах реализации способ позволяет получить кристаллическую форму сольвата МТБЭ. В некоторых вариантах реализации способ позволяет получить кристаллическую форму сольвата толуола. В некоторых вариантах реализации способ позволяет получить кристаллическую форму сольвата этанола. В некоторых вариантах реализации способ позволяет получить кристаллическую форму сольвата ТГФ. В некоторых вариантах реализации способ позволяет получить кристаллическую форму сольвата этилацетата. В некоторых вариантах реализации способ позволяет получить кристаллическую форму сольвата ацетона. В некоторых вариантах реализации способ позволяет получить кристаллическую форму С.

В некоторых вариантах реализации способ включает растворение аморфной формы соединения формулы (I) в первом растворителе с получением первого раствора. В некоторых вариантах реализации способ включает растворение кристаллической формы соединения формулы (I) или его сольвата в первом растворителе с образованием первого раствора. В некоторых вариантах реализации способ включает растворение смеси аморфной и кристаллической форм соединения формулы (I) в первом растворителе с образованием первого раствора. В некоторых вариантах реализации способ включает добавление второго растворителя к первому раствору с образованием второй смеси. В некоторых вариантах реализации второй растворитель представляет собой гептан.

В некоторых вариантах реализации способ включает введение в качестве затравки кристаллической формы соединения формулы (I) или его сольвата в первый раствор с получением затравочной смеси. В некоторых вариантах реализации способ включает введение в качестве затравки кристаллической формы сольвата МТБЭ в первый раствор с образованием затравочной смеси. В некоторых вариантах реализации способ включает введение в качестве затравки кристаллической формы сольвата толуола в первый раствор с образованием затравочной смеси. В некоторых вариантах реализации способ включает введение в качестве затравки кристаллической формы сольвата этанола в первый раствор с образованием затравочной смеси. В некоторых вариантах реализации способ включает введение в качестве затравки кристаллической формы сольвата ТГФ в первый раствор с образованием затравочной смеси. В некоторых вариантах реализации способ включает введение в качестве затравки кристаллической формы сольвата этилацетата в первый раствор с образованием затравочной смеси. В некоторых вариантах реализации способ включает введение в качестве затравки кристаллической формы сольвата ацетона в первый раствор с образованием затравочной смеси. В некоторых вариантах реализации способ включает введение в качестве затравки кристаллической формы С в первый раствор с образованием затравочной смеси.

В некоторых вариантах реализации способ включает введение в качестве затравки кристаллической

ции второй растворитель может содержать нитробензол. В некоторых вариантах реализации второй растворитель может содержать воду. В некоторых вариантах реализации второй растворитель может содержать гептан. В некоторых вариантах реализации второй растворитель может содержать ТГФ. В некоторых вариантах реализации второй растворитель может содержать ацетон. В некоторых вариантах реализации второй растворитель может содержать ацетонитрил.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает взбалтывание. В некоторых вариантах реализации взбалтывание осуществляют путем перемешивания. В некоторых вариантах реализации взбалтывание осуществляют обработкой ультразвуком.

В некоторых вариантах реализации этапы способа выполняют при одинаковой температуре. В некоторых вариантах реализации этапы способа выполняют при различных температурах. В некоторых вариантах реализации этапы способа выполняют при комнатной температуре. В некоторых вариантах реализации этапы способа выполняют при температуре от 0 до 100°C. В некоторых вариантах реализации этапы способа выполняют при температуре от 20 до 25°C. В некоторых вариантах реализации этапы способа выполняют при температуре от 50 до 80°C. В некоторых вариантах реализации этапы способа выполняют при температуре от 50 до 60°C. В некоторых вариантах реализации этапы способа выполняют при температуре от 65 до 75°C. В некоторых вариантах реализации этапы способа выполняют при температуре 23°C. В некоторых вариантах реализации этапы способа выполняют при 55°C. В некоторых вариантах реализации этапы способа выполняют при температуре 70°C. В некоторых вариантах реализации этапы способа могут включать первый раствор, вторую смесь, затравочную смесь, выделение кристаллической формы и взбалтывание.

Кристаллические формы соединения формулы (I).

В настоящем изобретении также раскрыты кристаллические формы соединения формулы (I) или его сольваты, и в частности кристаллическая форма сольвата МТБЭ, кристаллическая форма сольвата толуола, кристаллическая форма сольвата этанола, кристаллическая форма сольвата ТГФ, кристаллическая форма сольвата этилацетата, кристаллическая форма сольвата ацетона и кристаллическая форма С (описанная ниже).

Кристаллическая форма сольвата МТБЭ.

Точные условия образования кристаллической формы сольвата МТБЭ могут быть определены эмпирически, и можно указать только ряд способов, которые оказались подходящими на практике.

Кристаллическая форма сольвата МТБЭ была охарактеризована с использованием различных методик, которые более подробно описаны в разделе экспериментальных методов. Кристаллическая структура кристаллической формы сольвата МТБЭ, определенная с помощью порошкового рентгеноструктурного анализа (ПРСА), показана на фиг. 2. Кристаллическая форма сольвата МТБЭ, которую можно получить описанными ниже способами, демонстрирует характерные пики, которые можно определить по дифрактограмме ПРСА.

Результаты, полученные для кристаллической формы сольвата МТБЭ с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показаны на фиг. 13. Эти результаты указывают на пик при температуре 108°C для кристаллической формы сольвата МТБЭ, который указывает температуру плавления кристалла. Следовательно, в некоторых вариантах реализации кристаллическая форма сольвата МТБЭ имеет температуру плавления примерно от 103 до 113°C, примерно от 106 до 110°C или примерно при 108°C. Кристаллическую форму сольвата МТБЭ анализировали с помощью термогравиметрического анализа (ТГА), который показал потерю массы 14,1% при температурах от 25 до 200°C.

Кристаллическая форма сольвата толуола.

Точные условия образования кристаллической формы сольвата толуола могут быть определены эмпирически, и можно указать только ряд способов, которые оказались подходящими на практике.

Кристаллическая форма сольвата толуола была охарактеризована с использованием различных методик, которые более подробно описаны в разделе экспериментальных методов. Кристаллическая структура кристаллической формы сольвата толуола, определенная с помощью порошкового рентгеноструктурного анализа (ПРСА), показана на фиг. 3. Кристаллическая форма сольвата толуола, которую можно получить описанными ниже способами, демонстрирует характерные пики, которые можно определить по дифрактограмме ПРСА.

Результаты, полученные для кристаллической формы сольвата толуола с помощью ДСК, показаны на фиг. 14. Эти результаты указывают на пик при температуре 78°C для кристаллической формы сольвата толуола, который указывает температуру плавления кристалла. Следовательно, в некоторых вариантах реализации кристаллическая форма сольвата толуола имеет температуру плавления примерно от 73°C до 83°C, примерно от 76°C до 80°C или примерно при 78°C. Кристаллическую форму сольвата толуола анализировали с помощью ТГА, который показал потерю массы 13,9% при температурах от 25°C до 200°C.

Кристаллическая форма сольвата этанола.

Точные условия образования кристаллической формы сольвата этанола могут быть определены эмпирически, и можно указать только ряд способов, которые оказались пригодными на практике.

Кристаллическая форма сольвата этанола была охарактеризована с использованием различных методик, которые более подробно описаны в разделе экспериментальных методов. Кристаллическая струк-

тура кристаллической формы сольвата этанола, определенная с помощью порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА), показана на фиг. 4. Кристаллическая форма сольвата этанола, которую можно получить описанными ниже способами, демонстрирует характерные пики, которые можно определить по дифрактограмме пРСА.

Результаты, полученные для кристаллической формы сольвата этанола с помощью ДСК, показаны на фиг. 15. Эти результаты указывают на пик при температуре 66°C для кристаллической формы сольвата этанола, который указывает температуру плавления кристалла. Следовательно, в некоторых вариантах реализации кристаллическая форма сольвата этанола имеет температуру плавления примерно от 61 до 71°C, примерно от 64 до 68°C или примерно при 66°C. Кристаллическую форму сольвата этанола анализировали с помощью ТГА, который показал потерю массы 7,8% при температурах от 25 до 200°C.

Кристаллическая форма сольвата ТГФ.

Точные условия образования кристаллической формы сольвата ТГФ могут быть определены эмпирически, и можно указать только ряд способов, которые оказались подходящими на практике.

Кристаллическая форма сольвата ТГФ была охарактеризована с использованием различных методик, которые более подробно описаны в разделе экспериментальных методов. Кристаллическая структура кристаллической формы сольвата ТГФ, определенная с помощью порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА), показана на фиг. 5, 8а, 8б, 10а и 10б. Кристаллическая форма сольвата ТГФ, которую можно получить описанными ниже способами, демонстрирует характерные пики, которые можно определить по дифрактограмме пРСА.

Результаты, полученные для кристаллической формы сольвата ТГФ с помощью ДСК, показаны на фиг. 18. Эти результаты указывают на пик при температуре 125°C для кристаллической формы сольвата ТГФ, который указывает температуру плавления кристалла. Следовательно, в некоторых вариантах реализации кристаллическая форма сольвата ТГФ имеет температуру плавления примерно от 120 до 130°C, примерно от 123 до 127°C или примерно при 125°C. Кристаллическую форму сольвата ТГФ анализировали с помощью ТГА, который в одном случае показал потерю массы 11,9%, а в другом случае -12,1% при температурах от 25 до 200°C.

Кристаллическая форма сольвата этилацетата.

Точные условия образования кристаллической формы сольвата этилацетата могут быть определены эмпирически, и можно указать только ряд способов, которые оказались пригодными на практике.

Кристаллическая форма сольвата этилацетата была охарактеризована с использованием различных методик, которые более подробно описаны в разделе экспериментальных методов. Кристаллическая структура кристаллической формы сольвата этилацетата, определенная с помощью порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА), показана на фиг. 6а и 6б. Кристаллическая форма сольвата этилацетата, которую можно получить описанными ниже способами, демонстрирует характерные пики, которые можно определить по дифрактограмме пРСА.

Результаты, полученные для кристаллической формы сольвата этилацетата с помощью ДСК, показаны на фиг. 16. Эти результаты указывают на пик при температуре 68°C для кристаллической формы сольвата этилацетата, который указывает температуру плавления кристалла. Следовательно, в некоторых вариантах реализации кристаллическая форма сольвата этилацетата имеет температуру плавления примерно от 63 до 73°C, примерно от 66 до 70°C или примерно при 68°C. Кристаллическую форму сольвата этилацетата анализировали с помощью ТГА, который показал потерю массы 10,8% при температурах от 25 до 200°C.

Кристаллическая форма сольвата ацетона.

Точные условия образования кристаллической формы сольвата ацетона могут быть определены эмпирически, и можно указать только ряд способов, которые оказались пригодными на практике.

Кристаллическая форма сольвата ацетона была охарактеризована с использованием различных методик, которые более подробно описаны в разделе экспериментальных методов. Кристаллическая структура кристаллической формы сольвата ацетона, определенная с помощью порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА), показана на фиг. 7а и 7б. Кристаллическая форма сольвата ацетона, которую можно получить описанными ниже способами, демонстрирует характерные пики, которые можно определить по дифрактограмме пРСА.

Результаты, полученные для кристаллической формы сольвата ацетона с помощью ДСК, показаны на фиг. 17. Эти результаты указывают на пик при температуре 96°C для кристаллической формы сольвата ацетона, который указывает температуру плавления кристалла. Следовательно, в некоторых вариантах реализации кристаллическая форма сольвата ацетона имеет температуру плавления примерно от 91 до 101°C, примерно от 94 до 98°C или примерно при 96°C. Кристаллическую форму сольвата ацетона анализировали с помощью ТГА, который показал потерю массы 9,0% при температурах от 25 до 200°C.

Кристаллическая форма С.

Некоторые варианты реализации включают несольватированную кристаллическую форму соединения формулы (I), называемую здесь кристаллической формой С. Точные условия образования кристаллической формы С могут быть определены эмпирически, и можно указать только ряд способов, которые оказались пригодными на практике.

Кристаллическая форма С была охарактеризована с использованием различных методик, которые более подробно описаны в разделе экспериментальных методов. Кристаллическая структура кристаллической формы С, определенная с помощью порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА), показана на фиг. 11, фиг. 12, фиг. 21-27 и фиг. 30. Кристаллическая форма С, которую можно получить описанными выше способами, демонстрирует ярко выраженные пики при углах 2θ примерно $9,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $16,6^\circ$, $17,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$, $21,6^\circ$, $21,7^\circ$ и $23,7^\circ$. Таким образом, в некоторых вариантах реализации кристаллическая форма соединений формулы (I) имеет по меньшей мере один характеристический пик (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или одиннадцать характеристических пиков) при значении угла 2θ , выбранном из группы, состоящей из приблизительно $9,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $16,6^\circ$, $17,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$, $21,6^\circ$, $21,7^\circ$ и $23,7^\circ$. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма соединений формулы (I) имеет по меньшей мере три характеристических пика, имеющих место при значениях углов 2θ , выбранных из группы, состоящей из приблизительно $9,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $16,6^\circ$, $17,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$, $21,6^\circ$, $21,7^\circ$ и $23,7^\circ$.

Специалистам должно быть хорошо понятно, что ввиду экспериментальной вариативности, когда дифрактограммы снимают на разных установках, положения пиков предполагаются равными, если значения углов 2θ совпадают с определенной степенью вариативности. Например, согласно Фармакопее США дифрактограммы могут считаться идентичными при условии, если углы 2θ десяти самых сильных дифракционных пиков совпадают с точностью $\pm 0,2^\circ$ в сравнении с эталоном, а относительные интенсивности пиков не изменяются более чем на 20%. Соответственно, в некоторых вариантах реализации положения пиков, приведенные в настоящем изобретении, включают вариативность углов 2θ в пределах $\pm 0,5^\circ$. В других вариантах реализации положения пиков, приведенные в настоящем изобретении, включают вариативность углов 2θ в пределах $\pm 0,2^\circ$. В настоящем изобретении термин "приблизительно" по отношению к значениям углов 2θ определяется как $\pm 0,5^\circ$.

Результаты, полученные для кристаллической формы С с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), показаны на фиг. 19а, 19б, 28а и 28б. Эти результаты указывают на пик при температуре примерно 122°C для кристаллической формы С, который указывает температуру плавления кристалла.

Следовательно, в некоторых вариантах реализации кристаллическая форма С имеет температуру плавления примерно от 117 до 127°C , примерно от 120 до 124°C или примерно при 122°C . Кристаллическую форму С анализировали с помощью термогравиметрического анализа (ТГА), который в одном случае показал потерю массы 1,3%, а в другом случае - $< 0,1\%$ при температурах от 25 до 200°C .

Результаты динамической сорбции паров для кристаллической формы С, согласно которым водопоглощение составляет менее 0,2% по массе, показаны на фиг. 29а. Результаты порошкового рентгеноструктурного анализа (пРСА), проведенного после динамической сорбции паров (фиг. 24 и 25), подтверждают, что кристаллическая форма С не переходит в другой полиморф. На фиг. 29б показаны результаты эксперимента по фазовому равновесию в воде в течение трех суток, который не показал превращения кристаллической формы С, согласно результатам пРСА, приведенным на фиг. 26.

Таким образом, кристаллическая форма С может быть охарактеризована как негигроскопичная и стабильная в широком диапазоне влажности. Кристаллическая форма С также показывает хорошую кристалличность, сравнительно низкое содержание остатков растворителя ($< 0,1\%$), относительно высокую температуру плавления (приблизительно 122°C), однако кристаллическая форма С не показывает никаких признаков образования гидратов. Напротив, сольватные формы имеют тенденцию десольватироваться с образованием смесей сольвата и аморфной формы. Такие выгодные и полезные свойства, как негигроскопичность и стабильность, делают перспективным использование кристаллической формы С в коммерческих целях. Например, способы лечения и фармацевтические композиции на основе кристаллической формы С могут обеспечивать долговременную стабильность и низкую адсорбцию и десорбцию водяного пара, а также могут обеспечивать значительные клинические улучшения при лечении АЛД и расстройств липидного обмена, таких как гиперхолестеринемия и жировая болезнь печени.

Методы лечения аденолейкодистрофии (АЛД) и расстройств липидного обмена.

