

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202392125** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.22

(51) Int. Cl. *C07D 241/20* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61K 31/4965* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.01.28

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ДИФЕНИЛПИРАЗИНА**

---

(31) РСТ/ЕР2021/052209;  
РСТ/ЕР2021/082836

(32) 2021.01.29; 2021.11.24

(33) ЕР

(86) РСТ/ЕР2022/052084

(87) WO 2022/162163 2022.08.04

(71) Заявитель:  
**АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ  
ЛТД (СН)**

(72) Изобретатель:  
**Ванирхот Ронни, Коллас Ален, Лейс  
Карина, Ван Мехелен Коре (ВЕ)**

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

---

(57) Изобретение относится к способу производства кальция; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата. Кроме того, оно относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетату с высокой степенью чистоты, а также кристаллическим формам кальция; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетату и его гидратам и сольватам. Кроме того, изобретение относится к применению кальция; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата для лечения или профилактики, например, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) или хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ).

**A1**

**202392125**

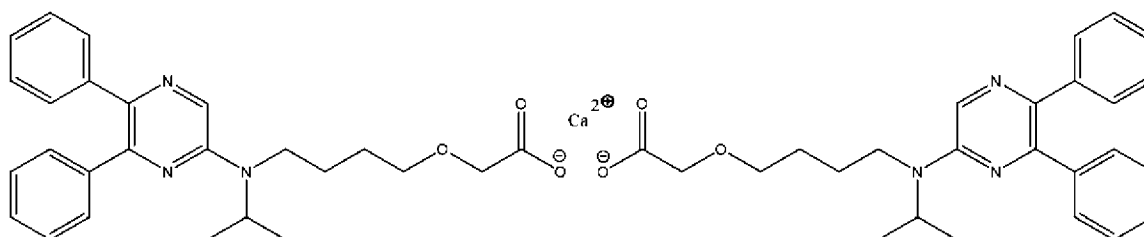
**202392125**

**A1**

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ДИФЕНИЛПИРАЗИНА

5 **Область применения изобретения**

Настоящее изобретение относится к способу производства кальция; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата:

10 **Формула (I)**

Соединение формулы (i) представляет собой кальциевую соль метаболита селексипага (кальциевая соль АСТ-333679) и имеет формулу  $\text{Ca}(\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3)_2$ , т. е.  $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_6\text{Ca}$  (MW: 877,109). В настоящем изобретении термины «кальций; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат», «кальций;2-[4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси]ацетат», «кальций;2-[4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)-изопропил-амино]бутокси]ацетат», «кальций;2-[4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)-(пропан-2-ил)-амино]бутокси]ацетат», «кальциевая соль {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты»; «кальциевая соль {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(изопропил)амино]бутокси}уксусной кислоты»; «кальциевая соль 2-(4-((5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино)бутокси)уксусной кислоты»; «кальциевая соль 2-(4-((5,6-дифенилпирозин-2-ил)(изопропил)амино)бутокси)уксусной кислоты»; «бис[[2-[4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)-изопропиламино]бутокси]ацетил]окси]кальций» и кальциевая соль метаболита селексипага (кальциевая соль АСТ-333679) используются как синонимы.

25 Селексипаг (МНН) представляет собой 2-{4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}-N-(метансульфонил)ацетамид (АСТ-293987, NS-304, CAS: 475086-01-2; 2-{4-[N-(5,6-дифенилпирозин-2-ил)-N-изопропиламино]бутилокси}-N-

(метилсульфонил)ацетамид), также известный как Uptravi™. Метаболит селексипага представляет собой 2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино)бутоксид)уксусную кислоту (MRE-269, АСТ-333679, 2-{4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)пропан-2-иламино]бутоксид}уксусную кислоту; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино]бутоксид}уксусную кислоту; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)-(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусную кислоту; CAS: 475085-57-5 (MW 419,52)).

Настоящее изобретение относится к способу производства кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата. Кроме того, оно относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетату с высокой степенью чистоты, а также кристаллическим формам кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетату и его гидратам и сольватам. Кроме того, изобретение относится к применению кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата для лечения или профилактики, например, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) или хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ).

### **Предпосылки создания изобретения**

Получение и медицинское применение селексипага и его активного метаболита 2-(4-((5,6-дифенилпиразин-2-ил)(изопропил)амино)бутоксид)уксусной кислоты описаны в WO2002/088084; WO2009/157396; WO2009/107736; WO2009/154246; WO2009/157397; WO2009/157398; WO2010/150865; WO2011/024874; Nakamura et al., Bioorg Med Chem (2007), 15, 7720-7725; Kuwano et al., J Pharmacol Exp Ther (2007), 322(3), 1181-1188; Kuwano et al., J Pharmacol Exp Ther (2008), 326(3), 691-699; O. Sitbon et al., N Engl J Med (2015), 373, 2522-33; Asaki et al., Bioorg Med Chem (2007), 15, 6692-6704; Asaki et al., J. Med. Chem. (2015), 58, 7128-7137. Соли метаболита селексипага описаны в JP 2019-149945.

Показано, что селексипаг эффективен при лечении легочной артериальной гипертензии. В клиническом исследовании фазы III у пациентов с легочной артериальной гипертензией риск развития первичной комбинированной конечной точки, представляющей собой смерть или осложнение, связанное с легочной артериальной

гипертензией, был существенно ниже у пациентов, получавших селексипаг, чем у пациентов, получавших плацебо. Селексипаг получил разрешение на продажу, например в США, и предназначен для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ, группа I ВОЗ) для замедления прогрессирования заболевания и снижения риска госпитализации по поводу ЛАГ.

До настоящего времени использовались стандартные таблетированные составы селексипага с пленочным покрытием, предназначенные для перорального введения два раза в день, причем эксципиенты содержат D-маннитол, кукурузный крахмал, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и стеарат магния; Таблетки покрыты пленочной оболочкой, содержащей гипромеллозу, пропиленгликоль, диоксид титана, карнаубский воск и смеси оксидов железа.

Кроме того, было проведено исследование безопасности перехода с перорального селексипага на внутривенное введение селексипага у пациентов с ЛАГ (NCT03187678), при котором селексипаг вводили два раза в сутки в виде инфузии продолжительностью приблизительно 87 мин. Дозу подбирали индивидуально для каждого пациента, чтобы она соответствовала его текущей пероральной дозе селексипага.

Считается, что селексипаг функционирует как пролекарство (сам по себе обладая некоторой агонистической активностью в отношении рецептора IP), которое может проявлять продолжительную селективную активность агониста рецептора IP в форме активного метаболита 2-(4-((5,6-дифенилпирозин-2-ил)(изопропил)амино)бутокси)уксусной кислоты у млекопитающих, особенно людей. Метаболизм селексипага *in vivo* может эффективно выступать в качестве своего рода «медленно высвобождающего механизма», который потенциально продлевает активность и снижает типичные нежелательные эффекты, связанные с высокими концентрациями агонистов PGI<sub>2</sub> (Kuwano et al., J Pharmacol Exp Ther (2007), 322(3), 1181-1188).

В некоторых случаях применение перорального состава селексипага может быть неподходящим или невозможным, например, при оказании неотложной помощи или в том случае, если пациент по каким-либо причинам не в состоянии глотать таблетку.

Кроме того, в целом желательно уменьшить лекарственную нагрузку, в частности, для схем лечения, длительность которых может составлять несколько месяцев или более.

Количество и/или объем лекарственных форм, которые необходимо вводить, обычно называют «лекарственной нагрузкой». Высокая лекарственная нагрузка нежелательна по многим причинам, таким как частота введения, часто сочетающаяся с неудобством необходимости проглатывать крупные лекарственные формы, а также необходимостью хранения и транспортировки большого количества или объема фармацевтических составов. Высокая лекарственная нагрузка увеличивает риск того, что пациенты не примут всю свою дозу, что приведет к несоблюдению предписанного режима дозирования.

Таким образом, существует потребность в разработке фармацевтической композиции или состава, фармацевтический эффект которого сохраняется, например, в течение одной недели или дольше, или в течение одного месяца или дольше, причем его необходимо вводить только через длительные интервалы времени, такие как одна неделя или дольше, или даже один месяц или дольше (состав длительного действия), т. е. три месяца.

Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват, который получают в соответствии со способом по настоящему изобретению, является особенно приемлемым для составов длительного действия ввиду его низкой растворимости в водной среде. Настоящий способ позволяет получить кальций; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат или его фармацевтически приемлемый гидрат или сольват с высокой степенью чистоты.

### **Изложение сущности изобретения**

Объектом настоящего изобретения является обеспечение улучшенного способа производства кальция; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата. Кроме того, объектом настоящего изобретения является обеспечение новых кристаллических форм кальция; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата.

Было обнаружено, что кальций; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат может быть эффективно получен настоящим способом с высокой степенью чистоты, т. е. без избытка остаточного  $\text{Ca}^{2+}$ , т. е. соли кальция из

исходного вещества, в частности,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  в конечном продукте. Кроме того, новый способ обеспечивает улучшенное превращение метаболита селексипага исходного вещества, т. е. более низкую долю избыточного метаболита селексипага в продукте. Кроме того, были получены новые кристаллические формы и гидраты/сольваты. В

5 новом способе можно использовать различные кальциевые соли для обеспечения высокого выхода, высокого превращения в кальциевую соль и высокой чистоты кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата.

Ввиду низкой растворимости в воде кальциевой соли метаболита селексипага, полученного настоящим способом, данный продукт и различные кристаллические

10 формы являются приемлемыми для получения составов длительного действия, таких как, например, инъекционные препараты длительного действия. Улучшенный способ по настоящему изобретению обеспечивает получение особо чистых продуктов, что важно при получении лекарственных соединений.

### **Описание графических материалов**

15 На **Фиг. 1** показана диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата в кристаллической форме 1. Рентгеновская дифрактометрия демонстрирует следующие пики:  $5,1^\circ$  (85%),  $5,4^\circ$  (20%),  $8,8^\circ$  (63%),  $9,9^\circ$  (100%),  $11,4^\circ$  (38%),  $13,4^\circ$  (21%),  $13,8^\circ$  (21%),  $16,3^\circ$  (65%),  $18,1^\circ$  (19%),  $18,7^\circ$  (27%),  $19,7^\circ$  (52%),  $20,9^\circ$  (51%),  $21,4^\circ$  (31%),  $22,9^\circ$  (51%),

20  $23,6^\circ$  (36%),  $25,1^\circ$  (37%).

Вышеперечисленные пики описывают экспериментальные результаты диаграммы рентгеновской порошковой дифрактометрии, показанной на **Фиг. 1**. Следует понимать, что не все эти пики необходимы для полной и однозначной характеристики формы 1.

На **Фиг. 2** показана диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата в кристаллической

25 форме 2, полученная в примере 5. Рентгеновская дифрактометрия демонстрирует следующие пики:  $3,2^\circ$  (100%),  $6,3^\circ$  (21%),  $7,7^\circ$  (21%),  $9,3^\circ$  (34%),  $10,0^\circ$  (35%),  $10,4^\circ$  (9%),  $11,6^\circ$  (5%),  $12,7^\circ$  (26%),  $13,8^\circ$  (7%),  $15,7^\circ$  (12%),  $17,5^\circ$  (8%),  $19,2^\circ$  (20%),  $20,2^\circ$  (12%),  $21,3^\circ$  (8%),  $22,9^\circ$  (17%),  $23,4^\circ$  (13%),  $24,0^\circ$  (14%),  $25,2^\circ$  (6%).

Вышеперечисленные пики описывают экспериментальные результаты рентгеновской порошковой дифрактометрии, показанной на Фиг. 2. Следует понимать, что не все эти пики необходимы для полной и однозначной характеристики формы 2.

На Фиг. 3 показана кривая ДСК формы 2.

5 На Фиг. 4 показана кривая ТГА формы 2.