Соединение формулы (I) и, соответственно, любая из композиций соединения формулы (I), раскрытых в настоящем изобретении, может вводиться субъекту для лечения или улучшения состояния при АЛД и расстройствах липидного обмена, таких как гиперхолестеринемия и жировая болезнь печени (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) или болезнь накопления гликогена). Таким образом, соединение формулы (I) можно вводить для улучшения состояния субъекта, например субъекта, страдающего АЛД. Также соединения формулы (I) можно вводить для лечения расстройств липидного обмена, таких как гиперхолестеринемия и жировая болезнь печени.

Соединение формулы (I) можно вводить в комбинации субъекту для лечения АЛД и расстройств липидного обмена. Соединения формулы (I) можно вводить для улучшения состояния пациента, страдающего печеночной энцефалопатией. Соединения формулы (I) можно вводить для облегчения симптомов, связанных с АЛД. Соединения формулы (I) можно вводить для улучшения состояния пациента, страдающего гиперхолестеринемией. Соединения формулы (I) можно вводить для облегчения симпто-

мов, связанных с гиперхолестеринемией. Соединения формулы (I) можно вводить для улучшения состояния пациента, страдающего жировой болезнью печени. Соединения формулы (I) можно вводить для облегчения симптомов, связанных с жировой болезнью печени.

Субъекту вводят терапевтически эффективное количество соединений формулы (I). Специалисту в данной области должно быть понятно, что полезная доза для введения *in vivo* и конкретный способ введения будут варьироваться в зависимости от возраста, веса, тяжести степени заболевания и вида вскармливающих, подвергающихся лечению, конкретных используемых соединений и целей применения данных соединений. Например, см. Fingl и др. "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 1975 (в настоящем изобретении приведена ссылка на данную работу, а именно ссылка на гл. 1, с. 1). Определение эффективных дозировок, то есть дозировок, необходимых для достижения желаемого результата, может быть выполнено специалистом в данной области с использованием обычных фармакологических методов. Обычно применение препарата в медицинской практике начинается с малых дозировок, причем дозировка увеличивается до тех пор, пока желаемый эффект не будет достигнут. В другом варианте надлежащие исследования *in vitro* могут быть использованы для установления приемлемых доз и путей введения композиций, идентифицированных настоящими способами, с использованием установленных фармакологических методов.

Можно вводить разовую суточную дозу. Альтернативно можно вводить несколько доз, например две, три, четыре или пять доз. Такие многократные дозы можно вводить в течение одного месяца, двух недель или одной недели. В некоторых вариантах реализации однократная доза или несколько доз, например две, три, четыре или пять доз, можно вводить ежедневно.

Композиции соединения формулы (I).

В настоящем изобретении также раскрыты композиции соединения формулы (I). Композиции, раскрытые в настоящем изобретении, преимущественно подходят для перорального и/или внутривенного введения пациентам, страдающим АЛД или расстройствами липидного обмена. В некоторых вариантах реализации композиции могут быть получены одним из способов, раскрытых в настоящем изобретении. Например, способ аморфной кристаллизации и/или способ кристаллизации с затравкой могут давать композиции, раскрытые в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации композиции могут содержать кристаллическую форму соединения формулы (I) (например, кристаллическую форму сольвата МТБЭ, кристаллическую форму сольвата толуола, кристаллическую форму сольвата этанола, кристаллическую форму сольвата ТГФ, кристаллическую форму сольвата этилацетата, кристаллическую форму сольвата ацетона и/или кристаллическую форму С, раскрытую в настоящем изобретении). В некоторых вариантах реализации композиция может содержать по меньшей мере примерно 20% по массе кристаллической формы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция может содержать по меньшей мере примерно 50% по массе кристаллической формы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция может содержать по меньшей мере примерно 80% по массе кристаллической формы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция может содержать по меньшей мере примерно 95% по массе кристаллической формы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция может содержать по меньшей мере примерно 50% по массе кристаллической формы С. В некоторых вариантах реализации композиция может содержать по меньшей мере примерно 80% по массе кристаллической формы С. В некоторых вариантах реализации композиция может содержать по меньшей мере примерно 95% по массе кристаллической формы С. В некоторых вариантах реализации композиция может содержать по меньшей мере примерно 99% по массе кристаллической формы С. В некоторых вариантах реализации композиция по существу состоит из кристаллической формы соединения формулы (I). В некоторых вариантах реализации композиция по существу состоит из кристаллической формы С. В некоторых вариантах реализации композиция содержит смесь по меньшей мере двух (например, двух, трех или четырех) кристаллических форм, таких как кристаллическая форма сольвата МТБЭ, кристаллическая форма сольвата толуола, кристаллическая форма сольвата этанола, кристаллическая форма сольвата ТГФ, кристаллическая форма сольвата этилацетата, кристаллическая форма сольвата ацетона и кристаллическая форма С.

В некоторых вариантах реализации композиции содержат кристаллическую форму С. Например, композиции могут содержать по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95% или по меньшей мере примерно 99% кристаллической формы С. Аналогично, композиции могут также содержать, например, кристаллическую форму сольвата МТБЭ, кристаллическую форму сольвата толуола, кристаллическую форму сольвата этанола, кристаллическую форму сольвата ТГФ, кристаллическую форму сольвата этилацетата или кристаллическую форму сольвата ацетона. Композиции могут необязательно содержать по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95% или по меньшей мере примерно 99% кристаллической формы сольвата МТБЭ, кристаллической формы сольвата толуола, кристаллической формы сольвата этанола, кристаллической формы сольвата ТГФ, кристаллической формы сольвата этилацетата, кристаллической формы сольвата ацетона и/или кристаллической формы С.

Фармацевтические композиции.

Композиции соединения формулы (I), раскрытые в настоящем изобретении, также могут быть составлены для введения субъекту (например, человеку). Соединение формулы (I) и, соответственно, раскрытые в настоящем изобретении композиции могут быть составлены для введения с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Таким образом, соединение формулы (I) может быть составлено в виде лекарственного средства со стандартным фармацевтически приемлемым носителем (носителями) и/или эксципиентом (эксципиентами), как это принято в фармацевтике. Точная природа препарата будет зависеть от нескольких факторов, включая желаемый путь введения. Обычно соединение формулы (I) готовят для перорального, внутривенного, внутрижелудочного, подкожного, внутрисосудистого или внутривнутрибрюшинного введения.

Фармацевтический носитель или разбавитель может представлять собой, например, воду или изотонический раствор, как например 5% раствор декстрозы в воде или физиологическом растворе. Помимо активного соединения твердые пероральные формы могут содержать разбавители (например, лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал), смазывающие вещества (например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или стеарат кальция, лаурилсульфат натрия и/или полиэтиленгликоли), связующие агенты (например, крахмалы, гуммиарабик, желатин, микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон), дезагрегирующие агенты (например, крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натрийглицолят крахмала), шипучие смеси, красители, подсластители, смачивающие агенты (лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты) и, как правило, нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических составах. Такие фармацевтические препараты можно получать известными способами, например, путем смешивания, гранулирования, таблетирования, глазурирования или напыления.

Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой сиропы, эмульсии или суспензии. Сиропы могут содержать в качестве носителей, например, сахарозу или сахарозу с глицерином, и/или маннитом, и/или сорбитом.

Суспензии и эмульсии могут содержать в качестве носителя, например натуральную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт. Помимо соединений формулы (I) суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать фармацевтически приемлемый носитель, например стерилизованную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, такие как пропиленгликоль и лаурилсульфат натрия.

Лекарственное средство может состоять по существу из соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемого носителя.

Пероральные составы обычно могут содержать дозировки соединения формулы I в диапазоне примерно от 1 мг до 100 г. Соответственно, в некоторых вариантах реализации пероральный состав содержит композиции соединения формулы (I), раскрытые в настоящем изобретении, в диапазоне примерно от 1 мг до 50 г. В некоторых вариантах реализации пероральный состав содержит композиции соединения формулы (I), раскрытые в настоящем изобретении, в диапазоне примерно от 1 до 100 мг. В некоторых вариантах реализации пероральный состав содержит композиции соединения формулы (I), раскрытые в настоящем изобретении, в диапазоне примерно от 1 до 20 мг. В некоторых вариантах реализации пероральный состав содержит композиции соединения формулы (I), раскрытые в настоящем изобретении, в диапазоне примерно от 5 до 15 мг. В некоторых вариантах реализации пероральный состав содержит композиции соединения формулы (I), раскрытые в настоящем изобретении, в количестве примерно 10 мг.

Составы для внутривенного введения обычно могут также содержать дозировки соединения формулы (I) в диапазоне примерно от 1 мг до 100 г (например, примерно 10 мг). В некоторых вариантах реализации состав для внутривенного введения содержит концентрацию соединения формулы (I) примерно от 5 до 300 мг/мл (предпочтительно примерно от 25 до 200 мг/мл и более предпочтительно примерно от 40 до 60 мг/мл).

Композиция или лекарственное средство, содержащее указанную композицию, необязательно могут быть помещены в герметичную упаковку. Герметичная упаковка может уменьшить или предотвратить намокание композиции или лекарственного средства и/или их контакт с воздухом окружающей среды. В некоторых вариантах реализации упаковка включает герметичное уплотнение. В некоторых вариантах реализации упаковка запечатана под вакуумом или с помощью инертного газа (например, аргона) внутри герметичной упаковки. Соответственно, упаковка может ингибировать или снижать скорость разложения композиции или лекарственного средства, хранящегося в упаковке. В данной области известны различные типы запечатанных упаковок. Например, патент США № 5560490, полностью включенный в настоящий документ посредством ссылки, раскрывает пример герметичной упаковки для лекарственных средств.

Примеры и экспериментальные методы

Дополнительные варианты реализации раскрыты более подробно в следующих примерах, которые никоим образом не ограничивают объем формулы изобретения.

Порошковый рентгеноструктурный анализ (пРСА).

пРСА проводили на дифрактометре Bruker D8 advance или Philips PW 1710. В вариантах реализации с использованием дифрактометра Bruker D8 образцы сканировали при излучении $\text{Cu K}\alpha$; мощность трубки составляла 35 кВ/45 мА; детектор VANTEC1; размер шага по углу 2θ составлял $0,017^\circ$; время шага составляло 105 ± 5 секунд; диапазон сканирования по углу 2θ составлял 2° - 50° . Для анализа использовали образцы в исходном состоянии или в слегка измельченном. Использовали держатели образцов из монокристаллов кремния. Диаметр образцов составлял 12 мм, а глубина - 0,1 мм.

В вариантах реализации с использованием дифрактометра Philips PW 1710 образцы сканировали при излучении $\text{Cu K}\alpha$; размер шага по углу 2θ составлял $0,02^\circ$; время шага составляло 2,4 секунды; диапазон сканирования по углу 2θ составлял 2 - 50° . Использовали держатели образцов размером 0,1 мм. Образцы сканировали без какой-либо специальной обработки, за исключением приложения небольшого давления для получения плоской поверхности. Измерения проводились в атмосфере воздуха окружающей среды.

Термогравиметрический анализ (ТГА).

Термогравиметрические измерения проводили с использованием термовесов Perkin-Elmer TGS-2 (алюминиевые чаши для образцов, азотная атмосфера 50 мл/мин, скорость нагрева - 10 К/мин, в диапазоне от 25°C до 200°C или 350°C).

Термогравиметрический анализ на основе инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (TG-FTIR).

Термогравиметрический анализ на основе инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье проводили с помощью микротермовесов Netzsch TG 209, подключенных к спектрометру Bruker FTIR Spectrometer Vector 22 (кюветы для образцов с точечным отверстием, азотная атмосфера, скорость нагрева - 10 К/мин, в диапазоне от 25 до 250°C).

Дифференциальный сканирующий калориметрический анализ (ДСК).

В некоторых вариантах реализации ДСК проводили с помощью оборудования Perkin Elmer DSC7 при следующих экспериментальных условиях: масса образца - от 3,26 до 4,51 мг, золотая кювета закрытого типа для образца, диапазон температур - от -50°C до $100^\circ\text{C}/150^\circ\text{C}/225^\circ\text{C}$, скорость нагрева составляла 10 или 20 К/мин. Образцы взвешивали на воздухе.

В других вариантах реализации ДСК проводили с помощью оборудования Perkin Elmer DSC7 при следующих экспериментальных условиях: масса образца - 3,53 мг, золотая кювета закрытого типа для образца, диапазон температур - от -50°C до 150°C , скорость нагрева составляла 20 К/мин. Образец взвешивали на воздухе.

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР) на ядрах ^1H .

Образцы растворяли в CDCl_3 . Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker (Ultrasield TM, В ACS 60, 300 МГц).

Определение содержания воды с титрованием по Карлу-Фишеру.

Определение содержания воды с титрованием по Карлу-Фишеру проводили по стандартной методике.

Динамическая сорбция паров.

Образец массой 9,869 мг помещали на платиновую чашу и оставляли при температуре 25°C и относительной влажности (отн. вл.) 50% перед запуском программы задания влажности. Программы задания влажности: 1,0 час при 50% отн. вл., от 50% отн. вл. до 0% отн. вл.; 5% отн. вл. в час, 5 часов при 0% отн. вл., от 0% отн. вл. до 93% отн. вл.; 5% отн. вл. в час, 5 часов при отн. вл. 93%, от 93% отн. вл. до 50% отн. вл.; 5% отн. вл. в час, 1 час при 50% отн. вл.

Растворители.

Использовали растворители марки Fluka или Merck. Fluka №95305, деионизированная вода для соответствующих экспериментов.

Определение приблизительной растворимости.

В некоторых вариантах реализации для определения приблизительной растворимости при комнатной температуре к твердому веществу поэтапно добавляли растворитель. После каждого добавления образец хорошо перемешивали. Растворитель продолжали добавлять до полного растворения образца или до тех пор, пока количество растворителя не превышало 20 мл.

В других вариантах реализации аликвоты исследуемого растворителя добавляли к точно взвешенному количеству соединения формулы (I) небольшими порциями (обычно 100-1000 мкл) и обрабатывали ультразвуком до полного растворения, если это было возможно. Растворение определяли визуально. Фактическая растворимость может быть выше указанной ввиду медленных скоростей растворения или применения растворителя в избытке. Приблизительную растворимость определяли в мг/мл с округлением до ближайшего целого числа.

Эксперименты по кристаллизации.

Эксперименты по кристаллизации проводили при массе соединения от 40 до 256 мг. Растворы или взвеси перемешивали магнитной мешалкой. Образцы, полученные после фильтрации (пористость стеклянного фильтра Р4), высушивали на воздухе при температуре окружающей среды в течение короткого времени, чтобы предотвратить возможную десольватацию лабильных гидратов или сольватов.

Исходный материал А.

Исходный материал был предоставлен компанией Metabasis Therapeutics Inc. Материал был охарактеризован как аморфный, что подтверждено результатом пРСА (фиг. 1).

Приблизительная растворимость при температуре окружающей среды должна быть известна для проведения систематических экспериментов по кристаллизации.

Приблизительная растворимость аморфного исходного материала А при температуре 23°C приведена ниже в табл. 1.

Таблица 1
Приблизительная растворимость исходного материала А

Растворитель	Растворимость (мг/мл)
2,2,2-трифторэтанол	~195
ацетонитрил	> 480
хлороформ	> 388
дихлорметан	> 480
н-гептан	< 38
метилэтилкетон	> 480
метил нафтафторбутиловый эфир	< 39
метилциклогексан	< 40
ТГФ	> 384
этилацетат	~772
этанол	> 200
уксусная кислота	> 200
1-октанол	> 200
N-метил-2-пирролидон (NMP)	> 200
трет-бутилметилловый эфир (МТБЭ)	> 200
толуол	> 200
пиридин	> 200
нитробензол	> 200
этанол/н-гептан 75:25 об./об.	> 200
тетрагидрофуран (ТГФ)/н-гептан 75:25 об./об.	> 200
этилацетат/н-гептан 75:25 об./об.	> 200
ацетон/н-гептан 75:25 об./об.	> 200
этанол/вода 75:25 об./об.	> 200
ТГФ/вода 75:25 об./об.	190
ацетон/вода 75:25 об./об.	> 200
ацетонитрил/вода 75:25 об./об.	> 200

об./об. = объём к объёму.

Пример 1. Попытки кристаллизации из раствора.

В следующем примере все испарения и взвеси давали масла. Образование взвеси при повышенной температуре образцов, содержащих незначительное количество двулучепреломляющих и гасящих твердых веществ, в различных растворителях и антирастворителях не приводило к увеличению количества или размера кристаллов. Воздействие на масла и исходный материал паров антирастворителя при повы-

шенных температурах приводило к появлению незначительного количества двулучепреломляющих и гасящих твердых веществ в маслах и гелях. Эксперименты с циклическим изменением температуры не показали никаких признаков кристаллизации. Данные результаты демонстрируют сложность кристаллизации соединения формулы (I).

Подробности различных экспериментов по кристаллизации из растворов и полученные результаты приведены ниже в табл. 2.

Таблица 2
Попытки кристаллизации с использованием растворителей

№	Система растворителей	Способ	Полученные результаты
1	тетрафторэтилен/МТБЭ	медленное испарение → быстрое испарение	масло
2	хлороформ/гептан	медленное охлаждение	масло
3	этилацетат/циклогексан	медленное охлаждение	масло
4	диоксан/метилциклогексан	медленное охлаждение	масло
5	метилэтилкетон/метилциклогексан	медленное испарение → быстрое испарение	масло
6	дихлорметан/диизопропиловый эфир	медленное испарение →	масло
		быстрое испарение	
7	МТБЭ/перфторгексаны	взвесь	масло
8	метил нафтафторбутиловый эфир	диффузия из паровой фазы масла (14.01.1981) при 40°C → 70°C	масло, мелкие пластинки (+B/+E)
9	перфторгексаны	диффузия из паровой фазы масла (12.01.1981) при 40°C → 70°C	масло
10	гептан	диффузия из паровой фазы масла (11.02.1981) при 40°C → 70°C	масло, незначительное количество осадка в виде хлопьев (+B/+E)
11	циклогексан	диффузия из паровой фазы масла (10.04.1981) при 40°C → 70°C	масло, незначительное количество осадка (+B/+E)
12	гептан	взвесь при ~70°C	остатки масла
13	метилциклогексан	взвесь при ~70°C	остатки масла
14	метил нафтафторбутиловый эфир	взвесь при ~70°C	остатки геля
15	метил нафтафторбутиловый эфир	диффузия из паровой фазы при ~70°C	мелкие частицы (+B/+E), масло
16	циклогексан	диффузия из паровой фазы при ~70°C	частицы (+B/+E), масло/гель
17	анизол	температурное циклирование 10-60-10°C	масло, без твердых частиц
18	кумол	температурное циклирование 10-60-10°C	масло, без твердых частиц
19	о-ксилол	температурное циклирование 10-60-10°C	масло, без твердых частиц

20	метилбензоат	температурное циклирование 10-60-10°C	масло, без твердых частиц
21	ацетонитрил	взвесь при ~70°C	масло, без твердых частиц
22	диоксан	взвесь при ~70°C	масло, без твердых частиц
23	метил нафтафторбутиловый эфир	взвесь в масле (10.01.1981)	масло, без твердых частиц
24	метил нафтафторбутиловый эфир	взвесь в масле (10.02.1981)	масло, без твердых частиц
25	метил нафтафторбутиловый эфир	взвесь в масле (24.01.1981)	масло, без твердых частиц
26	метил нафтафторбутиловый эфир	взвесь в масле (24.02.1984) при ~60°C	масло, без твердых частиц
27	метил нафтафторбутиловый эфир	взвесь в масле (24.03.1984) при ~60°C	масло, без твердых частиц
28	метил нафтафторбутиловый эфир	взвесь в масле (26.01.1984) при ~60°C	масло, без твердых частиц
29	этанол/вода	осаждение в антирастворителе	липкие гелеобразные твердые вещества

Пример 2. Попытки кристаллизации без применения растворителей.

Результатом экспериментов при повышенной температуре и относительной влажности стало получение масел, содержащих незначительное количество твердых веществ, проявляющих двойное лучепреломление и гашение. Обработка ультразвуком не дала никаких преимуществ перед более распространенными методами. Данные результаты дополнительно подтверждают сложность кристаллизации соединения формулы (I). Гетерозатравка с применением аналога сложного диизопропилового эфира также оказалась неэффективной.

Подробности различных экспериментов по кристаллизации без применения растворителей и полученные результаты приведены ниже в табл. 3.

Таблица 3
Попытки кристаллизации без применения растворителей

№	Способ	Морфология
30	Обработка ультразвуком (ацетонитрил)	масло, без кристаллизации
31	Обработка ультразвуком (дихлорметан)	масло, без кристаллизации
32	Обработка ультразвуком (этанол)	масло, без кристаллизации
33	Обработка ультразвуком (этиловый эфир)	масло, без кристаллизации
34	Обработка ультразвуком (гептан)	масло, без кристаллизации
35	Обработка ультразвуком (изопропиловый спирт)	масло, без кристаллизации
36	Обработка ультразвуком (метанол)	масло, без кристаллизации
37	Обработка ультразвуком (метилэтилкетон)	масло, без кристаллизации
38	Обработка ультразвуком (метил нафтафторбутиловый эфир)	масло, без кристаллизации
39	Обработка ультразвуком (МТБЭ)	масло, без кристаллизации
40	Обработка ультразвуком (ТГФ)	масло, без кристаллизации
41	Обработка ультразвуком (толуол)	масло, без кристаллизации

42	При температуре ~100°C	прозрачное масло, два мелких кристаллических фрагмента неправильной формы (+В/+Е)
43	При относительной влажности ~58% и температуре 40°C	гелеобразные твердые частицы (-В/-Е)
44	При относительной влажности ~75% и температуре 40°C	масло, без твердых частиц
45	При относительной влажности ~75% и температуре 60°C	прозрачное масло, без твердых частиц
46	При температуре ~80°C	масло

Пример 3. Эксперименты по кристаллизации.

Самопроизвольная кристаллизация соединения формулы (I) наблюдалась при растворении аморфной формы в смеси ТГФ и гептана (соотношение 75:25 об./об.) при комнатной температуре. Дополнительно добавляли гептан до получения мутного раствора. Данный раствор перемешивали магнитной мешалкой при комнатной температуре в течение 16 часов до получения белой пасты. Результаты ПРСА подтвердили кристаллическую форму вещества, фиг. 5 (результат испытания 9, приведенный ниже). Данное кристаллическое вещество использовали для затравки растворов или взвесей аморфной формы в ряде других систем растворителей. В большинстве случаев кристаллическое вещество получали за короткое время при комнатной температуре. Сольваты всегда получали с использованием этих условий кристаллизации. Сольват этанола (испытание 8) и сольват ТГФ (испытание 14) исследовали методом ЯМР раствора (не показано).

Результатом первой попытки десольватации сольвата ТГФ при 80°C в гептане (испытание 15) стало образование вязкой липкой массы. После охлаждения до комнатной температуры взвесь затравливали сольватом этанола и перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре. После фильтрации и высушивании на воздухе при комнатной температуре образец содержал лишь незначительное количество остатков растворителя, и ПРСА подтвердил образование новой кристаллической формы (т.е. кристаллической формы С), фиг. 9. Спектр ЯМР раствора (не показан) оказался идентичным спектру исходного материала. Данная несольватированная кристаллическая форма С была использована в качестве затравки в дальнейших экспериментах по кристаллизации.

Результатом различных экспериментов по кристаллизации стали большие количества кристаллических или сольватных форм соединения формулы (I). Например, сольват ТГФ (результат испытания 20) и несольватированная кристаллическая форма С (результаты испытаний 21 и 23) были получены при массе 200 мг.

Подробности различных экспериментов по кристаллизации и полученные результаты приведены ниже в табл. 4.

Таблица 4
Эксперименты по кристаллизации

Испы- тание	Исходный материал	Растворитель	Концентра- ция (мг/мл)	Условия	Полученные результаты
1	аморфное вещество	этилацетат	103/0,3	23°C	кристаллы
				добавление 0,4 мл н-гептана, 23°C, перемешивание (магнитная	
				мешалка) при 23°C	
				добавление прибл. 5 мг аморфного вещества, комнатная температура	
				перемешивание в течение 135 мин при 70°C	
				охлаждение до комнатной температуры; добавление вещества, полученного в результате испытания 9	
2	аморфное вещество	этанол	62/0,2	23°C	эмульсия
				добавление 0,1 мл воды, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	
				добавление прибл. 5 мг аморфного вещества,	

				комнатная температура	
3	аморфное вещество	уксусная кислота	65/0,2	23°C	эмульсия
				добавление 0,1 мл воды, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	
				добавление приibl. 5 мг аморфного вещества, комнатная температура	
4	аморфное вещество	1-октанол	63/0,3	23°C	эмульсия
				добавление 1,1 мл н-гептана, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	
				добавление приibl. 5 мг аморфного вещества, комнатная температура	
5		NMP	68/0,1	23°C	эмульсия

	аморфное вещество			добавление 0,1 мл воды, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	
				добавление прибл. 5 мг аморфного вещества, комнатная температура	
				23°C	
6	аморфное вещество	MTБЭ	54/0,2	добавление 0,2 мл н-гептана, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	сольват MTБЭ
				добавление вещества, полученного в результате испытания 9; комнатная температура	
				23°C	
7	аморфное вещество	толуол	60/0,2	добавление 0,1 мл н-гептана, 23°C, перемешивание	сольват толуола

				(магнитная мешалка) при 23°C	
				добавление вещества, полученного в результате испытания 9; комнатная температура	
8	аморфное вещество	этанол/н-гептан 75:25 об./об.	66/0,1	23°C	сольват этанола
				добавление 0,09 мл н-гептана, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	
				добавление вещества, полученного в результате испытания 9; комнатная температура	
9	аморфное вещество	ТГФ/н-гептан 75:25 об./об.	63/0,1	23°C	сольват ТГФ
				добавление 0,06 мл н-гептана, 23°C, перемешивание	

				(магнитная мешалка) при 23°C	
				перемешивание при комнатной температуре в течение 16 часов	
				23°C	
10	аморфное вещество	этилацетат/н-гептан 75:25 об./об.	70/0,1	добавление 0,06 мл н-гептана, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	сольват этилацетата
				добавление вещества, полученного в результате испытания 9; комнатная температура	
				23°C	
11	аморфное вещество	ацетон/н-гептан 75:25 об./об.	68/0,1	добавление 0,14 мл н-гептана, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	сольват ацетона

				добавление вещества, полученного в результате испытания 9; комнатная температура	
12	аморфное вещество	ацетон/вода 75:25 об./об.	60/0,2	23°C	сольват ацетона
				добавление 0,02 мл воды, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	
				добавление вещества, полученного в результате испытания 9; комнатная температура	
13	аморфное вещество	ацетонитрил/ вода 75:25 об./об.	67/0,1	23°C	эмульсия
				добавление 0,02 мл воды, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	
				добавление вещества,	

				полученного в результате испытания 9; комнатная температура	
14	аморфное вещество	ТГФ/н-гептан 75:25 об./об.	126/0,2	23°C	сольват ТГФ
				добавление 0,1 мл н-гептана, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	
				добавление вещества, полученного в результате испытания 9; комнатная температура	
				добавление 2,0 мл н-гептана, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) при 23°C	
				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 5 мин. при	

				комнатной температуре	
15	Испытание 19	н-гептан	40/2,0	23°C	кристаллическая форма С + небольшое количество сольвата ТГФ
				перемешивание при 80°C (магнитная мешалка)	
				охлаждение до комнатной температуры, добавление вещества, полученного в результате испытания 8; комнатная температура	
				перемешивание при комнатной температуре (магнитная мешалка) в течение 20 часов, 23°C	
				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 5 мин. при комнатной температуре	

16	аморфное вещество	н-гептан	59/2,0	23°C	аморфное вещество + небольшое количество сольвата ТГФ
				добавление вещества, полученного в результате испытания 14; комнатная температура	
				перемешивание при комнатной температуре (магнитная мешалка) в течение 18 часов, 23°C	
				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 5 мин. при комнатной температуре	
17	аморфное вещество	вода	51/2,0	23°C	аморфное вещество
				добавление вещества, полученного в результате испытания 14; комнатная температура	

				<p>перемешивание при комнатной температуре (магнитная мешалка) в течение 18 часов, 23°C</p> <p>фильтрация, высушивание на воздухе в течение 5 мин. при комнатной температуре</p>	
18	аморфное вещество	н-гептан	54/2,0	<p>23°C</p> <p>добавление вещества, полученного в результате испытания 8; комнатная температура</p> <p>перемешивание при комнатной температуре (магнитная мешалка) в течение 18 часов, 23°C</p> <p>фильтрация, высушивание на</p>	аморфное вещество

				воздухе в течение 5 мин. при комнатной температуре	
19	аморфное вещество	вода	53/2,0	23°C	аморфное вещество
				добавление вещества, полученного в результате испытания 8; комнатная температура	
				перемешивание при комнатной температуре (магнитная мешалка) в течение 18 часов, 23°C	
				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 5 мин. при комнатной температуре	
20	аморфное вещество	ТГФ	253/0,3	23°C	ТГФ сольват (238 мг)
				добавление 30 мл н-гептана, 23°C, перемешивание (магнитная	

				<p>мешалка) в течение 30 мин. при 23°C</p> <p>обработка ультразвуком при комнатной температуре в течение 3 мин.</p> <p>перемешивание в течение 30 мин. при 55°C</p> <p>горячая фильтрация, высушивание на воздухе в течение 5 мин. при комнатной температуре</p>	
21	аморфное вещество	этанол без примеси	252/0,3	<p>23°C</p> <p>добавление 30 мл н-гептана, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) в течение 55 мин. при 23°C</p> <p>обработка ультразвуком при комнатной</p>	кристаллическая форма С (198 мг)

				температуре в течение 3 мин.	
				перемешивание в течение 38 мин. при 23°C	
				перемешивание в течение 47 мин. при 55°C	
				перемешивание в течение 70 мин. при 23°C	
				добавление прибл. 5 мг кристаллической формы С (испытание 23), перемешивание при 23°C в течение 10 мин.	
				обработка ультразвуком при комнатной температуре в течение 3 мин.	
				перемешивание в течение 50 мин. при 55°C	
				горячая фильтрация, высушивание на	

				воздухе в течение 5 мин. при комнатной температуре	
				23°C	
				добавление 30 мл н-гептана, 23°C, перемешивание (магнитная мешалка) в течение 45 мин. при 23°C	кристаллическая форма С + небольшое количество сольвата МТБЭ (191 мг)
				обработка ультразвуком при комнатной температуре в течение 3 мин.	
				перемешивание в течение 45 мин. при 23°C	
				перемешивание в течение 47 мин. при 55°C	
				перемешивание в течение 78 мин. при 23°C	
				добавление прибл. 5 мг кристаллической формы С	
22	аморфное вещество	МТБЭ	256/0,3		

				(результат испытания 23), перемешивание при 23°C	
				перемешивание в течение 4 мин. при 23°C	
				перемешивание в течение 8 мин. при 55°C	
				обработка ультразвуком при комнатной температуре в течение 3 мин.	
				перемешивание в течение 80 мин. при 55°C	
				обработка ультразвуком при комнатной температуре в течение 3 мин.	
				перемешивание в течение 22 мин. при 55°C	
				обработка ультразвуком при комнатной	

				температуре в течение 3 мин.	
				перемешивание в течение 10 мин. при 55°C	
				горячая фильтрация, высушивание на воздухе в течение 5 мин. при комнатной температуре	
23	аморфное вещество	н-гептан + 0,5% ТГФ	199/10	23°C	кристаллическая форма С (144 мг)
				перемешивание (магнитная мешалка) в течение 25 мин. при 55°C	
				добавление приibl. 5 мг кристаллической формы С (результат испытания 15), перемешивание при 55°C в течение 25 мин	
				обработка ультразвуком при комнатной	
				температуре в течение 3 мин.	
				перемешивание в течение 24 мин. при 55°C	
				горячая фильтрация, высушивание на воздухе в течение 5 мин. при комнатной температуре	

об./об. = объём к объёму.

Пример 4. Характеристика кристаллических образцов.

Кристаллические твердые формы были исследованы с помощью ПРСА, ТГА, ДСК, а отобранные образцы - с помощью ЯМР раствора.

Результаты ПРСА несольватированной кристаллической формы С (фиг. 11, 12, 21-27 и 30) демонстрируют хорошую кристалличность, сравнительно небольшое содержание остатков растворителей (<0,1%), температуру плавления 122°C (герметично закрытые кюветы для образцов; пиковая температура ДСК), фиг. 19а и 19б. ЯМР раствора выявил спектр исходного материала (не показан).