На Фиг. 5 показана диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата в кристаллической форме 3, полученная в примере 6. Рентгеновская дифрактометрия демонстрирует следующие пики: 4,5 ° (100%), 4,8 ° (60%), 5,0 ° (56%), 7,9 ° (36%), 8,8 ° (47%), 9,0 ° (53%), 10,0 ° (74%), 11,9 ° (46%), 14,9 ° (50%), 15,6 ° (69%), 17,1 ° (43%), 18,7 ° (100%), 19,7 ° (33%), 20,7 ° (30%), 21,1 ° (17%), 22,1 ° (38%), 22,7 ° (34%), 23,9 ° (22%), 24,5 ° (12%), 26,1 ° (12%).

Вышеперечисленные пики описывают экспериментальные результаты диаграммы рентгеновской порошковой дифрактометрии, показанной на Фиг. 5. Следует понимать, что не все эти пики необходимы для полной и однозначной характеристики формы 3.

На Фиг. 6 показана кривая ДСК формы 3.

На Фиг. 7 показана кривая ТГА формы 3.

На Фиг. 8 показана диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата в кристаллической форме 5, полученная в примере 7. Рентгеновская дифрактометрия демонстрирует следующие пики: 4,9 ° (25%), 8,8 ° (49%), 9,8 ° (100%), 11,0 ° (44%), 12,8 ° (21%), 13,1 ° (23%), 13,3 ° (17%), 14,7 ° (12%), 15,7 ° (17%), 16,1 ° (8%), 16,7 ° (17%), 16,9 ° (29%), 17,8 ° (5%), 18,2 ° (4%), 18,7 ° (10%), 19,0 ° (8%), 19,5 ° (43%), 20,1 ° (11%), 20,6 ° (10%), 21,1 ° (38%), 21,5 ° (22%), 22,6 ° (20%), 23,6 ° (12%), 26,3 ° (10%), 30,3 ° (7%).

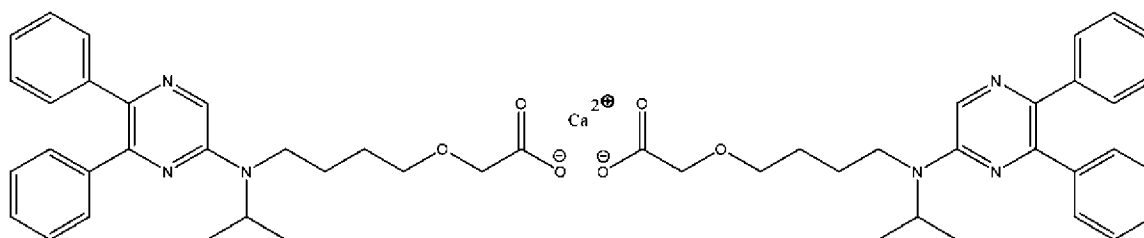
25 Вышеперечисленные пики описывают экспериментальные результаты диаграммы рентгеновской порошковой дифрактометрии, показанной на Фиг. 8. Следует понимать, что не все эти пики необходимы для полного и однозначного определения характеристик формы 5.

На диаграммах рентгеновской дифрактометрии, показанных на Фиг. 1, 2, 5 и 8, угол преломления  $2\theta$  ( $2\theta$ ) отложен по горизонтальной оси, а количество сигналов — по вертикальной оси.

На Фиг. 9 показаны концентрации в плазме различных исследуемых составов, содержащих селексипаг, метаболита селексипага (2-(4-((5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино)бутоксид)уксусную кислоту; АСТ333679) и кальциевую соль метаболита селексипага (кальций; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетат; соль Са АСТ333679) в зависимости от времени.

### Подробное описание изобретения

10 В настоящем изобретении описан способ получения кальция; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата:



Формула (I);

15 включающий следующие стадии:

смешивание {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты и первого источника кальция с растворителем (а) с получением смеси;

20 нагревание или поддержание смеси при температуре в диапазоне от 20 °С до 85 °С;

выделение полученного твердого продукта;

необязательно повторное суспендирование выделенного твердого продукта в растворе второго источника кальция в растворителе (b) при температуре в диапазоне от 20 °С до 85 °С.

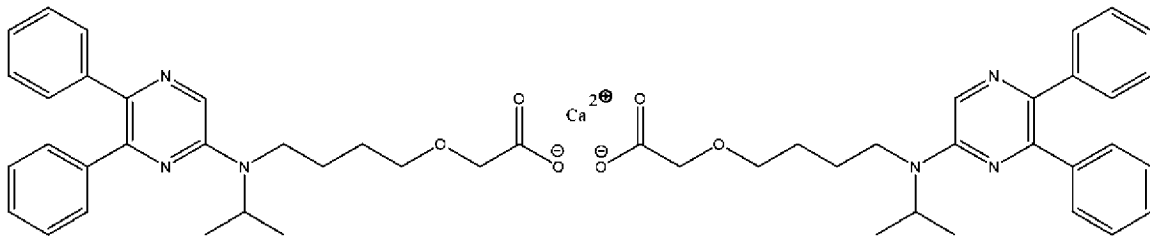


В некоторых вариантах осуществления стадия смешивания включает в себя смешивание {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты и растворителя (а) с получением смеси; и нагревание или поддержание смеси при температуре в диапазоне от 20 °С до 85 °С перед добавлением первого источника кальция.

В некоторых вариантах осуществления

первый источник кальция растворяют в растворителе (b) с получением раствора (b) перед добавлением раствора (b) к смеси {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты и растворителя (а).

- 10 Настоящее изобретение относится к способу получения кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата:



Формула (I);

- 15 включающему следующие стадии:
- (а) растворение {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты в растворителе (а) с получением раствора (а);
- (b) нагревание раствора (а) до температуры в диапазоне от 20 °С до 85 °С;
- 20 (с) растворение первого источника кальция в растворителе (b) с получением раствора (b);
- (d) дозирование раствора (b) в раствор (а);
- (е) выделение полученного твердого продукта;

(f) необязательно повторное суспендирование продукта стадии (e) в растворе второго источника кальция в растворителе (b) при температуре в диапазоне от 20 °C до 85 °C.

5 В некоторых вариантах осуществления первый источник кальция и необязательный второй источник кальция представляют собой  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ .

Исходное вещество {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусная кислота, т. е. метаболит селексипага (MRE-269, АСТ-333679), может быть получено, как известно в данной области, например, как описано в EP1400518A1, пример 42.

10 Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат, имеющий структуру формулы (I), как указано выше, может быть в безводной форме, или в гидратной форме, или в фармацевтически приемлемой форме сольвата. Термин «фармацевтически приемлемые растворители» относится к растворителям, которые сохраняют требуемую биологическую активность соединения и проявляют  
15 минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Предпочтительной является безводная форма или гидратная форма.

Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат может быть в гидратной форме. В гидратной форме может быть от около 0,1 до около 1 молекулы воды на молекулы кальция; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата. В некоторых вариантах осуществления молярное  
20 соотношение воды к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетату находится в диапазоне от около 0,1 до около 1, например от около 0,1 до около 0,15, от около 0,15 до около 0,2, от около 0,2 до около 0,25, от около 0,25 до около 0,3, от около 0,3 до около 0,35, от около 0,35 до около 0,4, от около 0,4 до  
25 около 0,45, от около 0,45 до около 0,5, от около 0,5 до около 0,55, от около 0,55 до около 0,6, от около 0,6 до около 0,65, от около 0,65 до около 0,7, от около 0,7 до около 0,75, от около 0,75 до около 0,8, от около 0,8 до около 0,85, от около 0,85 до около 0,9, от около 0,9 до около 0,95, от около 0,95 до около 1. Молярное соотношение воды в гидратной форме может меняться в зависимости от условий хранения соединения,  
30 способа образования соединения и кристаллической структуры соединения.

Растворитель (а) для растворения {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты на стадии (а) может представлять собой органический растворитель или смесь одного или более органических растворителей с водой. Раствор (а) относится к раствору {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты в растворителе (а).

Вода, используемая в настоящем способе, предпочтительно представляет собой очищенную воду, т. е. стандартно очищенную воду (PW).

Предпочтительно органический растворитель смешивается с водой или частично растворяется в воде. Термин «смешивается с водой» в данном контексте означает смешиваемость или растворимость по меньшей мере 200 г/л воды. Предпочтительно органический растворитель смешивается с водой. Приемлемые органические растворители могут быть выбраны из группы, состоящей из ацетона, тетрагидрофурана (ТГФ), ацетонитрила, МЭК (метилэтилкетона), ДМСО, ДМФА, 1,4-диоксана, пиридина, диметилацетамида (ДМА), метилацетата (MeOAc), метанола, этанола, пропанола (1-пропанола, 2-пропанола) и бутанола (1-бутанола, 2-бутанола, 2-метилпропан-1-ола, 2-метилпропанола). В одном варианте осуществления органический растворитель может быть выбран из группы, состоящей из ацетона, ТГФ, ацетонитрила, МЭК (метилэтилкетона), ДМСО, ДМФА, 1,4-диоксана, пиридина, диметилацетамида (ДМА), метилацетата (MeOAc), пропанола и бутанола или их смеси. Предпочтительные органические растворители представляют собой ацетон и ТГФ, в частности ацетон.

Органический растворитель в растворителе (а) может быть смешан с водой.

Соотношение приведено в % масс./масс. Следовательно, соотношение растворителя (а) / воды (масс./масс.) может составлять от 100/0 до 10/90, или от 100/0 до 50/50, или от 100/0 до 70/30. Например, растворитель (а) представляет собой смесь ацетона/воды в соотношении от 100/0 до 30/70 или смесь ТГФ/воды в соотношении от 100/0 до 10/90.

Растворитель (а) может представлять собой, например, ацетон/воду в соотношении от 100/0 до 80/20 или от 99/1 до 90/10, например 95/5.

Концентрация исходного вещества {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты в растворителе (а) конкретно не ограничена.

Концентрация может быть выбрана из диапазона 60 г {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты на 100 г растворителя (а) или ниже,

например от 1 г/100 г растворителя (а) до 60 г/100 г растворителя (а), или от 1 г/100 г растворителя (а) до 50 г/100 г растворителя (а), или от 1 г/100 г растворителя (а) до 40 г/100 г растворителя (а). Например, концентрация может составлять от 1 г метаболита селексипага / 100 г ацетона/воды (95/5) до 10,2 г метаболита селексипага / 100 г ацетона/воды 95/5, например от 8 до 9 г  $\pm$  10% или от 8 до 9 г  $\pm$  5% метаболита селексипага / 100 г ацетона/воды 95/5.

На стадии (b) раствор (а) нагревают до температуры в диапазоне от 20°C до 85°C. Температура зависит от температуры кипения растворителя (а) и выбирается достаточно высокой для растворения исходного вещества и достаточно низкой для предотвращения разложения исходного вещества. В некоторых вариантах осуществления смесь {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты и растворителя (а) нагревают или поддерживают при температуре в диапазоне от 20°C до 85°C. В некоторых вариантах осуществления смеси {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты, первого источника кальция и растворителя (а) нагревают или поддерживают при температуре в диапазоне от 20°C до 85°C.

В одном варианте осуществления температура стадии (b) или смеси находится в диапазоне от 20°C до 85°C, от 20°C до 80°C, от 20°C до 75°C, от 20°C до 70°C, от 20°C до 65°C, от 20°C до 60°C, от 20°C до 55°C, например от 20°C до 50°C  $\pm$  3°C. Предпочтительно конечная температура на стадии (b) или смеси выше 20°C и находится в диапазоне от 40°C до 85°C, от 45°C до 80°C, от 45°C до 75°C, от 45°C до 70°C, от 45°C до 65°C, от 45°C до 60°C, от 45°C до 55°C, например 50°C  $\pm$  3°C.