Исследование сольватов с помощью ДСК, фиг. 13-18, позволило определить их стабильность, оцененную по температуре пиков, измеренной в герметично закрытых кюветах для образцов. Температура пиков сольватов широко варьируется. Самая высокая температура наблюдалась для сольвата ТГФ (125°C), фиг. 18, что подтверждает его высокую стабильность. Для сольвата этанола (66°C), фиг. 15, и сольвата этилацетата (68°C), фиг. 16, температура пиков намного ниже и значительно ниже температуры кипения соответствующих растворителей. Сольват этанола (результат испытания 8) и сольват ТГФ (результат испытания 14) были исследованы методом ЯМР раствора (не показан) и продемонстрировали спектры, идентичные спектру исходного материала и растворителя соответствующего сольвата.

Данные, отображающие потерю массы при проведении термогравиметрического (ТГ) анализа и пиковые температуры при ДСК для примера 4, приведены ниже в табл. 5.

Таблица 5
Исследование твердой формы

Соединение или испытание	Твердая форма	Потеря массы при ТГ при температуре от 25°C до 200°C (%)	Пиковая температура (°C)
A	аморфное вещество	нет данных	нет данных
6	сольват МТБЭ	14,1	108
7	сольват толуола	13,9	78
8	сольват этанола	7,8	66
10	сольват этилацетата	10,8	68
11	сольват ацетона	9,0	96
14	сольват ТГФ	12,1	125
15	кристаллическая форма С + небольшое количество сольвата ТГФ	0,7	117
20	сольват ТГФ	11,9	125
21	кристаллическая форма С	<0,1	122
23	кристаллическая форма С	1,3	нет данных

Пример 5. Дополнительные эксперименты по кристаллизации с применением затравок.

Эксперименты по уравниванию фаз в смесях растворителей при различных температурах и эксперименты по кристаллизации с применением затравок проводили для поиска других несольватированных кристаллических форм соединения формулы (I). Ряд типичных способов кристаллизации (например, перекристаллизация из расплава или кристаллизация охлаждением растворов) неприемлемы, так как в этих условиях зародышеобразование соединения затруднено. В свою очередь десольватация сольватов имеет тенденцию к образованию аморфной формы.

Затравка концентрированных растворов аморфной формы в этаноле и ТГФ с применением несольватированной кристаллической формы С при комнатной температуре дает на выходе сольват этанола (результат испытания 26) и сольват ТГФ (результат испытания 29), соответственно. Исследование различных сольватов с помощью ДСК позволило определить их стабильность, оцененную по температуре пиков, измеренной в герметично закрытых кюветах для образцов.

Кристаллическую форму С получали непосредственно в условиях испытания 30: аморфную форму растворяли в этилацетате и нагревали до 75°C. Гептан добавляли медленно до тех пор, пока соотношение этилацетат/гептан не стало составлять 1:7 об./об. В систему вносили кристаллическую форму С в качестве затравки и перемешивали в течение дополнительного времени при температуре 77°C. Твердое вещество выделяли путем горячей фильтрации суспензии. Результат ПРСА показал несольватированную кри-

сталлическую форму С, фиг. 21.

Для кристаллизации несольватированной кристаллической формы С желательна смесь растворитель/антирастворитель, которая не дает на выходе соответствующий сольват или масло, но все же позволяет определить приемлемую растворимость. В смесях этилацетат/гептан при соотношении ниже 1:7 об./об. при температуре 76°C получали масло даже при введении кристаллической формы С в качестве затравки (результат испытания 34).

Несольватированная кристаллическая форма С показывает высокую физическую и химическую стабильность в смеси этилацетат/гептан 1:7 об./об. Эксперименты по фазовому уравниванию в течение трех суток при комнатной температуре и при температуре 78°C не показали трансформации кристаллической формы С, полученной в испытании 37. Спектр ЯМР раствора оказался идентичным спектру исходного материала (не показан).

Перемешивание взвеси аморфной формы с затравками в виде кристаллической формы С в смеси этилацетат/гептан 1:7 об./об. при комнатной температуре в течение 18 часов также давало кристаллическую форму С (испытание 42). Однако при температуре 2°C образовывался сольват этилацетата (испытание 43). Необходимо проверить области стабильности сольвата этилацетата в смесях растворитель/антирастворитель при различных температурах. Кристаллическая форма С представляется физически более стабильной в более широком диапазоне соотношений растворитель/антирастворитель при использовании смеси этилацетат/гептан, нежели при использовании смеси этанол/гептан (испытания 33 и 34).

Для нескольких образцов пик при угле 2θ 18° на дифрактограмме ПРСА был более широким, как следует из испытаний 44 и 45, фиг. 23. Поэтому перенасыщенный раствор был затравлен (испытание 47) образцом, который показал относительно широкий пик при угле 2θ 18°, фиг. 27. Твердое вещество, полученное в этом эксперименте по стабильности, показало, что данный более широкий пик не указывает на физически более стабильную форму.

Подробности дополнительных экспериментов по кристаллизации с применением затравок и результаты для твердого состояния образцов из примера 5 приведены ниже в табл. 6.

Таблица 6

Дополнительные эксперименты по кристаллизации с применением затравок

Испытание	Исходный материал	Растворитель	Концентрация (мг/мл)	Условия	Полученные результаты
24	аморфное вещество	ТГФ	119/0,15	встряхивание при 23°C	сольват ТГФ
				добавление прил. 5 мг сольвата ТГФ (результат испытания 20), встряхивание при 23°C	

25	аморфное вещество	этанол	125/0,15	встряхивание при 23°C	сольват этанола
				добавление прибл. 5 мг сольвата ТГФ (результат испытания 20), встряхивание при 23°C	
26	аморфное вещество	этанол	125/0,15	23°C	сольват этанола
				добавление прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 21), встряхивание при 23°C	
27	аморфное вещество	этанол + н- гептан 75:25 об./об.	67/0,19	23°C	сольват этанола
				добавление прибл. 5 мг сольвата ТГФ (результат испытания 20), встряхивание при 23°C	
				хранение при 23°C в течение 17 суток	

28	аморфное вещество	этанол + н- гептан 75:25 об./об.	66/0,19	23°C	сольват этанола
				добавление прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 21), встряхивание при 23°C	
				хранение при 23°C в течение 17 суток	
29	аморфное вещество	ТГФ	124/0,15	23°C	сольват ТГФ
				добавление прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 21), встряхивание при 23°C	
				хранение при 23°C в течение 17 суток	
30	аморфное вещество	этилацетат	251/2,0	23°C	кристаллическа я форма С
			251/5,5	перемешивание при 75°C	
				добавление 3,5 мл н-гептана	

		этилацетат + н-гептан 1:1.75 об./об.		добавление прибл. 12 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 21)	
		этилацетат + н-гептан	251/16	добавление 10,5 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 21)	
				перемешивание при 77°C в течение 20 мин.	
				удаление твёрдого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание при 77°C в течение 5 мин.	
				горячая фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин.	

				при комнатной температуре	
31	аморфное вещество	этилацетат	251/2,0	23°C	кристаллическая форма С
				перемешивание при 75°C	
		этилацетат + н-гептан 1:7 об./об.	251/16	добавление н-гептана и прибл. 5 мг кристаллической формы С (результат испытания 30)	
				удаление твердого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание при 76°C в течение 5 мин.	
				удаление твердого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание при 76°C в течение 75 мин.	

				удаление твёрдого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание при 76°C в течение 35 мин.	
				горячая фльтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
32	аморфное вещество	этанол	248/2,0	23°C перемешивание при 76°C	кристаллическа я форма С
		этанол + н- гептан 1:7 об./об.	248/16	добавление 14 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 30)	
		этанол + н- гептан 1:10 об./об.	248/22	добавление 6 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо	

				й формы С (результат испытания 30)	
				охлаждение до комнатной температуры в течение одной ночи	
				добавление прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 30), перемешивание при комнатной температуре в течение 50 мин.	
				удаление твердого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание при 23°C в течение 3 суток	
				фильтрация, высушивание на воздухе в	

				течение 3 мин. при комнатной температуре	
33	аморфное вещество	этанол	250/0,5	23°C	кристаллическа я форма С
				перемешивание при 76°C	
		этанол + н- гептан 1:10 об./об.	250/5,5	добавление 5,0 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 31)	
		этанол + н- гептан 1:20 об./об.	250/10,5	добавление 5,0 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 31)	
		этанол + н- гептан 1:30 об./об.	250/15,5	добавление 5,0 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 31)	
				охлаждение до комнатной	

				температуры в течение одной ночи	
				добавление прибл. 5 мг кристаллической формы С (результат испытания 31), перемешивание при комнатной температуре в течение 43 мин.	
				удаление твёрдого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание при 23°C в течение 3 суток	
				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
34		этилацетат	251/2,0	23°C	

				перемешивание при 76°C	
	аморфное вещество	этилацетат + н-гептан 1:1 об./об.	251/4,0	добавление 2,0 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 31)	кристаллическа я форма С
		этилацетат + н-гептан 1:2 об./об.	251/6,0	добавление 2,0 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 31)	
		этилацетат + н-гептан 1:3 об./об.	251/8,0	добавление 2,0 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 31)	
		этилацетат + н-гептан 1:4 об./об.	251/10	добавление 2,0 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С	

				(результат испытания 31)	
		этилацетат + н-гептан 1:5 об./об.	251/12	добавление 2,0 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 31)	
		этилацетат + н-гептан 1:6 об./об.	251/14	добавление 2,0 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 31)	
		этилацетат + н-гептан 1:7 об./об.	251/16	добавление 2,0 мл н-гептана и прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 31)	
				перемешивание при 78°C в течение 20 мин.	
				удаление твёрдого вещества со	

				стеклянной стенки	
				перемешивание при 78°C в течение 20 мин.	
				горячая фльтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
				23°C	
35	аморфное вещество	этилацетат	253/2,0	добавление раствора к 14 мл н-гептана + прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 34), перемешивание при 78°C в течение 20 мин.	кристаллическа я форма С
				удаление твёрдого вещества со стеклянной стенки	

				перемешивание при 78°C в течение 25 мин.	
				горячая фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
36	аморфное вещество	этилацетат	250/1,0	23°C	кристаллическа я форма С
				добавление раствора к 15 мл этилацетата + н- гептан в соотношении 1:14 об./об. + 57 мг исходного материала В + прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 34), перемешивание при 78°C в течение 15 мин.	
				удаление твердого	

				вещества со стеклянной стенки	
				охлаждение до комнатной температуры, перемешивание при комнатной температуре в течение 3 суток	
				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
37	Испытани е 34	этилацетат + н-гептан 1:7 об./об.	110/7,0	23°C	кристаллическа я форма С
				перемешивание при 78°C в течение 3,5 часов	
				удаление твёрдого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание при 78°C в	

				течение 5,5 часов	
				удаление твердого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание при 78°C в течение 3 суток	
				удаление твердого вещества со стеклянной стенки	
				горячая фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
38	аморфное вещество	этилацетат	127/0,15	23°C	сольват этилацетата
				добавление прибл. 5 мг кристаллической формы С (результат испытания 30),	

				встряхивание при 23°C	
				хранение при 23°C, 17 часов	
				23°C	
				добавление прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 30), встряхивание при 23°C	
				добавление 3,0 мл н-гептана	
				50°C, 2 мин.	
39	аморфное вещество	этилацетат	124/0,15	23°C, добавление прибл. 5 мг сольвата МТБЭ (результат испытания 6), перемешивание при 23°C в течение 10 мин.	кристаллическа я форма С
				удаление твёрдого вещества со	

				стеклянной стенки	
				50°C, 2 мин	
				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
40	аморфное вещество	этанол	125/0,15	23°C	сольват этанола
				добавление прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 30), встряхивание при 23°C	
				50°C, 2 мин.	
				добавление 3,0 мл н-гептана	
				23°C, добавление прибл. 5 мг сольвата МТБЭ (результат испытания 6), перемешивание	

				при 23°C в течение 10 мин.	
				удаление твердого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание в течение 11 часов, 23°C	
				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
41	аморфное вещество	бутилацетат	127/0,15	23°C	кристаллическая форма С
				добавление прибл. 5 мг кристаллической формы С (результат испытания 30), встряхивание при 23°C	
				добавление 3,0 мл н-гептана 50°C, 2 мин.	

				удаление твёрдого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание в течение 15 мин., 23°C	
				50°C, 2 мин.	
				перемешивание в течение 23 часов, 23°C	
				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
				23°C	
42	аморфное вещество	этилацетат + н-гептан 1:7 об./об.	252/16	добавление прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 31)	кристаллическа я форма С
				перемешивание в течение 18 часов, 23°C	

				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
43	аморфное вещество	этилацетат + н-гептан 1:7 об./об.	252/16	23°C	сольват этилацетата
				добавление прибл. 5 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 31)	
				перемешивание в течение 18 часов, 2°C	
				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
44	аморфное вещество	этилацетат	112/0,15	23°C	кристаллическа я форма С
				добавление 3,0 мл н-гептана	
				добавление прибл. 5 мг сольвата толуола	

				(результат испытания 7)	
				перемешивание в течение 6 суток, 23°C	
				удаление твёрдого вещества со стеклянной стенки, фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
45	аморфное вещество	этилацетат	117/0,15	23°C	кристаллическа я форма С
				добавление 3,0 мл н-гептана	
				добавление прибл. 5 мг сольвата этанола (результат испытания 40)	
				перемешивание в течение 6 суток, 23°C	
				удаление твёрдого	

				вещества со стеклянной стенки, фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
46	аморфное вещество	этанол	120/0,15	23°C	сольват этанола
				добавление 3,0 мл н-гептана	
				добавление прибл. 5 мг сольвата толуола (результат испытания 7)	
				перемешивание в течение 55 мин., 23°C	
				удаление твёрдого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание в течение 6 суток, 23°C	

				удаление твёрдого вещества со стеклянной стенки, фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	
47	Испытани е 14	этилацетат	129/1,0	23°C	кристаллическа я форма С
				добавление 7,0 мл н-гептана	
				добавление прибл. 15 мг кристаллическо й формы С (результат испытания 45)	
				перемешивание в течение 7 мин., 23°C	
				удаление твёрдого вещества со стеклянной стенки	
				перемешивание в течение 3 суток, 23°C	
				фильтрация, высушивание на воздухе в течение 3 мин. при комнатной температуре	

об./об. = объём к объёму.

Пример 6. Стабильность сольвата ТГФ.

Десольватация сольватов имеет тенденцию к образованию аморфной формы. При хранении сольвата ТГФ в течение восьми недель в условиях относительной влажности 96% и комнатной температуры (испытание 48) образовывалась смесь сольвата и аморфной формы, что подтверждено ПРСА, фиг. 20а и 20б.

Результаты испытания стабильности сольвата ТГФ из примера 6 приведены ниже в табл. 7.

Таблица 7
Стабильность сольвата ТГФ

Испытание	Исходный материал	Растворитель	Концентрация (мг/мл)	Условия	Полученные результаты
48	14	-	прибл. 13 мг	хранение в камере влажности с отн. вл. 96% при 23°C	Смесь сольват ТГФ + аморфная форма
				хранение в камере влажности с	
				отн. вл. 96% при 23°C в течение восьми недель	

Пример 7. Образование гидрата.

Кристаллическая форма С не показывает никаких признаков образования гидратов. Динамическая сорбция паров при температуре 25°C показала очень низкую адсорбцию/десорбцию водяного пара при увеличении относительной влажности с 50% до 93% или уменьшении относительной влажности с 50% до 0% (прибл. $\pm 0,1\%$). После хранения в течение трех суток в условиях относительной влажности 96% и комнатной температуры (испытание 49), фиг. 29а, и при температуре 40°C (испытание 50) рРСА не показал трансформации кристаллической формы. Водопоглощение, измеренное методом Карла-Фишера, оказалось сравнительно небольшим ($< 0,2\%$). Кроме того, эксперимент по фазовому уравниванию в воде в течение трех суток при комнатной температуре не показал трансформации кристаллической формы (испытание 51), фиг. 29б. Широкий фон на дифрактограмме рРСА, фиг. 26, обусловлен водой, оставшейся в образце после бережного высушивания при комнатной температуре после фильтрации суспензии. Результат, полученный методом Карла-Фишера, показывает содержание воды 45%.

Результаты испытания по образованию гидрата из примера 7 приведены ниже в табл. 8.

Таблица 8
Испытания гидратной формы

Испытание	Исходный материал	Растворитель	Концентрация (мг/мл)	Условия	Полученные результаты
49	33	-	прибл. 50 мг	хранение в камере влажности с отн. вл. 96% при 23°C	форма С

				хранение в камере влажности с отн. вл. 96% при 23°C в течение трех дней	
50	33	-	прибл. 50 мг	хранение в камере влажности с отн. вл. 96% при 40°C хранение в камере влажности с отн. вл. 96% при 40°C в течение трех дней	форма С
51	33	вода	71/2,0	23°C перемешивание в течение трех суток, 23°C, фильтрация и высушивание на воздухе	форма С

Пример 8. Исследования соединения формулы (I) методом порошкового рентгеноструктурного анализа (ПРСА).

Кристаллическая форма С соединения формулы (I) была исследована методом ПРСА. Выявленные пики показаны на фиг. 30 и в табл. 9. Ярко выраженные пики приведены в табл. 10. Следует обратить внимание на то, что ни один из пиков, как известно, не является репрезентативным или характерным для этого вещества, поскольку состояние предпочтительной ориентации в этом образце неизвестно.

Диапазон собираемых данных может зависеть от дифрактометра. В большинстве случаев выбирались пики в диапазоне углов 2θ примерно до 30° . Для округления каждого пика до $0,01^\circ$ использовались алгоритмы округления на основе инструмента, применяемого для сбора данных, и/или собственного разрешения пиков. Расположение пиков по оси x (угол 2θ , град.) как на фигурах, так и в таблицах было определено с использованием проприетарного программного обеспечения и округлено до одной или двух цифр после запятой на основе вышеуказанных критериев. Вариативности положений пиков представлены с точностью до $\pm 0,2^\circ$. Для расчета значения d была использована длина волны $\text{Cu-K}\alpha_1$, которая составляла $1,5405929 \text{ \AA}$.

Таблица 9
Выявленные пики

Угол 2θ , (град.)	d , (Å)	Интенсивность, (%)
$7,15 \pm 0,20$	$12,347 \pm 0,345$	22
$9,06 \pm 0,20$	$9,753 \pm 0,215$	85
$10,99 \pm 0,20$	$8,042 \pm 0,146$	8
$12,35 \pm 0,20$	$7,164 \pm 0,116$	60
$13,62 \pm 0,20$	$6,498 \pm 0,095$	31
$13,82 \pm 0,20$	$6,401 \pm 0,092$	88
$14,34 \pm 0,20$	$6,172 \pm 0,086$	19
$15,99 \pm 0,20$	$5,537 \pm 0,069$	62
$16,63 \pm 0,20$	$5,326 \pm 0,064$	43
$17,14 \pm 0,20$	$5,168 \pm 0,060$	80
$18,19 \pm 0,20$	$4,872 \pm 0,053$	28
$18,62 \pm 0,20$	$4,760 \pm 0,051$	75
$19,06 \pm 0,20$	$4,652 \pm 0,048$	65
$19,82 \pm 0,20$	$4,475 \pm 0,045$	10
$19,98 \pm 0,20$	$4,440 \pm 0,044$	9
$20,09 \pm 0,20$	$4,416 \pm 0,044$	11
$21,56 \pm 0,20$	$4,119 \pm 0,038$	89
$21,65 \pm 0,20$	$4,102 \pm 0,037$	100
$22,09 \pm 0,20$	$4,021 \pm 0,036$	22
$23,67 \pm 0,20$	$3,756 \pm 0,031$	53
$24,04 \pm 0,20$	$3,699 \pm 0,030$	20
$24,68 \pm 0,20$	$3,605 \pm 0,029$	9
$24,85 \pm 0,20$	$3,580 \pm 0,028$	27
$25,54 \pm 0,20$	$3,484 \pm 0,027$	9
$26,12 \pm 0,20$	$3,409 \pm 0,026$	26
$26,65 \pm 0,20$	$3,343 \pm 0,025$	7
$26,80 \pm 0,20$	$3,324 \pm 0,024$	7
$26,89 \pm 0,20$	$3,313 \pm 0,024$	9
$27,49 \pm 0,20$	$3,242 \pm 0,023$	16
$27,62 \pm 0,20$	$3,227 \pm 0,023$	11
$27,87 \pm 0,20$	$3,199 \pm 0,022$	9
$28,72 \pm 0,20$	$3,106 \pm 0,021$	10
$29,08 \pm 0,20$	$3,068 \pm 0,021$	4

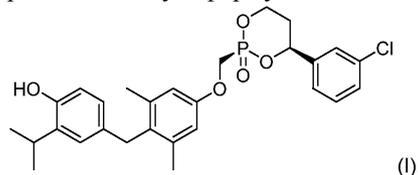
В табл. 10 представлены данные ПРСА, обозначенные как "ярко выраженные пики". Ярко выраженные пики представляют собой подмножество всего множества выявленных пиков. Ярко выраженные пики выбирают из выявленных пиков путем идентификации предпочтительно неперекрывающихся полных пиков с высокой интенсивностью.

Таблица 10
Ярко выраженные пики

Угол 2 θ , (град.)	d , (Å)	Интенсивность, (%)
9,06 \pm 0,20	9,753 \pm 0,215	85
12,35 \pm 0,20	7,164 \pm 0,116	60
13,82 \pm 0,20	6,401 \pm 0,092	88
15,99 \pm 0,20	5,537 \pm 0,069	62
16,63 \pm 0,20	5,326 \pm 0,064	43
17,14 \pm 0,20	5,168 \pm 0,060	80
18,62 \pm 0,20	4,760 \pm 0,051	75
19,06 \pm 0,20	4,652 \pm 0,048	65
21,56 \pm 0,20	4,119 \pm 0,038	89
21,65 \pm 0,20	4,102 \pm 0,037	100
23,67 \pm 0,20	3,756 \pm 0,031	53

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая кристаллическую форму соединения формулы (I):



в которой кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму С, где кристаллическая форма демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, причем указанные характеристические пики имеют место при значениях углов 2 θ , выбранных из группы, состоящей из приблизительно 9,1°, 12,4°, 13,8°, 16,0°, 16,6°, 17,1°, 18,6°, 19,1°, 21,6°, 21,7° и 23,7°.

2. Композиция по п.1, в которой кристаллическая форма демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, причем указанные характеристические пики имеют место при значениях углов 2 θ , выбранных из группы, состоящей из 9,1°, 12,4°, 13,8°, 16,0°, 16,6°, 17,1°, 18,6°, 19,1°, 21,6°, 21,7° и 23,7°, \pm 0,5° 2 θ .

3. Композиция по п.1, в которой кристаллическая форма демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, причем указанные характеристические пики имеют место при значениях углов 2 θ , выбранных из группы, состоящей из 9,1°, 12,4°, 13,8°, 16,0°, 16,6°, 17,1°, 18,6°, 19,1°, 21,6°, 21,7° и 23,7°.

4. Композиция по п.2, в которой кристаллическая форма имеет температуру плавления примерно 122°C.

5. Композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что композиция содержит более 50% по массе кристаллической формы.

6. Композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что композиция содержит более 80% по массе кристаллической формы.

7. Композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что композиция содержит более 95% по массе кристаллической формы.

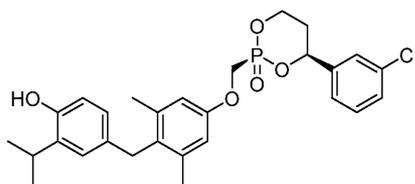
8. Композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что композиция в основном состоит из кристаллической формы.

9. Способ получения кристаллической формы соединения формулы (I), включающий:

растворение аморфной формы соединения формулы (I) в первом растворителе с образованием первого раствора, где первый растворитель выбран из группы, содержащей этилацетат, этанол, трет-бутилметилловый эфир (МТБЭ), гептан, тетрагидрофуран (ТГФ), бутилацетат и их смеси;

добавление второго растворителя к первому раствору с образованием второй смеси, где второй растворитель выбран из группы, содержащей этилацетат, этанол, трет-бутилметилловый эфир, гептан, тетрагидрофуран, бутилацетат и их смеси; и

выделение кристаллической формы соединения формулы (I) из второй смеси, где соединение формулы (I) представляет собой



(I); и

где кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму С, где кристаллическая форма демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, причем указанные характеристические пики имеют место при значениях углов 2θ , выбранных из группы, состоящей из приблизительно $9,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $16,6^\circ$, $17,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$, $21,6^\circ$, $21,7^\circ$ и $23,7^\circ$.

10. Способ по п.9, в котором кристаллическая форма демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, причем указанные характеристические пики имеют место при значениях углов 2θ , выбранных из группы, состоящей из $9,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $16,6^\circ$, $17,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$, $21,6^\circ$, $21,7^\circ$ и $23,7^\circ$, $\pm 0,5^\circ 2\theta$.

11. Способ по п.9, в котором кристаллическая форма демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, причем указанные характеристические пики имеют место при значениях углов 2θ , выбранных из группы, состоящей из $9,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $16,6^\circ$, $17,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$, $21,6^\circ$, $21,7^\circ$ и $23,7^\circ$.

12. Способ по п.9, в котором первый растворитель выбран из группы, включающей этилацетат, этанол, трет-бутилметилловый эфир, гептан, ТГФ и их смеси.

13. Способ по п.12, в котором первый растворитель содержит ТГФ.

14. Способ по п.13, в котором первый растворитель дополнительно содержит гептан.

15. Способ по п.14, в котором первый растворитель содержит ТГФ и гептан в соотношении 75:25 об./об.

16. Способ по п.9, в котором второй растворитель выбран из группы, включающей этилацетат, этанол, трет-бутилметилловый эфир, гептан, ТГФ и их смеси.

17. Способ по п.16, в котором второй растворитель представляет собой гептан.

18. Способ по п.9, в котором способ дополнительно включает взбалтывание второй смеси.

19. Способ по п.9, в котором выделение кристаллической формы включает фильтрацию второй смеси.

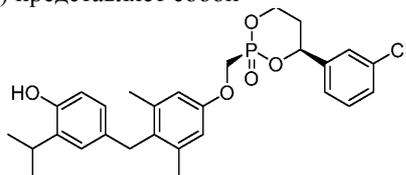
20. Способ получения кристаллической формы соединения формулы (I), включающий:

растворение соединения формулы (I) в первом растворителе с образованием первого раствора, где первый растворитель выбран из группы, содержащей этилацетат, этанол, трет-бутилметилловый эфир, гептан, тетрагидрофуран, бутилацетат и их смеси;

добавление затравочной кристаллической формы соединения формулы (I) или его сольвата к первому раствору с образованием затравочной смеси; и

выделение полученной кристаллической формы соединения формулы (I) или его сольвата из затравочной смеси,

где соединение формулы (I) представляет собой



(I); и

где кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму С, где кристаллическая форма демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, причем указанные характеристические пики имеют место при значениях углов 2θ , выбранных из группы, состоящей из приблизительно $9,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $16,6^\circ$, $17,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$, $21,6^\circ$, $21,7^\circ$ и $23,7^\circ$.

21. Способ по п.20, в котором полученная кристаллическая форма демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, причем указанные характеристические пики имеют место при значениях углов 2θ , выбранных из группы, состоящей из $9,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $16,6^\circ$, $17,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$, $21,6^\circ$, $21,7^\circ$ и $23,7^\circ$, $\pm 0,5^\circ 2\theta$.

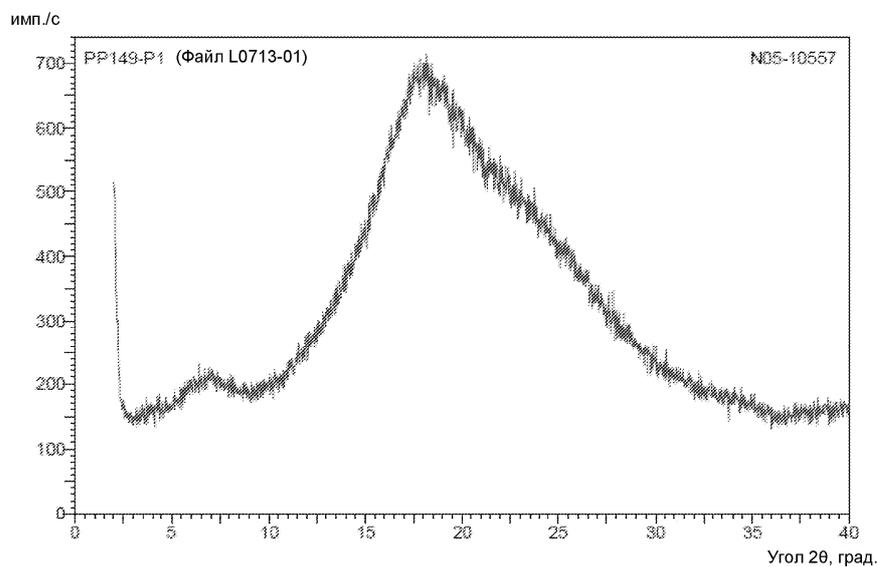
22. Способ по п.20, в котором полученная кристаллическая форма демонстрирует порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, причем указанные характеристические пики имеют место при значениях углов 2θ , выбранных из группы, состоящей из $9,1^\circ$, $12,4^\circ$, $13,8^\circ$, $16,0^\circ$, $16,6^\circ$, $17,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$, $21,6^\circ$, $21,7^\circ$ и $23,7^\circ$.

23. Способ по п.20, в котором затравочная кристаллическая форма выбрана из группы, включающей кристаллическую форму сольвата МТБЭ, кристаллическую форму сольвата толуола, кристаллическую

форму сольвата этанола, кристаллическую форму сольвата ТГФ, кристаллическую форму сольвата этил-ацетата, кристаллическую форму сольвата ацетона, кристаллическую форму С и их смеси.

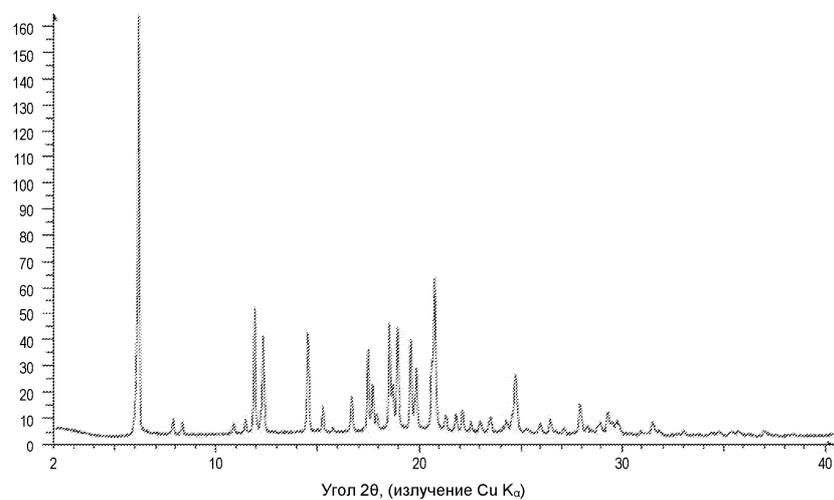
24. Способ по п.23, где затравочная кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму С.

25. Способ по п.23, в котором затравочная кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму сольвата ТГФ.



Порошковая рентгеновская дифрактограмма аморфной формы соединения формулы (I), полученной из исходного материала А.

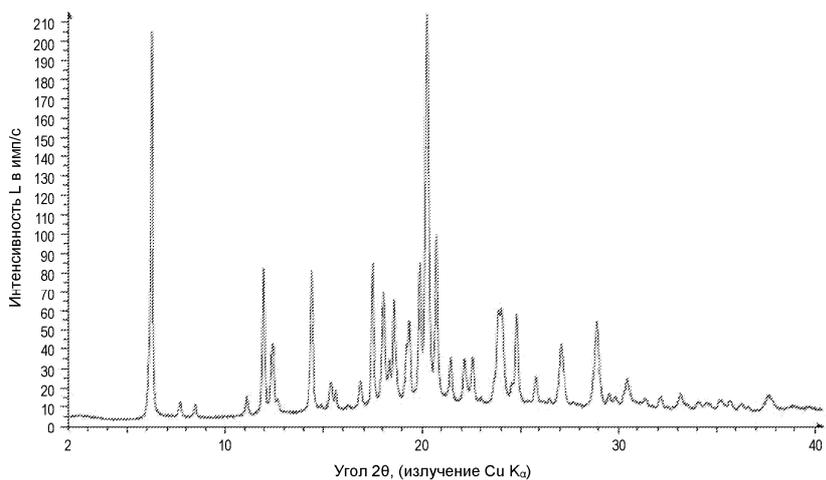
Фиг. 1



Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы сольвата МТБЭ соединения формулы (I), полученной в испытании 6.