Предпочтительно конечная температура на стадии (b) или смеси достигается быстрым нагреванием, например, при 1 К/мин. В альтернативном варианте исходное вещество может быть добавлено к растворителю (а) при требуемой температуре.

Необязательно раствор (а) или смесь {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты и растворителя (а) можно подвергать стадии фильтрации. Предпочтительно необязательная стадия фильтрации представляет собой стадию полировочной фильтрации. Размер ячеек фильтра может составлять 5 мкм или меньше, например, в диапазоне от 0,2 мкм до 5 мкм, например 0,5 мкм.

Необязательно затравочные кристаллы кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата можно добавить к раствору (а) или смеси.

Добавление затравочных кристаллов не является обязательным, т. е. процесс действует без добавления затравочных кристаллов и дает ту же форму кристаллов, что и без затравки. Однако затравочные кристаллы могут быть добавлены для оптимизации процесса кристаллизации. Добавление затравочных кристаллов не влияет на чистоту продукта.

Необязательно могут быть добавлены затравочные кристаллы, причем количество затравочных кристаллов конкретно не ограничено. Однако по экономическим причинам количество затравочных кристаллов может быть выбрано в количестве до 25% масс./масс. по отношению к количеству исходного вещества {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты; или в количестве от 0% масс./масс. до 25% масс./масс. по отношению к количеству исходного вещества {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты. В одном варианте осуществления затравочные кристаллы добавляют в количестве от 0,5% масс./масс. до 10% масс./масс., или в количестве от 0,5% масс./масс. до 5% масс./масс., или в количестве от 0,5% масс./масс. до 4% масс./масс., или в количестве от 0,5% масс./масс. до 3% масс./масс., например в количестве 1% масс./масс.  $\pm$  10% или 1% масс./масс.  $\pm$  5%.

В одном варианте осуществления затравочные кристаллы имеют порошковую рентгеновскую дифрактограмму с по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере девятью пиками, имеющими значения угла преломления  $2\theta$  ( $2\theta$ ), выбранные из: 5,1 °, 5,4 °, 8,8 °, 9,9 °, 11,4 °, 13,4 °, 13,8 °, 16,3 °, 19,7 °, 20,9 °, 21,4 °, 22,9 °, 25,1 °. В одном варианте осуществления затравочные кристаллы имеют порошковую рентгеновскую дифрактограмму с по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере девятью пиками, имеющими значения угла преломления  $2\theta$  ( $2\theta$ ), выбранные из: 5,1 °, 5,4 °, 8,8 °, 9,9 °, 11,4 °, 13,4 °, 13,8 °, 16,3 °, 18,1 °, 18,7 °, 19,7 °, 20,9 °, 21,4 °, 22,9 °, 23,6 °, 25,1 °. В частности, кристаллическая форма 1 демонстрирует диаграмму порошковой рентгеновской дифрактометрии со следующими пиками и их относительной интенсивностью, указанной в скобках: 5,1 ° (85%), 5,4 ° (20%), 8,8 ° (63%), 9,9 ° (100%), 11,4 ° (38%), 13,4 ° (21%), 13,8 ° (21%), 16,3 ° (65%), 18,1 ° (19%), 18,7 ° (27%), 19,7 °

(52%), 20,9 ° (51%), 21,4 ° (31%), 22,9 ° (51%), 23,6 ° (36%), 25,1 ° (37%), причем указанная диаграмма порошковой рентгеновской дифрактометрии получена с использованием объединенного излучения  $\text{Cu K}\alpha_1$  и  $\text{K}\alpha_2$  ( $\text{K}\alpha_2$ ) без удаления  $\text{K}\alpha_2$ ; и точность значений  $2\theta$  ( $2\theta$ ) находится в диапазоне  $2\theta \pm 0,2^\circ$  ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ).

- 5 Наиболее предпочтительно затравочные кристаллы демонстрируют порошковую рентгеновскую дифрактограмму, как показано на Фиг. 1. Эта кристаллическая форма указана в настоящем документе в виде формы 1.

Специалисту в данной области известно, что относительные интенсивности пиков будут демонстрировать вариабельность между устройствами, а также вариабельность из-за степени кристалличности, предпочтительной ориентации, подготовленной поверхности образца и других факторов, известных специалистам в данной области, и должны восприниматься только как качественный показатель. Специалисту в данной области также будет понятно, что рентгеновская дифрактограмма может быть получена с погрешностью измерения, которая зависит от используемых условий измерения. В частности, общеизвестно, что интенсивности в рентгеновской дифрактограмме могут колебаться в зависимости от используемых условий измерения. Также следует понимать, что относительные интенсивности могут изменяться и в зависимости от условий эксперимента и, соответственно, не следует учитывать точный порядок интенсивности. Кроме того, погрешность измерения угла дифракции для обычной рентгеновской дифрактограммы обычно составляет около 5% или менее, и такую степень погрешности измерения следует учитывать в отношении вышеупомянутых углов дифракции.

Необязательно за добавлением затравочных кристаллов может следовать стадия ожидания.

- 25 В некоторых вариантах осуществления первый источник кальция растворяют в растворителе (b) перед добавлением к раствору (a). Растворение исходного вещества метаболита селексипага в растворителе (a) и источника кальция в растворителе (b) можно выполнять параллельно. Раствор (b) относится к раствору источника кальция в растворителе (b).
- 30 Первый источник кальция обеспечивает  $\text{Ca}^{2+}$ , который может быть растворен в растворителе (b). В некоторых вариантах осуществления первый источник кальция

выбран из  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ , пропионата кальция, формиата кальция и пантотената кальция. В некоторых вариантах осуществления первый источник кальция выбран из  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ , пропионата кальция и формиата кальция. В некоторых вариантах осуществления первый источник кальция представляет собой  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ . В некоторых вариантах осуществления первый источник кальция представляет собой пропионат кальция. В некоторых вариантах осуществления первый источник кальция представляет собой формиат кальция. В некоторых вариантах осуществления первый источник кальция представляет собой пантотенат кальция. Растворитель (b) может быть выбран из воды или смеси воды и органического растворителя. Органический растворитель может представлять собой один из вышеперечисленных органических растворителей или их смесь. Таким образом, доля воды, смешанной с органическим растворителем, выше, т. е. соотношение воды/органического растворителя (масс./масс.) составляет от 100/0 до 50/50, или от 100/0 до 55/45, или от 100/0 до 70/30, или от 100/0 до 75/25, или от 100/0 до 80/20, или от 100/0 до 90/10, или от 100/0 до 95/5. Предпочтительно растворитель (b) представляет собой воду.

Концентрация первого источника кальция в растворителе (b) конкретно не ограничена. В одном варианте осуществления концентрация первого источника кальция в растворе (b) представляет собой концентрацию насыщения или меньше, например, в диапазоне от 0,5 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b) до 35 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b). В одном варианте осуществления концентрация раствора (b) составляет 35 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b) или меньше, например в диапазоне от 1 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b) до 35 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b); или от 1 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b) до 30 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b); или от 1 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b) до 25 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b); или от 1 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b) до 20 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b); или от 1 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b) до 15 г первого источника кальция на 100 г растворителя (b). Например, 35 г первого источника кальция на 100 г воды или менее, например в диапазоне от 1 г первого источника кальция на 100 г воды до 35 г первого источника кальция на 100 г воды; или от 1 г первого источника кальция на 100 г воды до 30 г первого источника кальция на 100 г воды; или от 1 г первого источника кальция на 100 г воды до 25 г первого

источника кальция на 100 г воды; или от 1 г первого источника кальция на 100 г воды до 20 г первого источника кальция на 100 г воды; или от 1 г первого источника кальция на 100 г воды до 15 г первого источника кальция на 100 г воды. Например, от 5 г первого источника кальция на 100 г воды до 15 г первого источника кальция на 100 г воды; или от 7 г первого источника кальция на 100 г воды до 13 г первого источника кальция на 100 г воды; или от 9 г  $\pm 5\%$  первого источника кальция на 100 г воды до 10 г  $\pm 5\%$  первого источника кальция на 100 г воды.

Количество первого источника кальция, добавляемого на стадии (c) и (d) или к {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоте, составляет от 0,4 моль до 1 моль на моль {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты (исходного вещества метаболита селексипага) или от 0,4 до 0,8 моль на моль исходного вещества, или от 0,4 до 0,6 моль на моль исходного вещества, или от 0,45 до 0,6 моль на моль исходного вещества, или от 0,45 до 0,55 моль на моль исходного вещества, или от 0,5 до 0,6 моль на моль исходного вещества, или от 0,5 до 0,55 моль на моль исходного вещества, например  $0,525 \pm 5\%$  моль на моль исходного вещества.

Необязательно стадия (d) или стадия добавления первого источника кальция может быть разделена на две или более стадий дозирования. Это означает, что количество первого источника кальция добавляют в виде одной или более дозировок. Может быть стадия ожидания между добавлением предыдущей и последующей первой дозы источника кальция.

Например, на первой стадии дозирования количество первого источника кальция может составлять от 5 до 50% от общего количества первого источника кальция, или от 5 до 40% от общего количества первого источника кальция, или от 5 до 35% от общего количества первого источника кальция, или от 5 до 30% от общего количества первого источника кальция, или от 5 до 25% от общего количества первого источника кальция, или от 10 до 20% от общего количества первого источника кальция, например около 15% от общего количества первого источника кальция (который, как подразумевается, растворен в растворителе (b), «около» означает  $\pm 10\%$  от 15%).

Необязательно за стадией дозирования может следовать стадия ожидания или выдерживания. Например, стадия ожидания или выдерживания, составляющая от 1 до



48 часов, может следовать за первой дозой от 5 до 50% от общего количества первого источника кальция. Продолжительность стадии ожидания зависит от масштаба партии препарата и может быть даже больше. Стадия ожидания или старения может варьироваться, например, от 1 до 48 ч, от 1 до 24 ч, от 1 до 15 ч, от 1 до 12 ч или от 1 до 10 ч.

В случае, если только часть общего количества первого источника кальция добавляют на первой стадии дозирования, оставшееся количество первого источника кальция может быть добавлено на второй или последующей стадии дозирования. Предпочтительно оставшееся количество первого источника кальция добавляют на второй стадии дозирования.

Дозирование первого источника кальция предпочтительно линейно контролируют на каждой стадии дозирования.

Предпочтительно смесь, полученная на стадии (d), или смесь {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты, первого источника кальция и растворителя (a) дополнительно перемешивают в течение по меньшей 30 минут, например от 30 мин до 48 ч, от 30 мин до 24 ч, от 30 мин до 12 ч или от 30 мин до 10 ч.

После этого полученный твердый продукт выделяют на стадии (e), например, путем фильтрации или центрифугирования.

Необязательно продукт, полученный на стадии (e), или выделенный твердый продукт промывают растворителем (c), предпочтительно смесью воды и органического растворителя, причем органический растворитель выбирают из органических растворителей, как описано выше. Соотношение приведено в % масс./масс.

Следовательно, соотношение растворителя (a) / воды (масс./масс.) может составлять от 100/0 до 10/90, или от 100/0 до 50/50, или от 100/0 до 70/30. Например, растворитель (a) представляет собой смесь ацетона/воды в соотношении от 100/0 до 50/50 или смесь ТГФ/воды в соотношении от 100/0 до 10/90.

Каждую из стадий (d)–(e) или добавление первого источника кальция и стадию выделения, а также необязательные стадии фильтрации и ожидания/перемешивания проводят при температуре от 20 °С до 85 °С, например температуре, выбранной на

стадии (b), например при конечной температуре стадии (b) или при более низкой температуре.

Затем полученный продукт можно подвергнуть стадии сушки, предпочтительно в вакууме и при продувке азотом. Предпочтительно температура сушки составляет от 20 °С до 85 °С, или от 25 °С до 85 °С, например от 30 °С до 80 °С, или от 40 °С до 55 °С, или от 45 °С до 55 °С, например при 50 °С ± 3 °С.