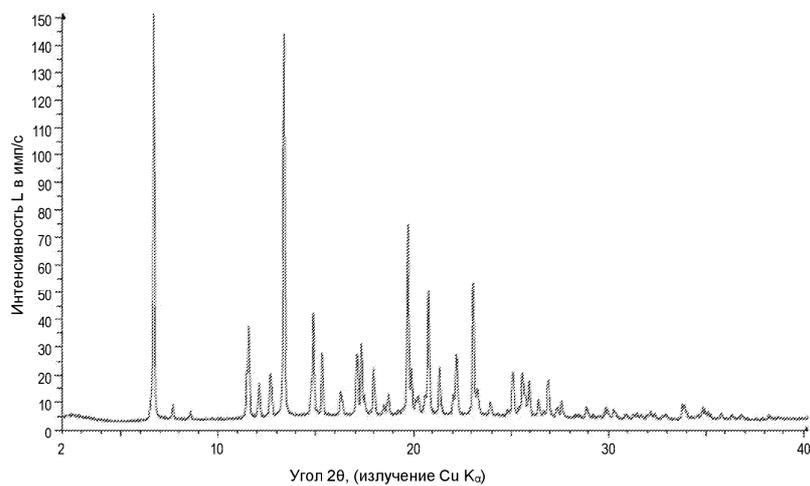
Фиг. 2

045751



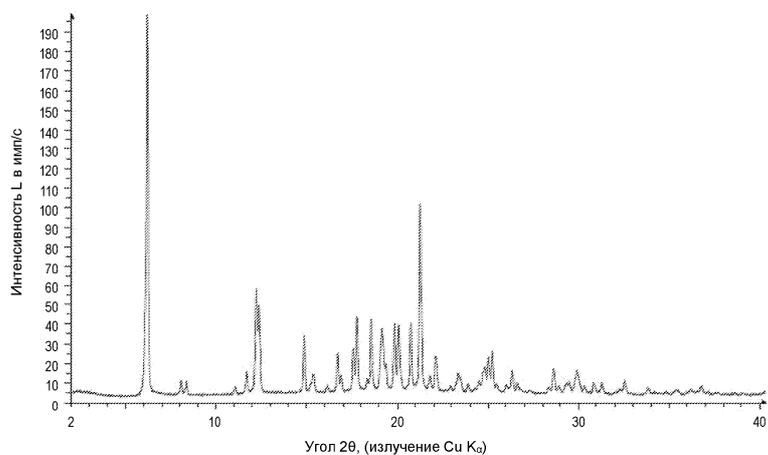
Порошковая рентгеновая дифрактограмма кристаллической формы сольвата толуола соединения формулы (I), полученной в испытании 7.

Фиг. 3



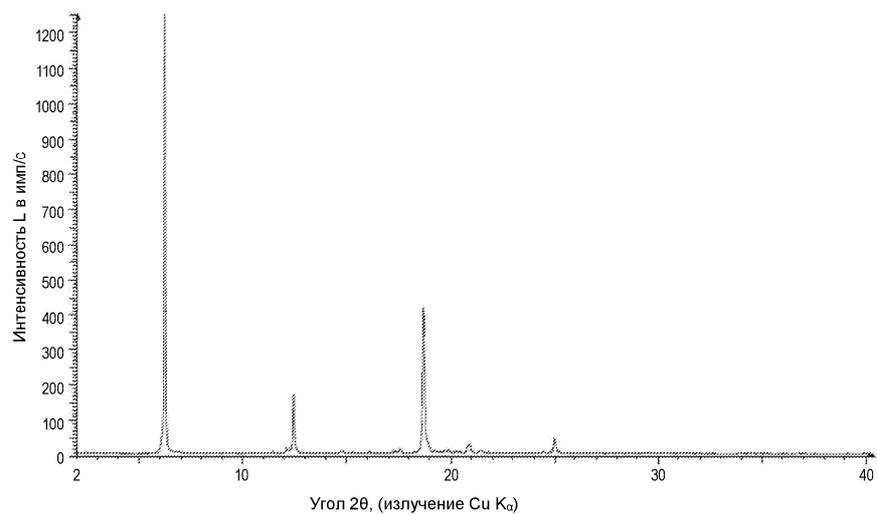
Порошковая рентгеновая дифрактограмма кристаллической формы сольвата этанола соединения формулы (I), полученной в испытании 8.

Фиг. 4



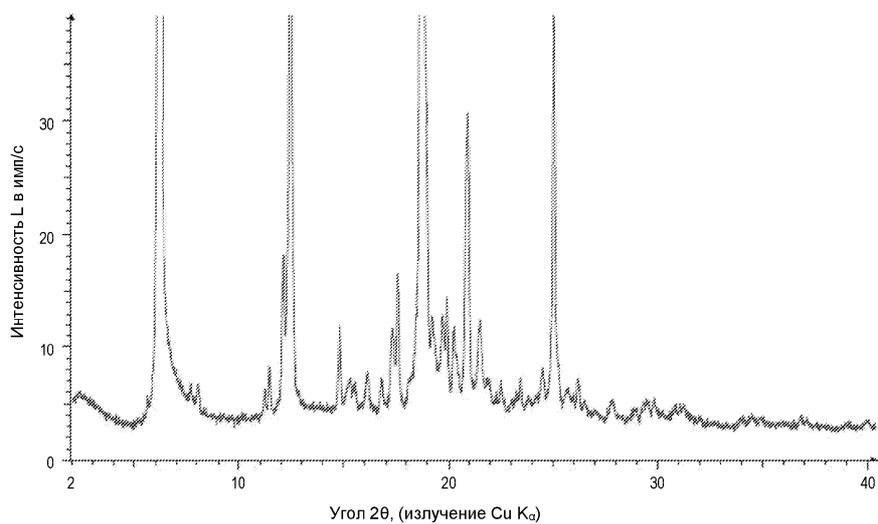
Порошковая рентгеновая дифрактограмма кристаллической формы сольвата ТГФ соединения формулы (I), полученной в испытании 9.

Фиг. 5



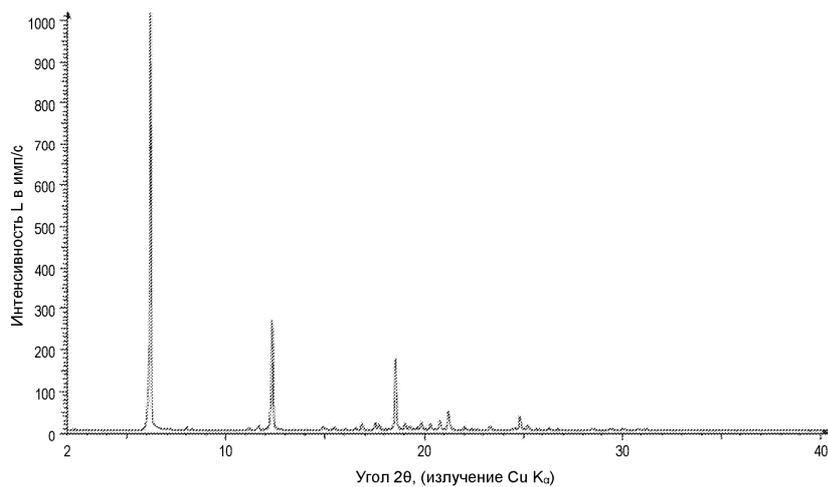
Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы сольвата этилацетата соединения формулы (I), полученной в испытании 10.

Фиг. 6а



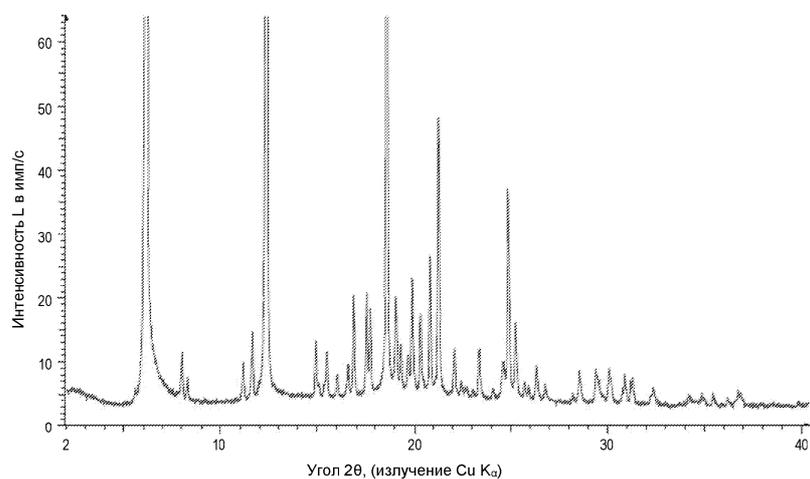
Увеличенная в масштабе порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы сольвата этилацетата соединения формулы (I), полученной в испытании 10.

Фиг. 6б



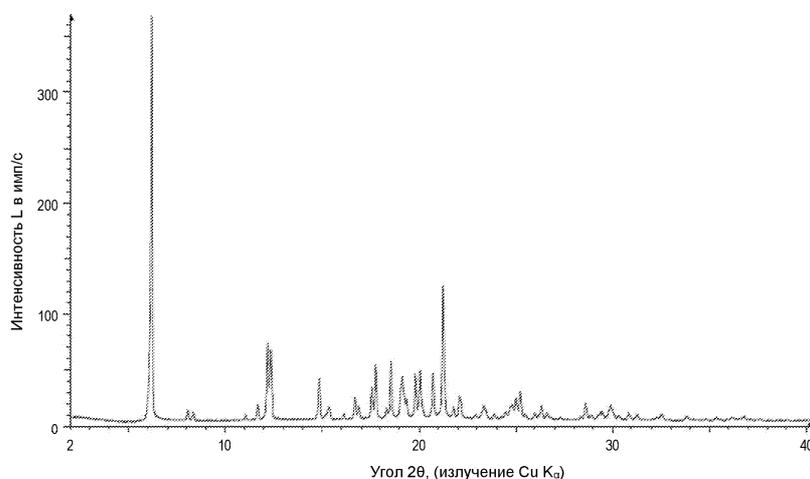
Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы сольвата ацетона соединения формулы (I), полученной в испытании 11.

Фиг. 7а



Увеличенная в масштабе порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы сольвата ацетона соединения формулы (I), полученной в испытании 11.

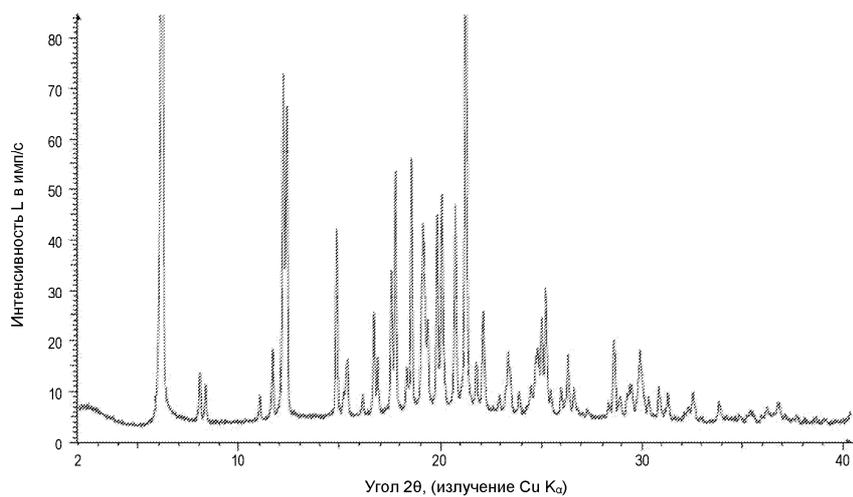
Фиг. 7б



Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы сольвата ТГФ соединения формулы (I), полученной в испытании 14.

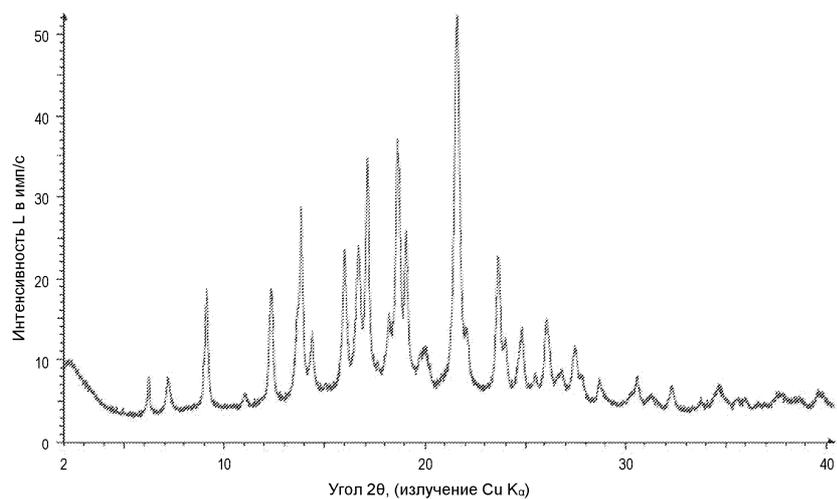
Фиг. 8а

045751



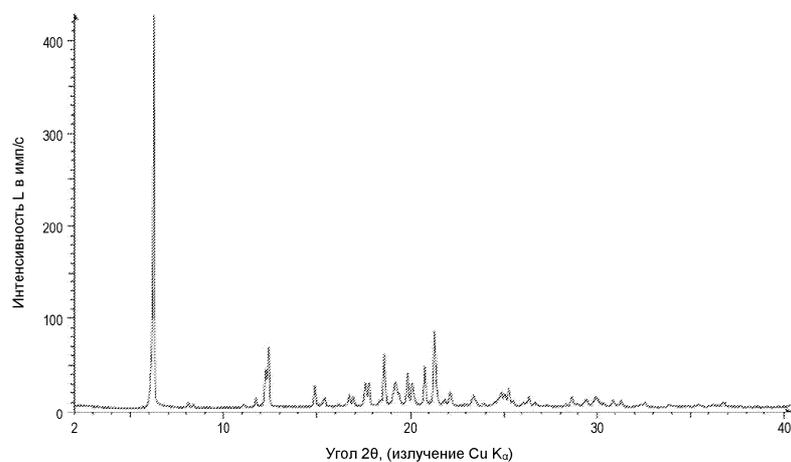
Увеличенная в масштабе порошковая рентгеновая дифрактограмма кристаллической формы сольвата ТГФ соединения формулы (I), полученной в испытании 14.

Фиг. 8b



Порошковая рентгеновая дифрактограмма кристаллической формы соединения формулы (I), полученной в испытании 15.

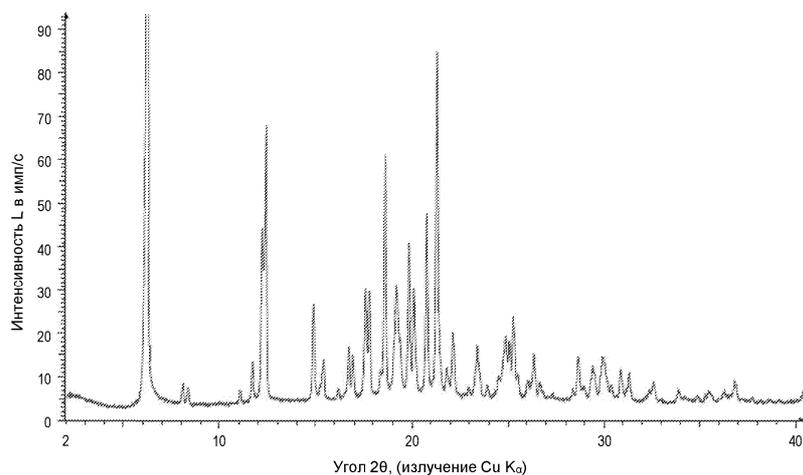
Фиг. 9



Порошковая рентгеновая дифрактограмма кристаллической формы сольвата ТГФ соединения формулы (I), полученной в испытании 20.