Необязательно способ получения кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата формулы (I) может включать в себя стадию повторного суспендирования (f). Такая стадия повторного суспендирования является приемлемой в случае, если продукт стадии (e) содержит избыток исходного вещества {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты (т. е. свободной {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты), например более 2% исходного вещества {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты.

В таком случае продукт стадии (e) или выделенный твердый продукт можно повторно суспендировать в растворе второго источника кальция в растворителе (b), предпочтительно второго источника кальция в воде, при температуре в диапазоне от 20°С до 85°С.

Второй источник кальция обеспечивает  $\text{Ca}^{2+}$ , который может быть растворен в растворителе (b). В некоторых вариантах осуществления второй источник кальция выбран из  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ , пропионата кальция, формиата кальция и пантотената кальция. В некоторых вариантах осуществления второй источник кальция выбран из  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ , пропионата кальция, формиата кальция. В некоторых вариантах осуществления второй источник кальция представляет собой  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ . В некоторых вариантах осуществления второй источник кальция представляет собой пропионат кальция. В некоторых вариантах осуществления второй источник кальция представляет собой формиат кальция. В некоторых вариантах осуществления второй источник кальция представляет собой пантотенат кальция.

Общие условия стадии повторного суспендирования сравнимы с условиями стадий (c)–(e), хотя необходимо выбирать не совсем такие же условия, как на предыдущих стадиях, но они могут варьироваться в общих диапазонах, как указано выше. Это означает, что

температура предпочтительно такая же, как на стадии (b), например конечная температура стадии (b). Кроме того, растворитель и концентрация второго источника кальция предпочтительно такие же, как на стадии (c), например, растворитель представляет собой воду.

- 5 Продукт, полученный на стадии (f), выделяют так же, как на стадии (e), предпочтительно промывают очищенной водой и сушат в условиях, идентичных выделению при первичной кристаллизации.

Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат формулы (I), полученный посредством настоящего способа, характеризуется высокой степенью чистоты, в частности, в отношении избытка  $\text{Ca}^{2+}$ , возникающего в результате производственного процесса, т. е. из неорганической соли Ca, используемой в качестве исходного вещества. Например, процесс с использованием  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  в качестве исходного вещества дает избыток остаточного  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , который остается в продукте. Этого избегают с помощью настоящего способа. Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат формулы (I), получаемый посредством настоящего способа, характеризуется содержанием  $\text{Ca}^{2+}$   $7,0 \pm 0,1\%$  масс./масс или менее, или содержанием  $\text{Ca}^{2+}$   $6,0 \pm 0,1\%$  масс./масс. или менее, или содержанием  $\text{Ca}^{2+}$   $5,5 \pm 0,1\%$  масс./масс. или менее, или содержанием  $\text{Ca}^{2+}$   $5,0 \pm 0,1\%$  масс./масс. или менее. Например, содержание  $\text{Ca}^{2+}$  от  $7,0 \pm 0,1\%$  масс./масс. до  $4,0 \pm 0,1\%$  масс./масс., или от  $7,0 \pm 0,1\%$  масс./масс. до  $4,1 \pm 0,1\%$  масс./масс., или от  $6,0 \pm 0,1\%$  масс./масс. до  $4,0 \pm 0,1\%$  масс./масс., или от  $6,0 \pm 0,1\%$  масс./масс. до  $4,1 \pm 0,1\%$  масс./масс., или от  $5,5 \pm 0,1\%$  масс./масс. до  $4,0 \pm 0,1\%$  масс./масс., или от  $5,5 \pm 0,1\%$  масс./масс. до  $4,1 \pm 0,1\%$  масс./масс., или от  $5,0 \pm 0,1\%$  масс./масс. до  $4,0 \pm 0,1\%$  масс./масс., или от  $5,5 \pm 0,1\%$  масс./масс. до  $4,1 \pm 0,1\%$  масс./масс. Содержание  $\text{Ca}^{2+}$  измеряют с помощью ионной хроматографии, которая хорошо известна в данной области. Пример приемлемого способа измерения приведен в экспериментальной части.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к продукту, получаемому способом, описанным в настоящем документе.

- 30 Продукт, получаемый настоящим способом, является особенно приемлемым для получения препаратов длительного действия. Это показано в примере 8, указывающем

на детальное исследование препаратов длительного действия кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата по сравнению с селексипагом и метаболитом селексипага {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты.

5 Кроме того, описаны следующие кристаллические формы кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата:

(i) Кристаллическая форма 2 кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата формулы (I) имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму с по меньшей мере пятью пиками, имеющими значения угла преломления  $2\theta$  ( $2\theta$ ), выбранные из  $3,2^\circ$ ,  $6,3^\circ$ ,  $7,7^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $10,4^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $24,0^\circ 2\theta$ ; предпочтительно по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере девятью пиками, выбранными из  $3,2^\circ$ ,  $6,3^\circ$ ,  $7,7^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $10,4^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $12,7^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $22,9^\circ$ ,  $24,0^\circ 2\theta$ ; особенно по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере девятью пиками, выбранными из  $3,2^\circ$ ,  $6,3^\circ$ ,  $7,7^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $10,4^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $12,7^\circ$ ,  $13,8^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $17,5^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $20,2^\circ$ ,  $21,3^\circ$ ,  $22,9^\circ$ ,  $23,4^\circ$ ,  $24,0^\circ$ ,  $25,2^\circ 2\theta$ ,

причем указанная диаграмма порошковой рентгеновской дифрактометрии получена с использованием излучения  $\text{Cu K}\alpha_1$  (с удалением  $\text{K}\alpha_2$ ); и точность значений  $2\theta$  ( $2\theta$ ) находится в диапазоне  $2\theta \pm 0,2^\circ$  ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ).

В частности, кристаллическая форма 2 демонстрирует диаграмму порошковой рентгеновской дифрактометрии со следующими пиками и их относительной интенсивностью, указанной в скобках:  $3,2^\circ$  (100%),  $6,3^\circ$  (21%),  $7,7^\circ$  (21%),  $9,3^\circ$  (34%),  $10,0^\circ$  (35%),  $10,4^\circ$  (9%),  $11,6^\circ$  (5%),  $12,7^\circ$  (26%),  $13,8^\circ$  (7%),  $15,7^\circ$  (12%),  $17,5^\circ$  (8%),  $19,2^\circ$  (20%),  $20,2^\circ$  (12%),  $21,3^\circ$  (8%),  $22,9^\circ$  (17%),  $23,4^\circ$  (13%),  $24,0^\circ$  (14%),  $25,2^\circ 2\theta$  (6%).

(ii) Кристаллическая форма 3 кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата формулы (I) имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками, имеющими значения угла преломления  $2\theta$  ( $2\theta$ ), выбранные из  $4,5^\circ$ ,  $7,9^\circ$  или  $11,9^\circ 2\theta$ ; предпочтительно с по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере

девятью пиками, выбранными из  $4,5^\circ$ ,  $4,8^\circ$ ,  $5,0^\circ$ ,  $7,9^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $11,9^\circ$ ,  $14,9^\circ$ ,  $15,6^\circ$ ,  $17,1^\circ$ ,  $18,7^\circ$ ,  $22,1^\circ$  и  $22,7^\circ$   $2\theta$ ; особенно по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере девятью пиками, выбранными из  $4,5^\circ$ ,  $4,8^\circ$ ,  $5,0^\circ$ ,  $7,9^\circ$ ,  $8,8^\circ$ ,  $9,0^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $11,9^\circ$ ,  $14,9^\circ$ ,  $15,6^\circ$ ,  $17,1^\circ$ ,  $18,7^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,7^\circ$ ,  $21,1^\circ$ ,  $22,1^\circ$ ,  $22,7^\circ$ ,  $23,9^\circ$ ,  $24,5^\circ$ ,  $26,1^\circ$   $2\theta$ ,  
 5 причём указанная диаграмма порошковой рентгеновской дифрактометрии получена с использованием объединенного излучения  $\text{Cu K}\alpha 1$  и  $\text{K}\alpha 2$  ( $\text{K}\alpha 2$ ) без удаления  $\text{K}\alpha 2$ ; и точность значений  $2\theta$  ( $2\theta$ ) находится в диапазоне  $2\theta \pm 0,2^\circ$  ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ).

10 В частности, кристаллическая форма 3 демонстрирует диаграмму порошковой рентгеновской дифрактометрии со следующими пиками и их относительной интенсивностью, указанной в скобках:  $4,5^\circ$  (100%),  $4,8^\circ$  (60%),  $5,0^\circ$  (56%),  $7,9^\circ$  (36%),  $8,8^\circ$  (47%),  $9,0^\circ$  (53%),  $10,0^\circ$  (74%),  $11,9^\circ$  (46%),  $14,9^\circ$  (50%),  $15,6^\circ$  (69%),  $17,1^\circ$  (43%),  $18,7^\circ$  (100%),  $19,7^\circ$  (33%),  $20,7^\circ$  (30%),  $21,1^\circ$  (17%),  $22,1^\circ$  (38%),  $22,7^\circ$  (34%),  $23,9^\circ$  (22%),  $24,5^\circ$  (12%),  $26,1^\circ$   $2\theta$  (12%).  
 15

Кристаллическая форма 3 представляет собой изоструктурный сольват.

(iii) Кристаллическая форма 5 кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата формулы (I) имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму с по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере девятью пиками, имеющими значения угла преломления  $2\theta$  ( $2\theta$ ), выбранные из  $4,9^\circ$ ,  $8,8^\circ$ ,  $9,8^\circ$ ,  $11,0^\circ$ ,  $12,8^\circ$ ,  $13,1^\circ$ ,  $16,9^\circ$ ,  $19,5^\circ$ ,  $21,1^\circ$ ,  $21,5^\circ$  и  $22,6^\circ$   $2\theta$ ; особенно по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере девятью пиками, имеющими значения угла преломления  $2\theta$  ( $2\theta$ ), выбранные из  $4,9^\circ$ ,  
 20  $8,8^\circ$ ,  $9,8^\circ$ ,  $11,0^\circ$ ,  $12,8^\circ$ ,  $13,1^\circ$ ,  $13,3^\circ$ ,  $14,7^\circ$ ,  $15,7^\circ$ ,  $16,1^\circ$ ,  $16,7^\circ$ ,  $16,9^\circ$ ,  $17,8^\circ$ ,  
 25  $18,2^\circ$ ,  $18,7^\circ$ ,  $19,0^\circ$ ,  $19,5^\circ$ ,  $20,1^\circ$ ,  $20,6^\circ$ ,  $21,1^\circ$ ,  $21,5^\circ$ ,  $22,6^\circ$ ,  $23,6^\circ$ ,  $26,3^\circ$ ,  $30,3^\circ$   $2\theta$ ,

причем указанная диаграмма порошковой рентгеновской дифрактометрии получена с использованием излучения  $\text{Cu K}\alpha 1$  (с удалением  $\text{K}\alpha 2$ ); и точность значений  $2\theta$  ( $2\theta$ ) находится в диапазоне  $2\theta \pm 0,2^\circ$  ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ).  
 30

В частности, кристаллическая форма 5 демонстрирует диаграмму порошковой рентгеновской дифрактометрии со следующими пиками и их относительной интенсивностью, указанной в скобках: 4,9 ° (25%), 8,8 ° (49%), 9,8 ° (100%), 11,0 ° (44%), 12,8 ° (21%), 13,1 ° (23%), 13,3 ° (17%), 14,7 ° (12%), 15,7 ° (17%), 16,1 ° (8%), 16,7 ° (17%), 16,9 ° (29%), 17,8 ° (5%), 18,2 ° (4%), 18,7 ° (10%), 19,0 ° (8%), 19,5 ° (43%), 20,1 ° (11%), 20,6 ° (10%), 21,1 ° (38%), 21,5 ° (22%), 22,6 ° (20%), 23,6 ° (12%), 26,3 ° (10%), 30,3 ° (7%).