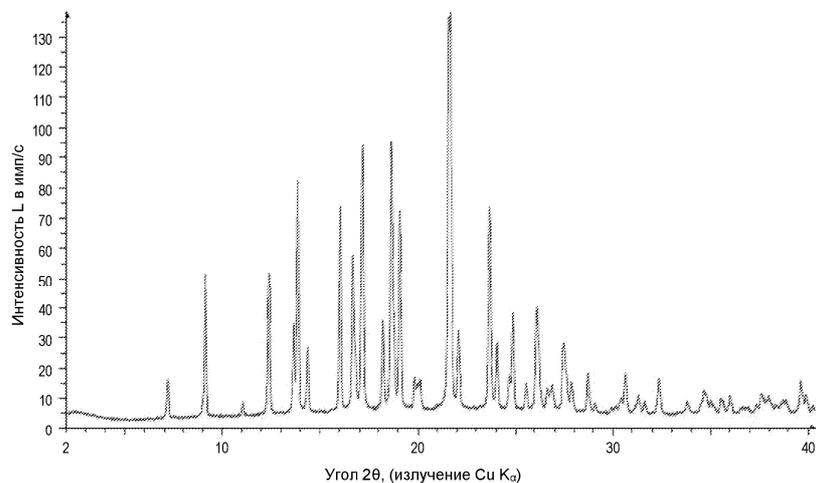
Фиг. 10a

045751



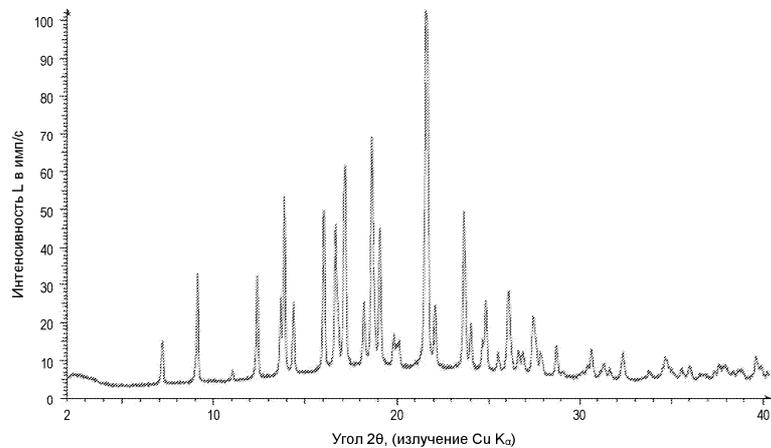
Увеличенная в масштабе порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы сольвата ТГФ соединения формулы (I), полученной в испытании 20.

Фиг. 10b



Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 21.

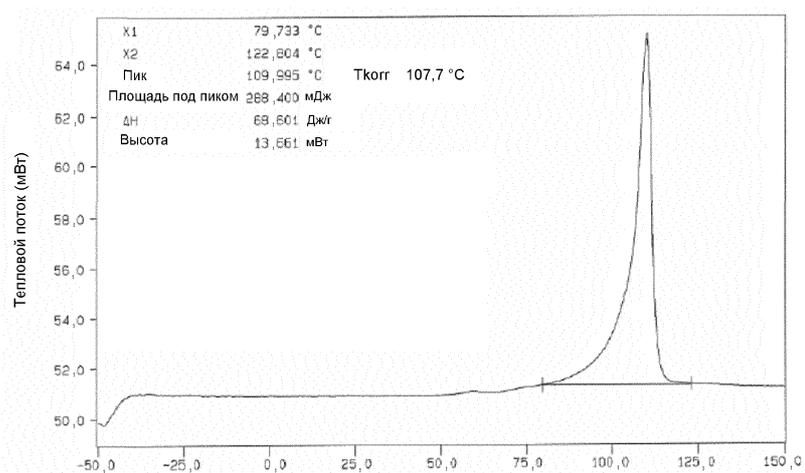
Фиг. 11



Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 23.

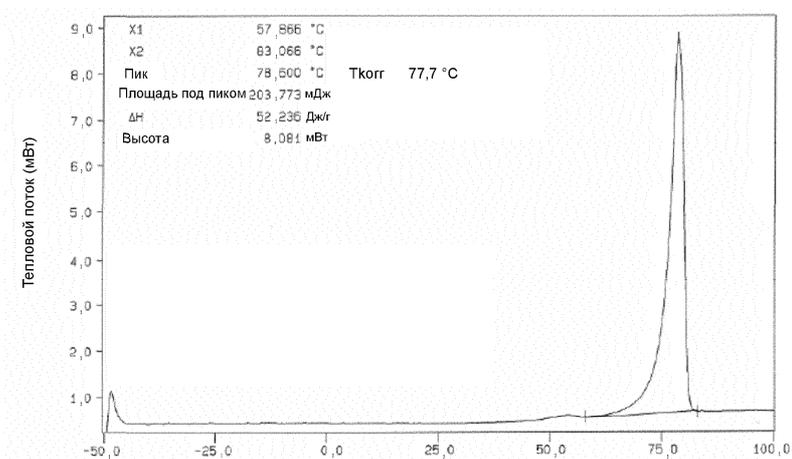
Фиг. 12

045751



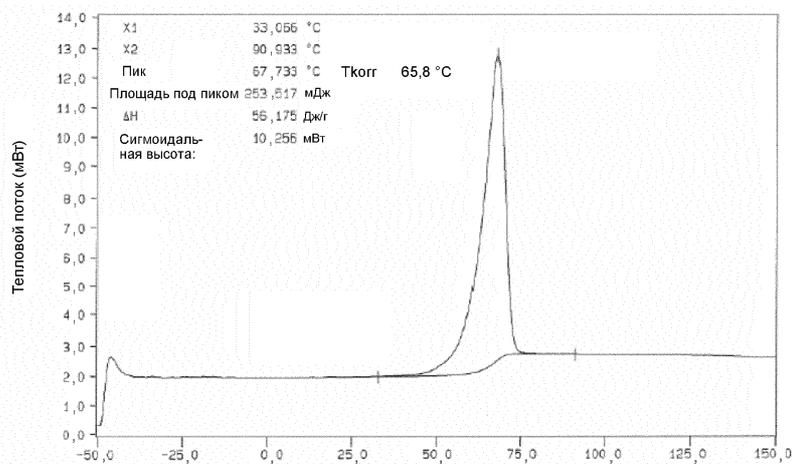
Результаты цифровой сканирующей калориметрии для кристаллической формы сольвата МТБЭ соединения формулы (I), полученной в испытании 6.

Фиг. 13



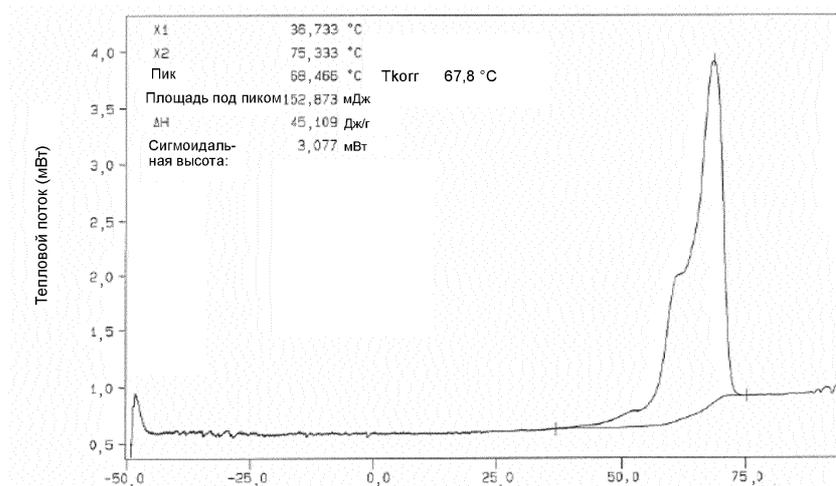
Результаты цифровой сканирующей калориметрии для кристаллической формы сольвата толуола соединения формулы (I), полученной в испытании 7.

Фиг. 14



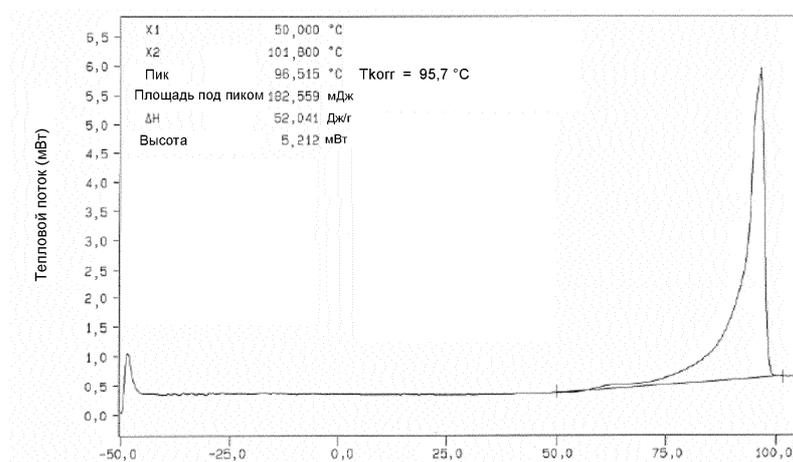
Результаты цифровой сканирующей калориметрии для кристаллической формы сольвата этанола соединения формулы (I), полученной в испытании 8.

Фиг. 15



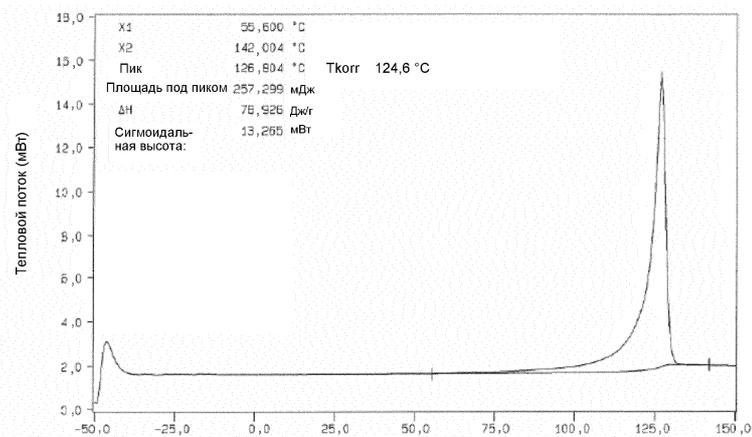
Результаты цифровой сканирующей калориметрии для кристаллической формы сольвата этилацетата соединения формулы (I), полученной в испытании 10.

Фиг. 16



Результаты цифровой сканирующей калориметрии для кристаллической формы сольвата ацетона соединения формулы (I), полученной в испытании 11.

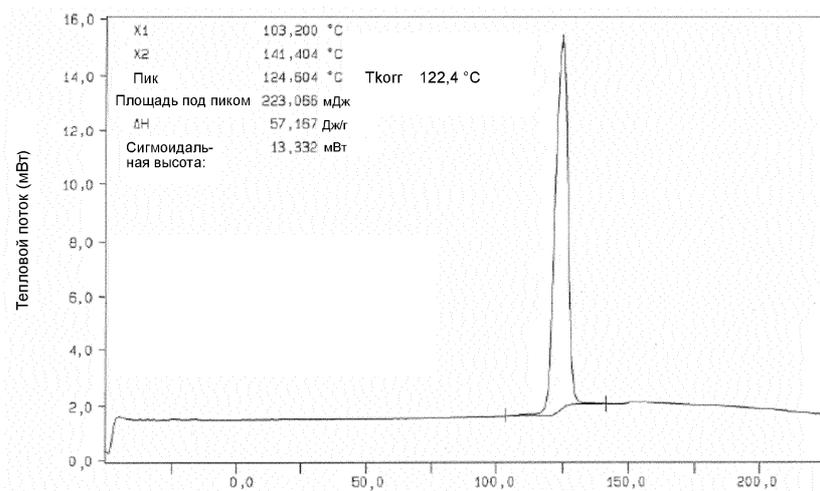
Фиг. 17



Результаты цифровой сканирующей калориметрии для кристаллической формы сольвата ТГФ соединения формулы (I), полученной в испытании 20.

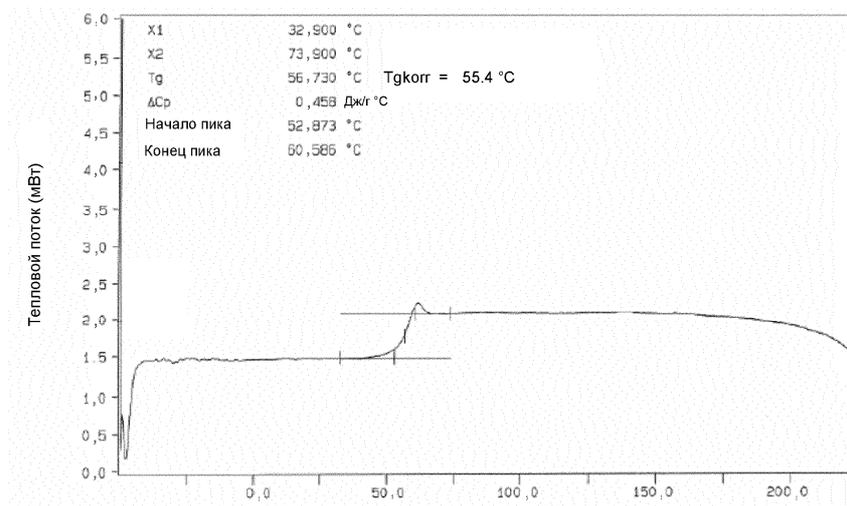
Фиг. 18

045751



Результаты цифровой сканирующей калориметрии при первичном нагревании для кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 21.

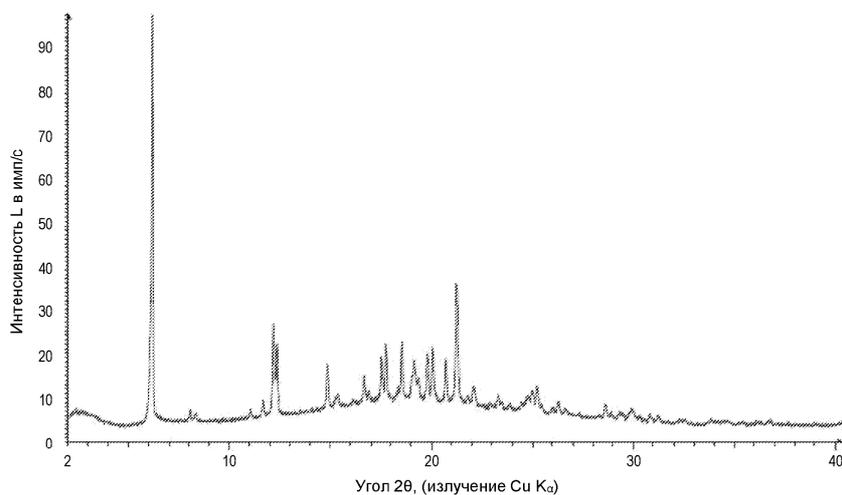
Фиг. 19а



Результаты цифровой сканирующей калориметрии при вторичном нагревании для новой аморфной формы соединения формулы (I) предыдущей кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 21.

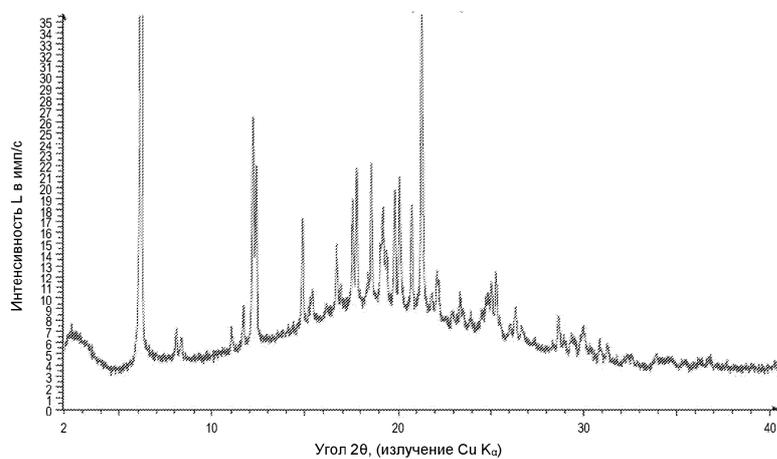
Фиг. 19б

045751



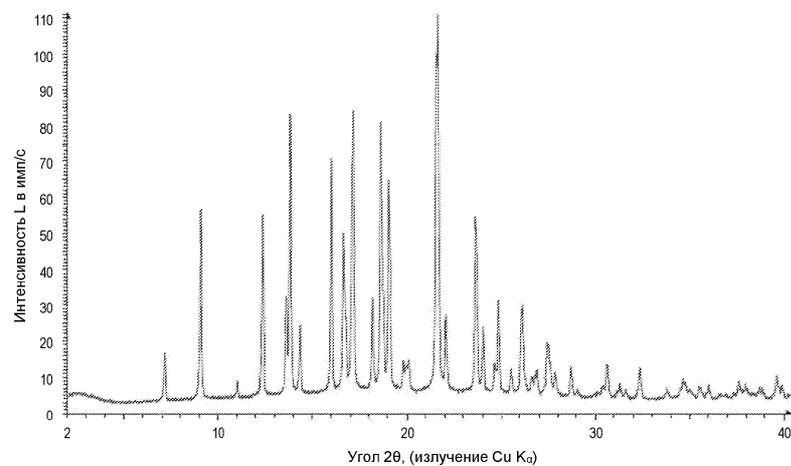
Порошковая рентгеновская дифрактограмма смешанной формы соединения формулы (I), полученной в испытании 48.