Следует понимать, что кристаллические формы кальция; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата формулы (I) могут содержать нескоординированный и/или скоординированный растворитель. Скоординированный растворитель используется в настоящем документе как термин для кристаллического сольвата. Подобным образом нескоординированный растворитель используется в настоящем документе как термин для физиосорбированного или физически захваченного растворителя (определения согласно полиморфизму в фармацевтической промышленности (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Chapter 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates).

Кристаллическая форма 1, в частности, представляет собой гидрат. Она содержит около 0,25 экв. H<sub>2</sub>O («около» означает ±10%, например ±5%).

Кристаллическая форма 2, в частности, представляет собой ангидрат, т. е. она не содержит скоординированную воду, но может содержать нескоординированный метанол.

Кристаллическая форма 3, в частности, представляет собой изоструктурный сольват, т. е. она содержит скоординированный анизол или толуол.

Кристаллическая форма 5, в частности, представляет собой ангидрат.

Кроме того, один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей кальций; {4-[(5,6-дифенилпирозин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат кристаллической формы 2, кристаллической формы 3 или кристаллической формы 5, как описано в настоящем документе.

Один вариант осуществления относится к кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетату формулы (I), полученному описанным в настоящем документе способом, для использования при лечении и/или профилактике заболевания и/или расстройства, выбранного из группы, состоящей из язвы, язвы пальца, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, язвы давления (пролежней), гипертензии, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического кровообращения (например, хронической окклюзии артерии, перемежающейся хромоты, периферической эмболии, вибрационного синдрома, болезни Рейно), заболевания соединительной ткани (например, системной красной волчанки, склеродермии, смешанного заболевания соединительной ткани, васкулитного синдрома), реокклюзии/рестеноза после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), артериосклероза, тромбоза (например, тромбоза сосудов головного мозга в острой фазе, легочной эмболии), транзиторной ишемической атаки (ТИА), диабетической нейропатии, ишемического расстройства (например, инфаркта головного мозга, инфаркта миокарда), стенокардии (например, стабильной стенокардии, нестабильной стенокардии), хронических заболеваний почек, включая гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии, аллергии, бронхиальной астмы, рестеноза после коронарного вмешательства, такого как атерэктомия и имплантация стента, тромбоцитопении после диализа, заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей [например, заболеваний почек (таких как тубулоинтерстициальный нефрит), респираторных заболеваний (например, интерстициальной пневмонии, (идиопатического) легочного фиброза, хронической обструктивной болезни легких), заболеваний пищеварительного тракта (например, гепатоцирроза, вирусного гепатита, хронического панкреатита и скirrosного рака желудка), сердечно-сосудистых заболеваний (например, миокардиального фиброза), заболеваний костей и суставов (например, фиброза костного мозга и ревматоидного артрита), заболеваний кожи (например, рубца после операции, рубца после ожога, келоида и гипертрофического рубца), гинекологических заболеваний (например, гистеромиомы), заболеваний мочевой системы (например, гипертрофии простаты), других заболеваний (например, болезни Альцгеймера, склерозирующего перитонита, сахарного диабета I типа и образования спаек между органами после операции)],

эректильной дисфункции (например, диабетической эректильной дисфункции, психогенной эректильной дисфункции, психотической эректильной дисфункции, эректильной дисфункции, ассоциированной с хронической почечной недостаточностью, эректильной дисфункции после внутритазовой операции по удалению предстательной железы и сосудистой эректильной дисфункции, ассоциированной со старением и атеросклерозом), воспалительного заболевания кишечника (например, язвенного колита, болезни Крона, туберкулеза кишечника, ишемического колита и язвы кишечника, ассоциированной с болезнью Бехчета), гастрита, язвы желудка, ишемической офтальмопатии (например, окклюзии артерии сетчатки, окклюзии вены сетчатки, ишемической нейропатии зрительного нерва), внезапной потери слуха, аваскулярного некроза кости, повреждения кишечника, вызванного введением нестероидного противовоспалительного средства, и симптомов, ассоциированных со стенозом поясничного отдела позвоночного канала.

Предпочтительное заболевание и/или расстройство выбрано из группы, состоящей из язвы, язвы пальца, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического кровообращения, заболевания соединительной ткани, хронических заболеваний почек, включая гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии, заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей, или респираторных заболеваний.

Особенно предпочтительной является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).  
Особенно предпочтительной является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ),

Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат формулы (I), полученный описанным в настоящем документе способом, имеет высокую степень чистоты. Это особенно важно для получения инъекционных препаратов, т. е. инъекционных препаратов длительного действия.

Поэтому кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}-ацетат, получаемый описанным в настоящем документе способом, в частности, является



приемлемым для использования при лечении вышеуказанных заболеваний и/или расстройств, предпочтительно в форме препарата для внутримышечной или подкожной инъекции. Таким образом, инъекционный препарат представляет собой инъекционный препарат длительного действия (ИПДД). Термин «инъекционный препарат длительного действия» используется в настоящем документе для интервала введения от одной недели до трех месяцев, или от 1 недели до двух месяцев, или от 1 недели до одного месяца, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 недель.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения субъекта, страдающего вышеуказанными заболеваниями и/или расстройствами, в частности ЛАГ, причем указанный способ включает в себя введение терапевтически эффективного количества кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата, получаемого способом, описанным в настоящем документе. Предпочтительно способ включает в себя введение кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата, получаемого способом, описанным в настоящем документе, посредством внутримышечной или подкожной инъекции.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количествам, или концентрациям, кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата, обеспечивающим эффективные уровни в плазме для лечения указанных заболеваний, в частности, ЛАГ. Например, терапевтически эффективное количество может составлять от 1 до 200 мг, например от 2 до 150 мг или от 5 до 100 мг и, в частности, от 25 до 100 мг кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата в месяц. Под «эффективными уровнями в плазме» понимаются такие уровни {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты в плазме, которые обеспечивают эффективное лечение или эффективную профилактику указанных заболеваний и/или расстройств, в частности, ЛАГ.

Термин «субъект», в частности, относится к человеку.

Все процитированные в настоящем документе документы полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение.

Все диапазоны, при наличии, являются включающими и комбинируемыми. Таким образом, ссылки на значения, указанные в диапазонах, включают в себя каждое значение в пределах этого диапазона. Например, диапазон, определенный как диапазон от 400 до 450 ч/млн, включает в себя 400 ч/млн и 450 ч/млн в качестве независимых вариантов осуществления. Диапазоны от 400 до 450 ч/млн и от 450 до 500 ч/млн могут быть объединены в диапазон от 400 до 500 ч/млн.

## **ПРИМЕРЫ**

### **Сокращения (используемые в настоящем документе и в приведенном выше описании):**

|                 |  |
|-----------------|--|
| ADME            | абсорбция, распределение, метаболизм и выделение             |
| АФИ             | активный фармацевтический ингредиент                         |
| водн.           | водный   |
| ч               | час (-ы)   |
| 15 ВЭЖХ         | высокоэффективная жидкостная хроматография                   |
| IC Ca           | ионная хроматография для определения кальция                 |
| в/м             | внутримышечно  |
| INCI            | Международная номенклатура косметических ингредиентов        |
| МНН             | международное непатентованное наименование                   |
| 20 рецептор IP  | рецептор простациклина                                       |
| ISO             | Международная организация по стандартизации                  |
| ИПДД            | инъекционный препарат длительного действия                   |
| Анализ ЖХ       | жидкостная хроматография-количественный анализ               |
| мин             | минута (-ы)  |
| 25 mM           | миллимоль  |
| ЛАГ             | легочная артериальная гипертензия                            |
| ХТЭЛГ           | хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия          |
| ФК              | фармакокинетический  |
| ПВП             | поливинилпирролидон  |
| 30 Дост. кол-во | достаточное количество (настолько, насколько это достаточно) |
| ОВ              | относительная влажность                                      |
| КТ              | комнатная температура  |

|   |             |   |
|---|-------------|---|
|   | п/к         | подкожно                                  |
|   | СЭЖХ        | сверхэффективная жидкостная хроматография |
|   | WFI         | вода для инъекций                         |
|   | ВОЗ         | Всемирная организация здравоохранения     |
| 5 | масс./об.   | масса на объем                            |
|   | масс./масс. | масса на массу                            |
|   | масс.       | масса                                     |
|   | XRPD        | рентгеновская порошковая дифрактометрия   |

## 10 Анализ рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

### Способ XRPD

Дифрактограмму XRPD формы 1 получали на дифрактометре PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD. Прибор был оснащен рентгеновской трубкой Cu LFF.

Композицию наносили на держатель пробы с нулевым дифракционным фоном.

### 15 ПАРАМЕТРЫ ПРИБОРА

|                        |                       |
|------------------------|-----------------------|
| Напряжение генератора: | 45 кВ                 |
| Мощность генератора:   | 40 мА                 |
| Геометрия:             | Брегг-Брентано        |
| Стадия:                | вращающееся основание |

### 20 УСЛОВИЯ ИЗМЕРЕНИЯ

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| Режим сканирования:    | продолжение |
| Диапазон сканирования: | 3–50 ° 2θ   |
| Размер шага:           | 0,02 °/шаг  |
| Время подсчета:        | 30 с/шаг    |

25 Время оборота вращателя: 1 сек

Тип излучения: CuKa

Путь падающего луча

Путь дифрагированного луча

Программ. щель дивергенции: 15 мм

Длинный противорассеивательный экран: +

Щель Соллера: 0,04 рад

Щель Соллера: 0,04 рад

30 Маска луча: 15 мм

Ni фильтр: +

Противорассеивательная щель: 1 °

Детектор: X'Celerator

Клинообразное препятствие для луча: +

Дифрактограмму XRPD формы 2 собирали на дифрактометре Bruker D8 с использованием излучения Cu K $\alpha$  (40 кВ, 40 мА) и гониометра  $\theta$ -2 $\theta$  (theta-2theta), снабженного Ge-монокроматором. Падающий луч проходит через щель дивергенции 2,0 мм, за которой следует противорассеивательная щель 0,2 мм и кромка клинообразного препятствия. Дифрагированный луч проходит через приемную щель 8,0 мм со щелями Соллера 2,5 °, за которыми следует детектор Lynxeye. Программное обеспечение для сбора и анализа данных представляло собой Diffrac Plus XRD Commander и Diffrac Plus EVA соответственно.

Образцы тестировали в условиях окружающей среды в виде плоско пластинчатых образцов с использованием порошка. Образец готовили на полированной кремниевой подложке с нулевым фоном (510) путем осторожного надавливания на плоскую поверхность или упаковывали в вырезанную полость. Образец вращали на его собственной плоскости.

Данные:

- Угловой диапазон: 2–42 ° 2 $\theta$ (theta)
- Размер шага: 0,05 ° 2 $\theta$ (theta)
- Время сбора 0,5 с/шаг (общее время сбора: 6,40 мин)

Дифрактограмму XRPD формы 3 получали на дифрактометре PANalytical Empyrean с использованием излучения Cu K $\alpha$  (40 кВ, 40 мА) в геометрии пропускания. На падающем луче использовали щель 0,5 °, маску 4 мм и щели Соллера 0,04 рад с фокусирующим зеркалом. Детектор PIXcel<sup>3D</sup>, помещенный на дифрагированный луч, был снабжен приемной щелью и щелями Соллера 0,04 рад. Для сбора данных использовали программное обеспечение X'Pert Data Collector с использованием X'Pert Operator Interface. Данные были проанализированы и представлены с использованием Diffrac Plus EVA или HighScore Plus. Образцы готовили и анализировали в металлическом 96-луночном планшете в режиме пропускания. Между металлическими листами на металлической луночной пластине использовали рентгеновскую прозрачную пленку и порошки (приблизительно 1–2 мг).

В режиме сканирования для металлической пластины использовали ось гониосканирования, тогда как для пластины Millipore использовали сканирование 2 $\theta$  (theta).

Данные стандартного способа сбора данных скрининга:

- Угловой диапазон: 2,5–32,0 ° 2θ(theta)
- Размер шага: 0,0130 ° 2θ(theta)
- Время сбора 12,75 с/шаг (общее время сбора: 2,07 мин)

5

Дифрактограмму XRPD формы 5 получали на дифрактометре Bruker D8 (Bruker D8 Advance).

Способ XRPD:

детектор: LYNXEYE\_XE\_T (режим 1D)

10 Открытый угол: 2,94°

Режим сканирования: Непрерывный PSD быстрый

Излучение: Cu/K-Alpha1 (гамма = 1,5418 Ангстрем)

Мощность генератора рентгеновского излучения: 40 кВ, 40 мА

Размер шага: 0,02°

15 Время на шаг: 0,12 секунды на шаг

Диапазон сканирования: от 3 ° до 40 °

Первичные щели пути луча: Первичная моторизованная щель Twin\_Primary 10,0 мм по длине образца; Ось Соллера SollerMount 2,5 °

Вторичные щели пути луча: Детектор OpticsMount, щель Соллера 2,5 °; Вторичная

20 моторизованная щель Twin\_Secondary 5,2 мм

Скорость вращения образца: 15 об/мин

### **Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)**

25 Данные ДСК формы 2 (и формы 3 соответственно) собирали на приборе TA Instruments Q2000, оборудованном автоматическим пробоотборником на 50 позиций. 1,5 мг вещества формы 2 (1,7 мг в случае формы 3) взвешивали в алюминиевом поддоне с точечными отверстиями, нагревали при 10°C/мин от 25°C до 250°C. Над образцом поддерживали продувку азотом при 50 мл/мин. Пиковые температуры указаны для температур плавления.

### Термогравиметрический анализ (ТГА)

Данные ТГА формы 2 (и формы 3 соответственно) собирали на приборе TA Instruments Q500, оборудованном автоматическим пробоотборником на 16 позиций. Обычно около 5–10 мг образца (7,7 мг в случае формы 2; 6,0 мг в случае формы 3) загружали на предварительно тарированный алюминиевый поддон и нагревали при 10°C/мин от 25°C до 350°C. Над образцом поддерживают продувку азотом при 60 мл/мин-1.

### Ионная хроматография

Содержание кальция определяли с использованием ионной хроматографии. Подготовку образца выполняли путем взвешивания 10 мг образца в колбе объемом 50 мл. Добавляли приблизительно 25 мл MeOH : H<sub>2</sub>O (50 : 50 об./об.), после чего добавляли пару капель конц. водн. HCl до получения гомогенного раствора (раствор становится желтым). Образец дополнительно разводили до требуемого объема с использованием MeOH : H<sub>2</sub>O (50 : 50 об./об.). Полученный раствор разводили в 2 раза путем внесения 10 мл в колбу объемом 20 мл при помощи пипетки и разведения тем же растворителем для разведения. Анализ проводили с использованием ионного хроматографа Thermoscientific Dionex IC 5000+ с использованием детектора теплопроводности, работающего при 35 °C. Разделение выполняли на аналитической колонке Dionex IonPac CS12A (2 x 250 мм), соединенной с защитной колонкой Dionex IonPac CG12A (2 x 250 мм), с использованием температуры колонки 30 °C. Картридж генератора элюента использовали для получения элюента, метансульфоновой кислоты (MSA), которую доставляли в постоянной концентрации 20 mM в течение 15 минут при скорости потока 0,25 мл/мин. Подавление выполняли с использованием 2 мм подавителя Dionex CDRS 600, работающего при 15 mA. Для калибровки использовали стандартные растворы катионов, содержащие Li, Na, K, Mg и Ca, с концентрацией 0,5, 1,0, 2,5, 5,0 и 10 ч/млн масс./масс. Их получали, начиная с коммерчески доступного стандартного раствора катионов IC с концентрацией 10 ч/млн (Merck) путем разведения водой MilliQ. Для анализа использовали объем инъекции 10 мкл. Аналитическая ошибка составляет 0,1%. Результаты по Ca<sup>2+</sup> представлены в % масс./масс. Концентрацию аналитов автоматически рассчитывают с помощью программного обеспечения Chromeleon.

Содержание  $\text{Ca}^{2+}$  может быть ниже теоретического значения 4,5693% масс./масс. в случае, если продукт содержит воду или другие остаточные растворители, или в случае, если имеется небольшой избыток метаболита селексипага.

## 5 Примеры

### **Пример 1. Получение кальция; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата без затравки**

В реактор объемом 400 мл, состоящий из двух частей, добавляли 12 г (28,604 ммоль) {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты и добавляли 145,34 г ацетона/воды (95/5% масс./масс.). Применяли перемешивание с линейным увеличением скорости до 400 об/мин, реактор нагревали до 50°C при 1 К/мин и поддерживали при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляли 15 об.% (4,2 мл)  $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ , растворенного в воде (исходный раствор, содержащий 2,51 г (15,012 ммоль)  $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$  в 26,66 г воды)) в течение 30 мин. Смесь выдерживали в течение 8 ч. Затем оставшуюся часть исходного раствора  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ , растворенного в воде, добавляли в течение 2 ч. Смесь перемешивали в течение 7,75 ч, и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали 24 г (2 г/г) ацетона/воды 80/20% масс./масс. при 50°C. После сушки при 50°C в вакууме и продувки  $\text{N}_2$  получали 12,46 г кристаллического кальция; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата (99,3%) (кристаллическая форма 1). IC  $\text{Ca}^{2+}$  4,41% масс./масс.

### **Пример 2. Получение кальция; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата с затравкой**

#### Фаза 1. Растворение

1,6 кг (3,814 моль) {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты растворяли в 17,7776 кг ацетона / очищенной воды 95/5% масс./масс. Реактор нагревали до температуры реактора 50°C при 1 К/мин, затем перемешивали в течение еще 30 мин.

## Фаза 2. Полировочная фильтрация

Выполняли стадию полировочной фильтрации (фильтр CUNO 0,5 микрометра) и реактор как можно быстрее нагревали до температуры реактора 50 °С. Полировочный фильтр промывали 0,8 кг ацетона/очищенной воды 95/5% масс./масс.

## 5 Фаза 3. Затравка и первое дозирование $\text{Ca}(\text{OAc})_2$

Затем в раствор вносили затравку 16 г кристаллов кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата (1% масс./масс. из расчета на 1,6 кг исходного вещества) и выжидали в течение 90 мин. Затем линейно дозировали 15 масс.% раствора  $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ , растворенного в очищенной воде (исходный раствор, содержащий 317,64 г (1,900 моль)  $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \times 1/2\text{H}_2\text{O}$ , растворенный в 3,5552 кг воды) в течение 70 мин в смесь. Смесь выдерживали в течение 17 ч.

## Фаза 4. Второе дозирование $\text{Ca}(\text{OAc})_2$

Затем остальные 85 масс.% раствора  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ , растворенного в очищенной воде, линейно дозировали в течение 271 мин. Смесь перемешивали в течение 19 ч.

## 15 Фаза 5. Фильтрация и сушка

Полученное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат промывали 3,2 кг ацетона/очищенной воды 80/20% масс./масс. при 50 °С. Его сушили при 50 °С в вакууме и продувке  $\text{N}_2$  и гомогенизировали через сито с размером ячеек 2 мм.

Получали 1,481 кг кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}ацетата (как определено в формуле (I)) (выход 88,5%).

Необязательная фаза повторного суспендирования б:

В случае, если продукт фазы 5 имеет содержание свободной {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты выше 2%, стадия повторного суспендирования может происходить следующим образом:

25 Продукт (1,481 кг), полученный выше (после фазы 5), повторно суспендировали в 3,2 кг  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ , растворенного в очищенной воде (концентрация = 10 г/100 г). Его нагревали до 50°С со скоростью 1 К/мин с последующим перемешиванием в течение 12 ч. Затем охлаждали до 20°С со скоростью 0,5 К/мин и перемешивали в течение 4 ч. Его



фильтровали и промывали 2 раза по 16 кг очищенной воды, сушили при 50°C в вакууме и при продувке N<sub>2</sub>. После сушки его гомогенизировали через сито с размером ячеек 2 мм. Выходные данные: 1,377 кг (выход = 93,0%) IC Ca<sup>2+</sup>: 4,20% масс./масс.

**Пример 3. Получение кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата с использованием Са(ОН)<sub>2</sub>**

5 В реактор добавляли 59,9 г {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты, 10,6 г гидроксида кальция (1 молярный экв.) и 1,5 л EtOH/воды 50/50 об.%. Растворяли при 50°C и перемешивали в течение 2 суток. Через 2 суток раствор охлаждали до 20°C. Твердое вещество выделяли путем  
10 вакуумной фильтрации и сушили на воздухе в течение 5 минут, затем сушили при 50°C в вакуумной печи в течение 16 ч. Выделяли 64 г (102%) кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата (все еще содержащего остаточный Са(ОН)<sub>2</sub>). IC Ca<sup>2+</sup>: 7,57% масс./масс.

**Пример 4. Получение аморфной формы кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата**

15 Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат (30 г) (полученный из партии, аналогичной примеру 3) нагревали до 210°C в печи в течение 20 мин до расплавления образца. Затем расплавленное вещество быстро охлаждали до -18°C с получением стекла.  
20 Безводная форма остается физически стабильной (аморфной) после 7 суток хранения в условиях 25 °C/97% относительной влажности и 40 °C/75% относительной влажности.

**Пример 5. Получение формы 2 кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата**

25 К аморфному кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетату (30 мг) добавляли 0,6 мл метанола, и образец суспендировали при 60 °C в инкубаторе на платформе-шейкере в течение 6 суток, и полученное твердое вещество выделяли в виде формы 2.

Форма 2 представляет собой безводную форму, которая плавится при 175,6°C с теплотой плавления 46 Дж/г. Она содержит дополнительную эндотерму при 122,9°C (5

Дж/г). Анализ ТГА демонстрирует потери массы, связанные с потерей воды, 0,3% при температуре от КТ 100°C, и 1,0% при 100–200°C.

5 Форма 2 слегка гигроскопична (демонстрирует обратимое изменение массы на 2% в диапазоне от 0 до 90% относительной влажности) и физически стабильна после 7 суток хранения в условиях 25 °C/97% относительной влажности и 40 °C/75% относительной влажности.

Рентгенограмма, ДСК и ТГА показаны на Фиг. 2, 3 и 4.

**Пример 6. Получение формы 3 кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата**

10 К аморфному кальцию; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетату (300 мг) добавляли 6 мл анизола, и образец перемешивали при 60 °C со скоростью 500 об/мин в течение 8 суток. Полученную белую суспензию отделяли фильтрованием и сушили в вакуумной печи при КТ в течение ночи с получением формы 3.

15 Было показано, что форма 3 представляет собой группу изоструктурных сольватов, выделенных из толуола и анизола, т. е. ее также получают по той же процедуре с использованием толуола.

20 Анализ ТГА демонстрирует потерю массы 10,8% (КТ-190 °C) и 1,1% в диапазоне 190–270 °C (общая потеря массы 10,9%, что соответствует 0,5 моль-экв. анизола). ДСК демонстрирует широкий эндотермический сигнал с максимумом при 164,9 °C (87 Дж/г) ввиду плавления/разрушения сольватированной формы. Дополнительный эндотермический сигнал наблюдается при 196,2 °C (3 Дж/г) при дальнейшем нагревании и соответствует плавлению формы 1.

Рентгенограмма, ДСК и ТГА формы 3 показаны на Фиг. 5, 6 и 7.

25 **Пример 7. Получение формы 5 кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата**

Форма 5 представляет собой продукт дегидратации формы 1 и была получена в результате эксперимента XRD при переменной температуре, проведенного с формой 1.