Фиг. 20а



Увеличенная в масштабе порошковая рентгеновская дифрактограмма смешанной формы соединения формулы (I), полученной в испытании 48.

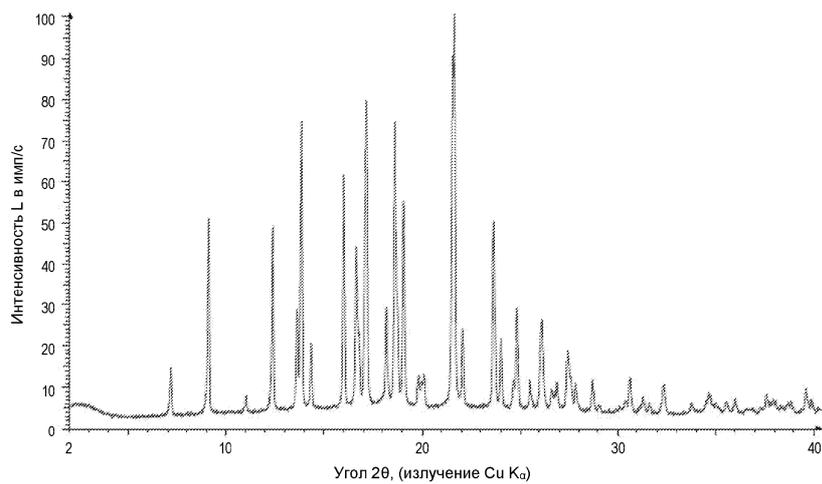
Фиг. 20б



Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 30.

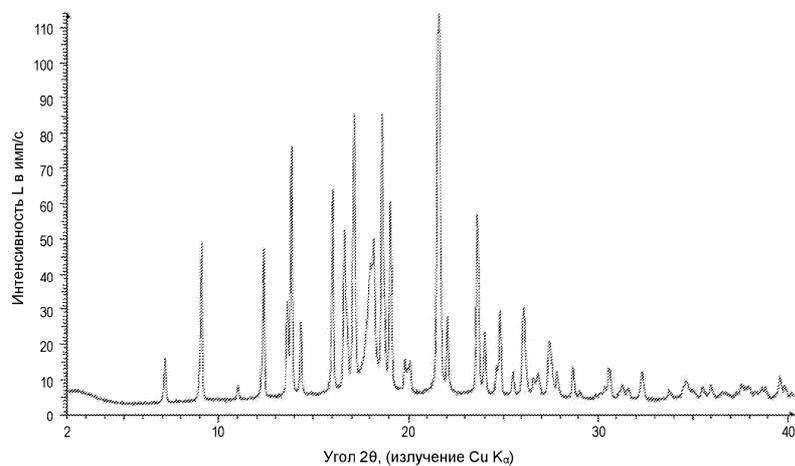
Фиг. 21

045751



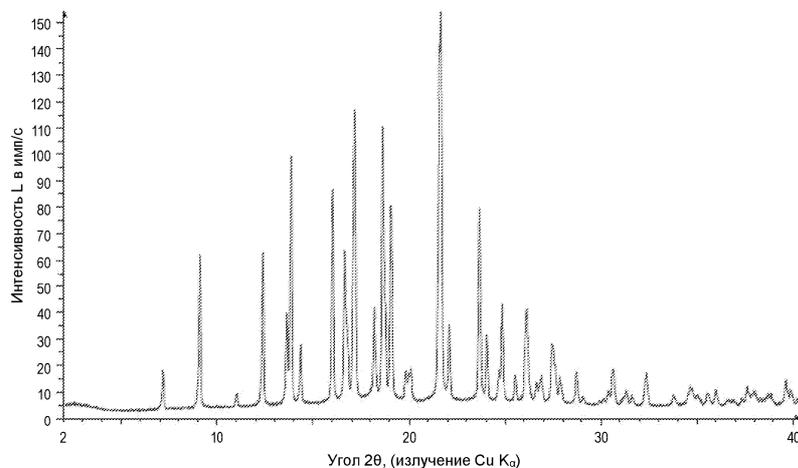
Порошковая рентгеновая дифрактограмма кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 33.

Фиг. 22



Порошковая рентгеновая дифрактограмма кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 45.

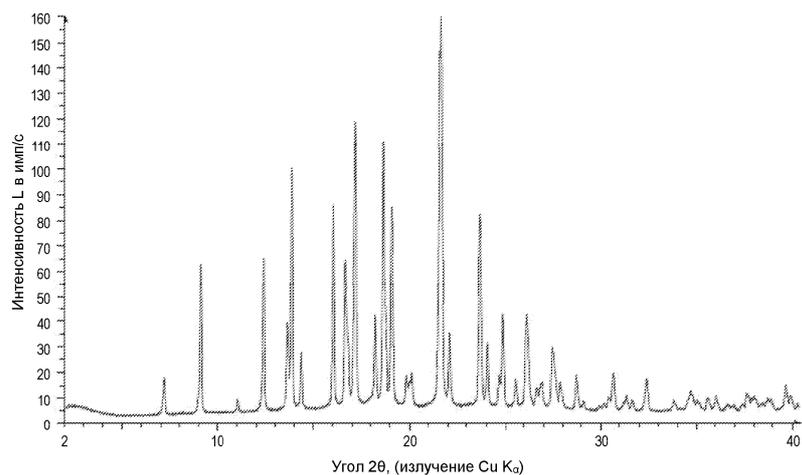
Фиг. 23



Порошковая рентгеновая дифрактограмма кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 49.

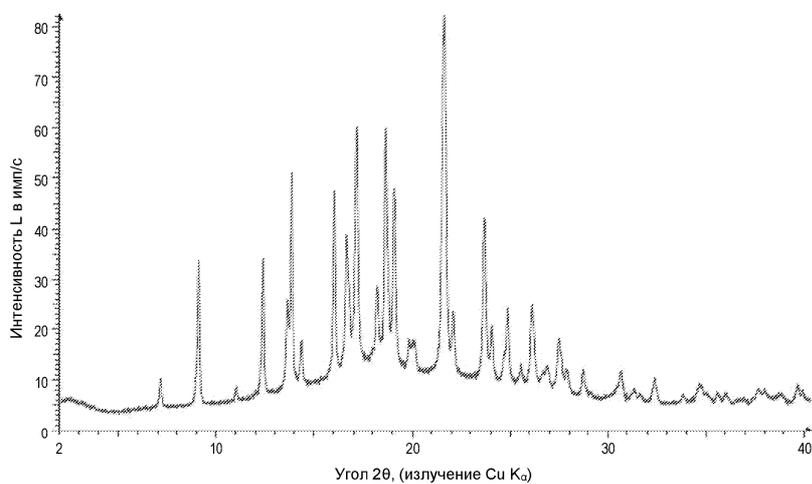
Фиг. 24

045751



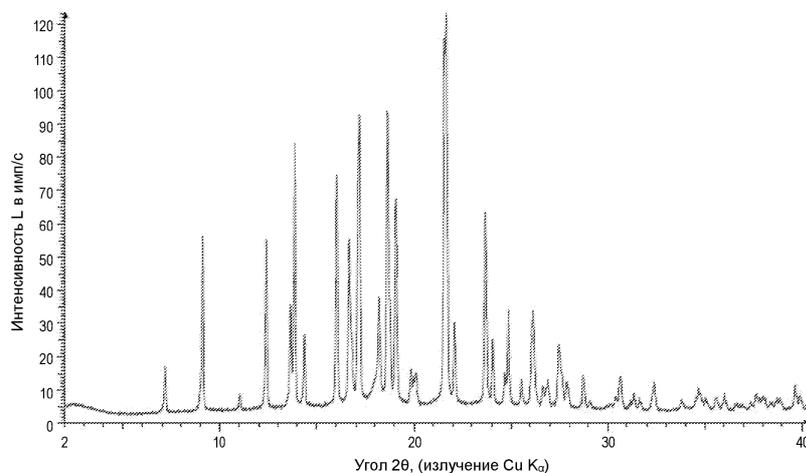
Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 50.

Фиг. 25



Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 51.

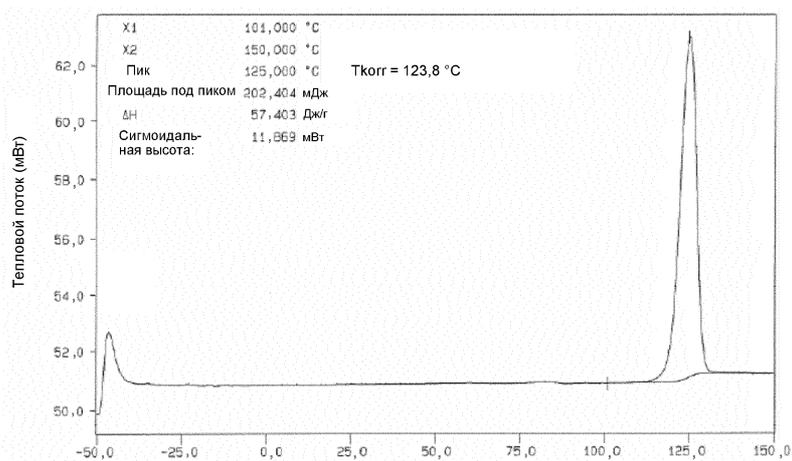
Фиг. 26



Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 47.

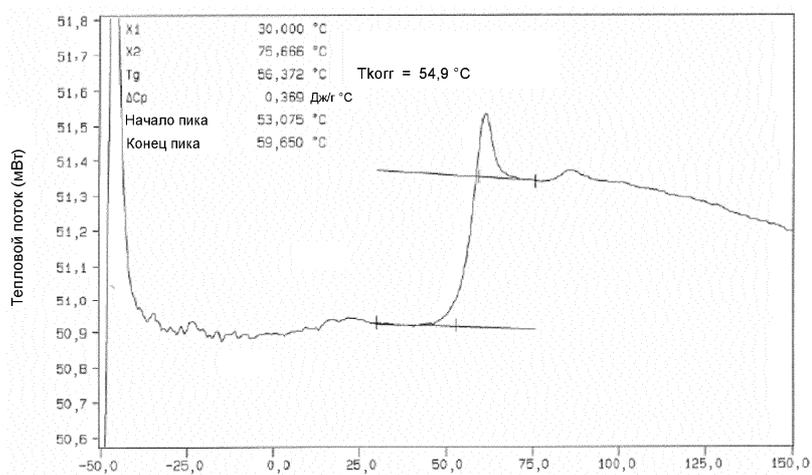
Фиг. 27

045751



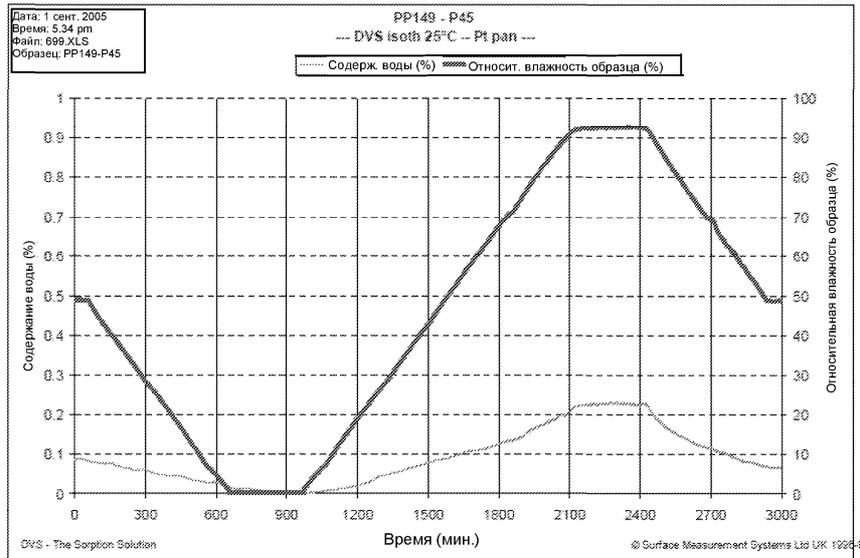
Результаты цифровой сканирующей калориметрии при первичном нагревании для кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 30.

Фиг. 28а



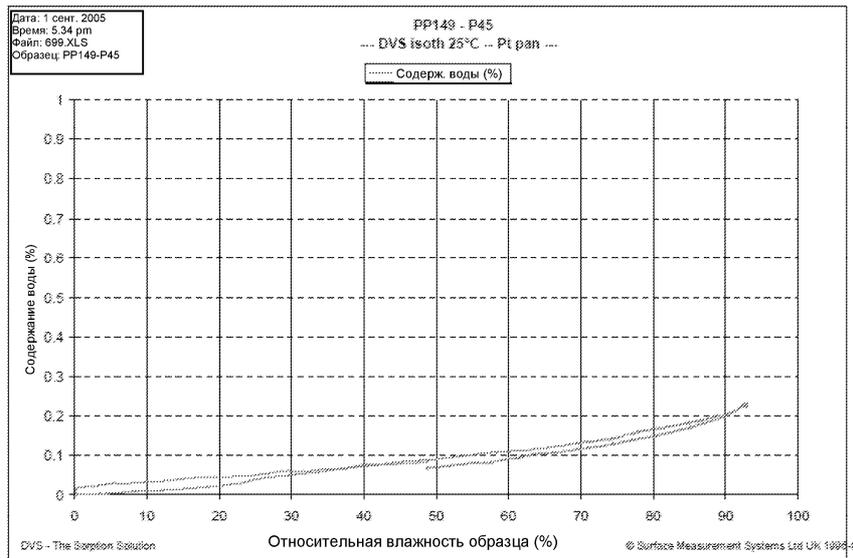
Результаты цифровой сканирующей калориметрии при вторичном нагревании для новой аморфной формы соединения формулы (I) предыдущей кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 30.

Фиг. 28б



Результаты анализа динамической сорбции паров для кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 49.

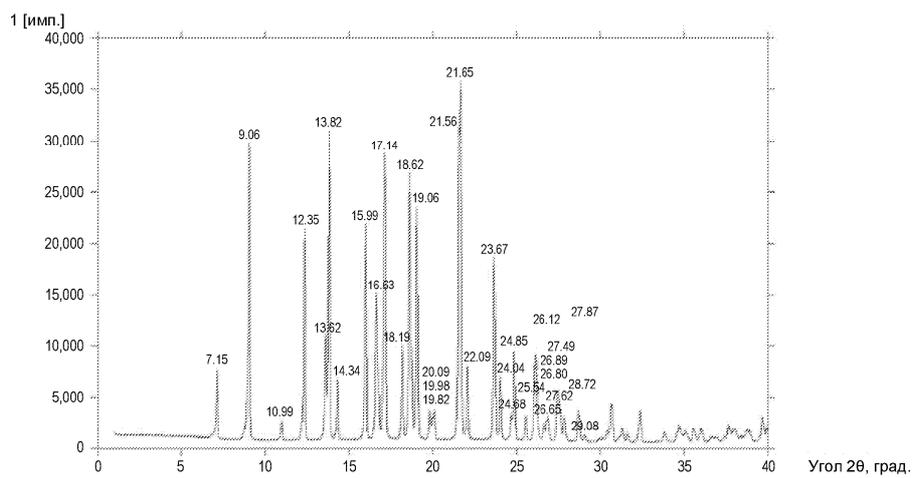
Фиг. 29а



Результаты анализа фазового равновесия в воде для кристаллической формы С соединения формулы (I), полученной в испытании 51.

Фиг. 29б

045751



Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы С соединения формулы (I) с выявленными пиковыми значениями.

Фиг. 30



Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2