При температуре 190 °С (КТ до 190 °С и выдержке 2 мин; от 190 °С до 25 °С и выдержке 2 мин) форма 1 превращается в форму 5; когда температура возвращается к 25 °С, форма 5 превращается обратно в форму 1. Этот результат также свидетельствует о том, что гидратная форма 1 демонстрирует обратимый режим дегидратации-гидратации.

Рентгенограмма формы 5 показана на Фиг. 8.

### Пример 8. ФК исследование осуществимости на крысах

Начальное ФК исследование на крысах было проведено для демонстрации потенциала ИПДД водной микросуспензии кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата. Для этого исследования получали водные микросуспензии селексипага, {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты и кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата. Обзор плана исследования можно найти в таблице 1.

Таблица 1. План ФК исследования на крысах (ADME) для демонстрации осуществимости ИПДД

| Группа | Состав                             | АФИ                                  | Экв. концентрация АФИ (мг/мл) | Размер частиц (Dv50, мкм) | Метод введения | Доза (мг/кг) |
|--------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------|--------------|
| F      | PVP K17<br>цитратный<br>буфер pH 5 | Селексипаг                           | 125                           | 6,6                       | в/м            | 50           |
| G      | PVP K17<br>цитратный<br>буфер pH 8 | Соль Ca<br>метаболита<br>селексипага | 125                           | 3,5                       | в/м            | 50           |
| H      | PVP K17<br>цитратный<br>буфер pH 5 | Метаболит<br>селексипага             | 125                           | 4,3                       | в/м            | 50           |

Профили высвобождения и средние значения AUC для различных составов представлены на Фиг. 9.

Как показано на Фиг. 9, в исследуемой группе, получавшей соль Ca АСТ-333679, концентрации в плазме значительно ниже по сравнению с обеими другими группами, что демонстрирует профиль высвобождения длительного действия до 336 часов (т. е. 14 суток) и AUC увеличивается до 720 часов. Селексипаг и его метаболит (группы F и H)

не демонстрировали профиля высвобождения длительного действия из-за их высокой растворимости и скорости растворения.

**Пример 9. Получение кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата с использованием других источников кальция с высокой растворимостью в воде**

6,9 г {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты растворяли в 100 г ацетона/очищенной воды 95/5% масс./масс. при 50°C. Первый источник кальция, растворенный в воде (0,5 моль/моль), добавляли к смеси со скоростью 0,1 мл/мин до достижения соотношения ацетона/воды 70/30% масс./масс. Смесь перемешивали в течение 4 часов. Твердое вещество выделяли при 50 °С и промывали 2 г/г ацетона/воды 70/30% масс./масс. Продукт высушивали при 50 °С. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

| Источник Са              | IC Са | Анализ ЖХ | Примеси ЖХ | Выход (%F/F) | Профиль XRD |
|--------------------------|-------|-----------|------------|--------------|-------------|
| пропионат кальция        | 4,31% | 99,5%     | нет        | 92,8%        | Форма 1     |
| формиат кальция          | 4,31% | 101,6%    | нет        | 86,1%        | Форма 1     |
| гипофосфит кальция       | 22,0% | 0,40%     | нет        | 15,3%        | *           |
| пируват кальция          | 8,17% | 63,7%     | нет        | 23,6%        | Форма 1     |
| гидрат L-лактата кальция | 5,73% | 78,7%     | нет        | 63,1%        | Форма 1     |

15 \* указывает на то, что форма вещества не была определена из-за низкого выхода

**Пример 10. Получение кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата с использованием других источников кальция с высокой растворимостью в воде**

6,9 г {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты  
 5 растворяли в 100 г ацетона/очищенной воды 80/20% масс./масс. при 50°C. Первый источник кальция, растворенный в воде (0,5 моль/моль), добавляли к смеси со скоростью 0,1 мл/мин до достижения соотношения ацетона/воды 55/45% масс./масс. Смесь перемешивали в течение 4 часов. Твердое вещество выделяли при 50 °С и промывали 2 г/г ацетона/воды 55/45% масс./масс. Продукт высушивали при 50 °С.  
 10 Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3

| Источник Са   | IC Са | Анализ ЖХ | Примеси ЖХ | Выход (%F/F) | Профиль XRD                               |
|---|-------|-----------|------------|--------------|---|
| пируват кальция                                       | 1,50% | 96,6%     | нет        | 81,6%        | смесь формы 1 и формы 2 свободной кислоты |
| гидрат L-лактата кальция                              | 3,68% | 92,5%     | нет        | 86,1%        | смесь формы 1 и формы 2 свободной кислоты |
| моногидрат гемикальциевой соли L-глицериновой кислоты | 3,05% | 82,2%     | нет        | 92,5%        | смесь формы 1 и формы 2 свободной кислоты |

**Пример 11. Получение кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата с использованием других источников кальция со средней растворимостью в воде**

1 г {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты  
 5 растворяли в 100 г ацетона/очищенной воды 80/20% масс./масс. при 50°C. Первый источник кальция, растворенный в воде (0,5 моль/моль), добавляли к смеси в течение 4 часов до достижения соотношения ацетона/воды 55/45% масс./масс. Смесь перемешивали в течение 17–22 часов. Твердое вещество выделяли при 50 °С и промывали 2 г/г ацетона/воды 55/45% масс./масс. Продукт высушивали при 50 °С.  
 10 Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4

| Источник Са                                     | IC Са | Анализ ЖХ | Примеси ЖХ | Выход (%F/F) | Профиль XRD   |
|---|-------|-----------|------------|--------------|---------------|
| кальций-динатриевая соль эдетовой кислоты       |       |           |            | 2,9%         | *             |
| D-глюконат кальция в виде моногидрата           | 8,35% | 0,32%     | нет        | 37,8%        | не обнаружено |
| Дигидрат кальциевой соли D-глицериновой кислоты |       |           |            | 1,4%         | *             |

\* = форма вещества не была определена из-за низкого выхода  
 не обнаружено = форма вещества не была определена

15 **Пример 12. Получение кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата с использованием других источников кальция с низкой растворимостью в воде**

1 г {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты в 100 г ацетона/очищенной воды 70/30% масс./масс. и 0,5 моль/моль первого источника  
 20 кальция перемешивали в течение 5 суток при 50°C. Твердое вещество выделяли при

50 °С и промывали 2 г/г ацетона/воды 70/30% масс./масс. Продукт высушивали при 50 °С. Результаты приведены в таблице 5.

Таблица 5

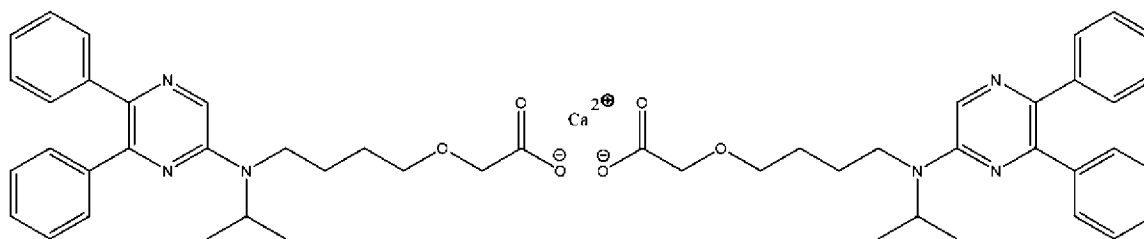
| Источник Са  | IS<br>Са | Анализ<br>ЖХ | Примеси<br>ЖХ | Выход<br>(%F/F) | Профиль<br>XRD   |
|--|----------|--------------|---------------|-----------------|------------------|
| пантотенат кальция                                     | 4,17%    | 96,1%        | нет           | 79,9%           | Форма 1          |
| цитрат кальция в виде<br>трехосновного<br>тетрагидрата | 20,7%    | 0,17         | нет           | 59,8%           | не<br>обнаружено |
| моногидрат оксалата<br>кальция                         |          |              |               | 9,1%            | *                |
| малат кальция  | 21,2%    | 0,21%        | нет           | 18,2%           | не<br>обнаружено |
| треонат кальция  | 13,2%    | 0,2%         | 1,31%         | 22,0%           | не<br>обнаружено |

\* = форма вещества не была определена из-за низкого выхода

5 не обнаружено = форма вещества не была определена

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата формулы (I) или его фармацевтически приемлемого гидрата или сольвата:



5

Формула (I);

включающий следующие стадии:

смешивание {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты и первого источника кальция с растворителем (а) с получением смеси;

10

нагревание или поддержание смеси при температуре в диапазоне от 20 °С до 85 °С;

выделение полученного твердого продукта; и

необязательно повторное суспендирование выделенного твердого продукта в растворе второго источника кальция в растворителе (b) при температуре в диапазоне от 20 °С до 85 °С.

15

2. Способ по п. 1, в котором стадия смешивания включает:

смешивание {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты и растворителя (а) с получением смеси; и

20

нагревание или поддержание смеси при температуре в диапазоне от 20 °С до 85 °С перед добавлением первого источника кальция.

3. Способ по п. 1, в котором первый источник кальция растворяют в растворителе (b) с получением раствора (b) перед добавлением раствора (b) к смеси {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты и растворителя (а).

25



4. Способ по п. 1, в котором стадии включают:

(1) растворение {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты в растворителе (а) с получением раствора (а);

5 (2) нагревание раствора (а) до температуры в диапазоне от 20 °С до 85 °С;

(3) растворение первого источника кальция в растворителе (б) с получением раствора (б);

(4) дозирование раствора (б) в раствор (а);

(5) выделение полученного твердого продукта; и

10 (6) необязательно повторное суспендирование продукта стадии (5) в растворе второго источника кальция в растворителе (б) при температуре в диапазоне от 20 °С до 85 °С.

5. Способ по п. 1, в котором первый источник кальция добавляют в количестве от 0,4 моль до 1 моль на моль {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-

15 ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты, или от 0,4 до 0,8 моль на моль {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты, или от 0,4 до 0,6 моль на моль {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты, или от 0,45 до 0,6 моль на моль {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты, или от 0,45 до 0,55 моль на моль {4-[(5,6-

20 дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты, или от 0,5 до 0,6 моль на моль {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты, или от 0,5 до 0,55 моль на моль {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутоксид}уксусной кислоты.

6. Способ по любому из пп. 1–5, в котором первый источник кальция добавляют двумя или более дозами.

25

7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором растворитель (а) представляет собой органический растворитель или органический растворитель, смешанный с водой.

8. Способ по п. 7, в котором органический растворитель в растворителе (а) выбран из группы, состоящей из ацетона, тетрагидрофурана (ТГФ), ацетонитрила, МЭК (метилэтилкетона), ДМСО, ДМФА, 1,4-диоксана, пиридина, диметилацетамида (ДМА),

30

метилацетата (MeOAc), метанола, этанола, пропанола (1-пропанола или 2-пропанола) и бутанола (1-бутанола, 2-бутанола, 2-метилпропан-1-ола или 2- метилпропанола).

9. Способ по п. 4, в котором раствор (а) подвергают стадии фильтрации.

10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором растворитель (b) выбран из воды или смеси воды и органического растворителя, предпочтительно воды.

11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором затравочные кристаллы кальция; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата формулы (I) добавляют к раствору (а) или смеси в количестве до 25% масс./масс. относительно количества {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}уксусной кислоты, применяемой в качестве исходного вещества.

12. Способ по п. 11, в котором затравочные кристаллы кальция; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата формулы (I) имеют порошковую рентгеновскую дифрактограмму с по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере девятью пиками, имеющими значения угла преломления  $2\theta$  (2theta), выбранные из:  $5,1^\circ$ ,  $5,4^\circ$ ,  $8,8^\circ$ ,  $9,9^\circ$ ,  $11,4^\circ$ ,  $13,4^\circ$ ,  $13,8^\circ$ ,  $16,3^\circ$ ,  $19,7^\circ$ ,  $20,9^\circ$ ,  $21,4^\circ$ ,  $22,9^\circ$ ,  $25,1^\circ$ , причем диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии получена с применением излучения Cu K $\alpha$ , причем точность значений  $2\theta$  (2theta) находится в диапазоне  $2\theta \pm 0,2^\circ$  (2theta  $\pm 0,2^\circ$ ).

13. Способ по любому из пп. 1–12, в котором первый, второй или оба источника кальция выбраны из Ca(OAc) $_2$ , пропионата кальция, формиата кальция и пантотената кальция.

14. Способ по п. 13, в котором первый источник кальция и необязательный второй источник кальция представляют собой Ca(OAc) $_2$ .

15. Продукт, полученный способом по любому из пп. 1–14.

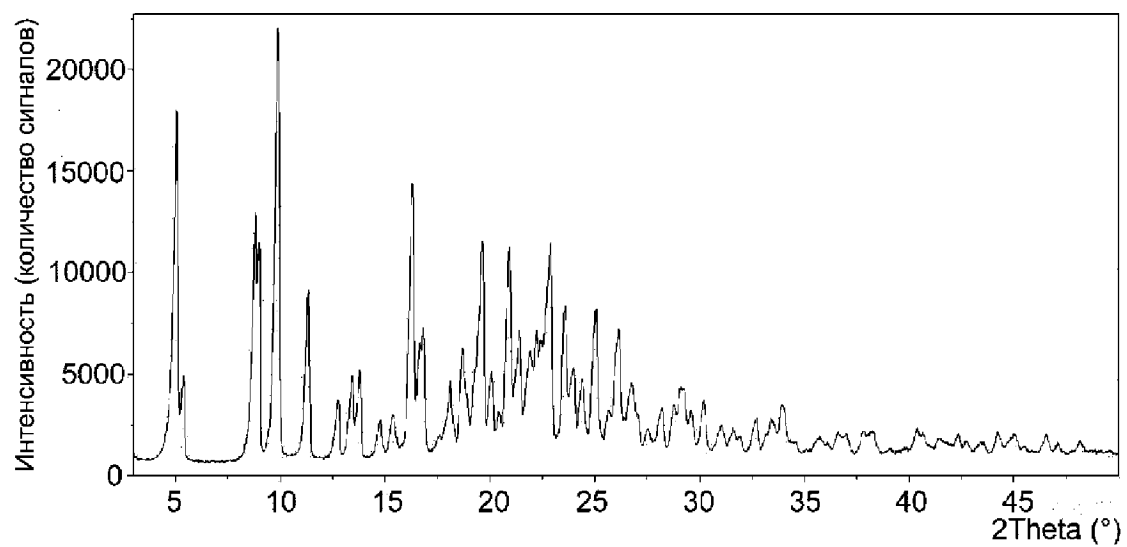
16. Кальций; {4-[(5,6-дифенилпиперазин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетат формулы (I) с содержанием Ca $^{2+}$   $7,0 \pm 0,1\%$  масс./масс. или менее, предпочтительно от  $7,0 \pm 0,1\%$  масс./масс. до  $4,0 \pm 0,1\%$  масс./масс.

17. Кристаллическая форма 2 кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата формулы (I), демонстрирующая порошковую рентгеновскую дифрактограмму с по меньшей мере пятью пиками, имеющими значения угла преломления  $2\theta$  ( $2\theta$ ), выбранные из  $3,2^\circ$ ,  $6,3^\circ$ ,  $7,7^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $10,4^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $24,0^\circ$   $2\theta$ ; предпочтительно по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере девятью пиками, выбранными из  $3,2^\circ$ ,  $6,3^\circ$ ,  $7,7^\circ$ ,  $9,3^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $10,4^\circ$ ,  $11,6^\circ$ ,  $12,7^\circ$ ,  $19,2^\circ$ ,  $22,9^\circ$ ,  $24,0^\circ$   $2\theta$ ; причем указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии получена с применением излучения  $\text{Cu K}\alpha$ ; и точность значений  $2\theta$  ( $2\theta$ ) находится в диапазоне  $2\theta \pm 0,2^\circ$  ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ).
18. Кристаллическая форма 3 кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата формулы (I), демонстрирующая порошковую рентгеновскую дифрактограмму с пиками, имеющими значения угла преломления  $2\theta$  ( $2\theta$ ), выбранные из  $4,5^\circ$ ,  $7,9^\circ$  или  $11,9^\circ$   $2\theta$ ; предпочтительно с по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере девятью пиками, выбранными из  $4,5^\circ$ ,  $4,8^\circ$ ,  $5,0^\circ$ ,  $7,9^\circ$ ,  $10,0^\circ$ ,  $11,9^\circ$ ,  $14,9^\circ$ ,  $15,6^\circ$ ,  $17,1^\circ$ ,  $18,7^\circ$ ,  $22,1^\circ$  и  $22,7^\circ$   $2\theta$ ; причем указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии получена с применением излучения  $\text{Cu K}\alpha$ ; и точность значений  $2\theta$  ( $2\theta$ ) находится в диапазоне  $2\theta \pm 0,2^\circ$  ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ).
19. Кристаллическая форма 5 кальция; {4-[(5,6-дифенилпиразин-2-ил)(пропан-2-ил)амино]бутокси}ацетата формулы (I), демонстрирующая порошковую рентгеновскую дифрактограмму с по меньшей мере пятью пиками, или по меньшей мере семью пиками, или по меньшей мере девятью пиками, имеющими значения угла преломления  $2\theta$  ( $2\theta$ ), выбранные из  $4,9^\circ$ ,  $8,8^\circ$ ,  $9,8^\circ$ ,  $11,0^\circ$ ,  $12,8^\circ$ ,  $13,1^\circ$ ,  $16,9^\circ$ ,  $19,5^\circ$ ,  $21,1^\circ$ ,  $21,5^\circ$  и  $22,6^\circ$   $2\theta$ ; причем указанная диаграмма рентгеновской порошковой дифрактометрии получена с применением излучения  $\text{Cu K}\alpha 1$ ; и точность значений  $2\theta$  ( $2\theta$ ) находится в диапазоне  $2\theta \pm 0,2^\circ$  ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ).
20. Фармацевтическая композиция, содержащая продукт по любому из пп. 17–19.
21. Фармацевтическая композиция по п. 20 в форме препарата для внутримышечной или подкожной инъекции.

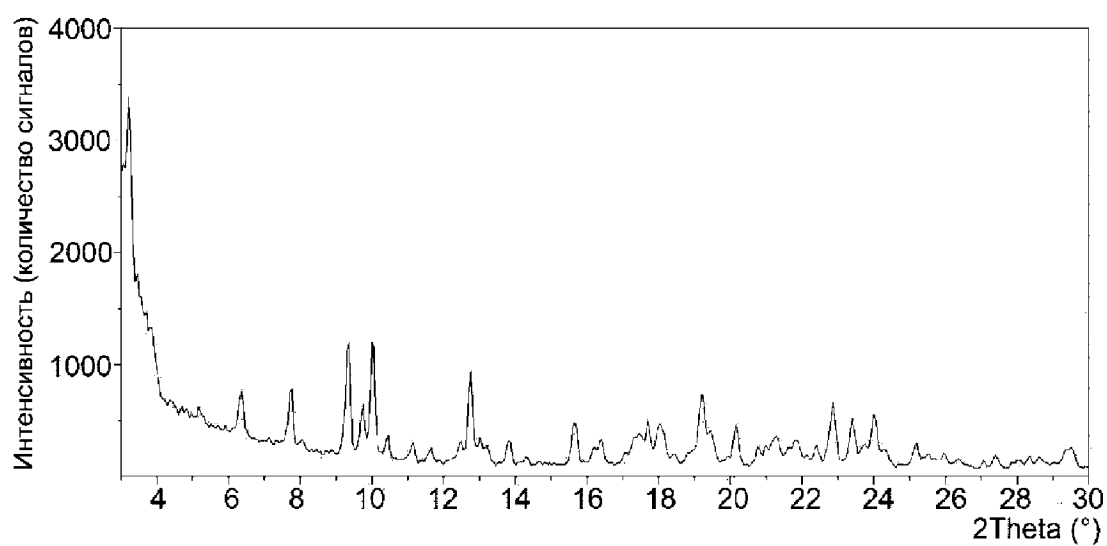
22. Продукт по любому из пп. 17–19 для применения при лечении или профилактике язвы, язвы пальца, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического кровообращения, заболевания соединительной ткани, хронических заболеваний почек, включая гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии, заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей, или респираторных заболеваний, предпочтительно легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) или хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ).

23. Способ профилактики и/или лечения язвы, язвы пальца, диабетической гангрены, диабетической язвы стопы, легочной гипертензии, легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, болезни Фонтена и легочной гипертензии, ассоциированной с болезнью Фонтена, саркоидоза и легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом, нарушения периферического кровообращения, заболевания соединительной ткани, хронических заболеваний почек, включая гломерулонефрит и диабетическую нейропатию на любой стадии, заболеваний, при которых наблюдается фиброз органов или тканей, или респираторных заболеваний, причем способ включает введение фармацевтической композиции по п. 20 или 21 субъекту-человеку, нуждающемуся в этом.

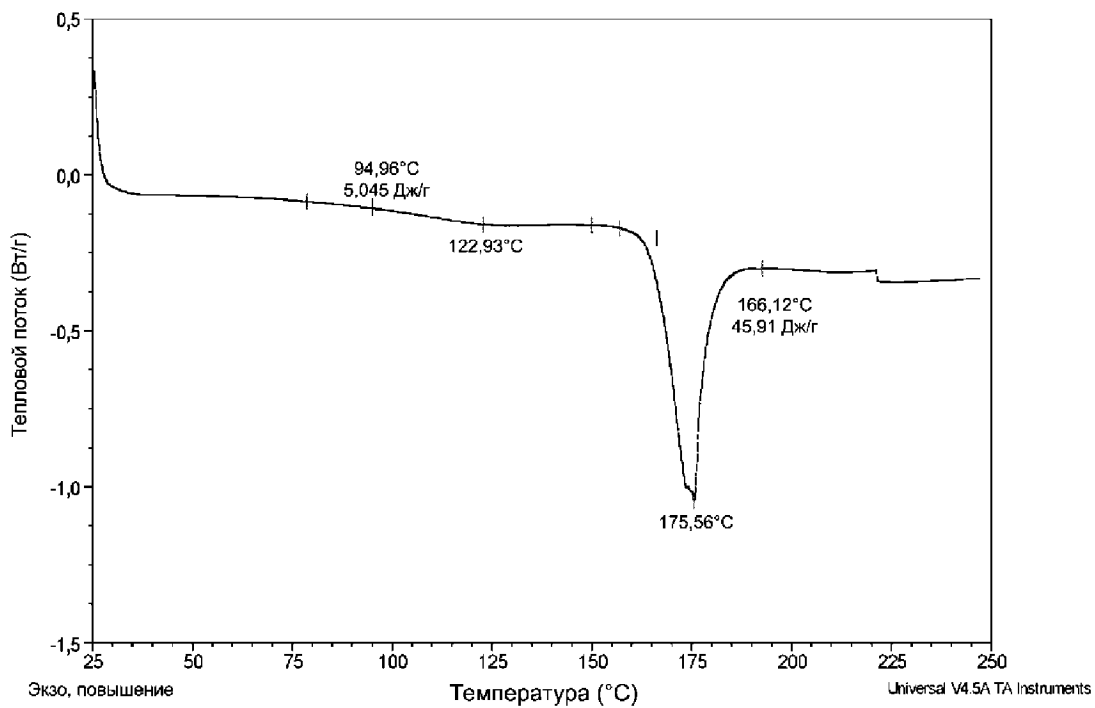
Фиг. 1



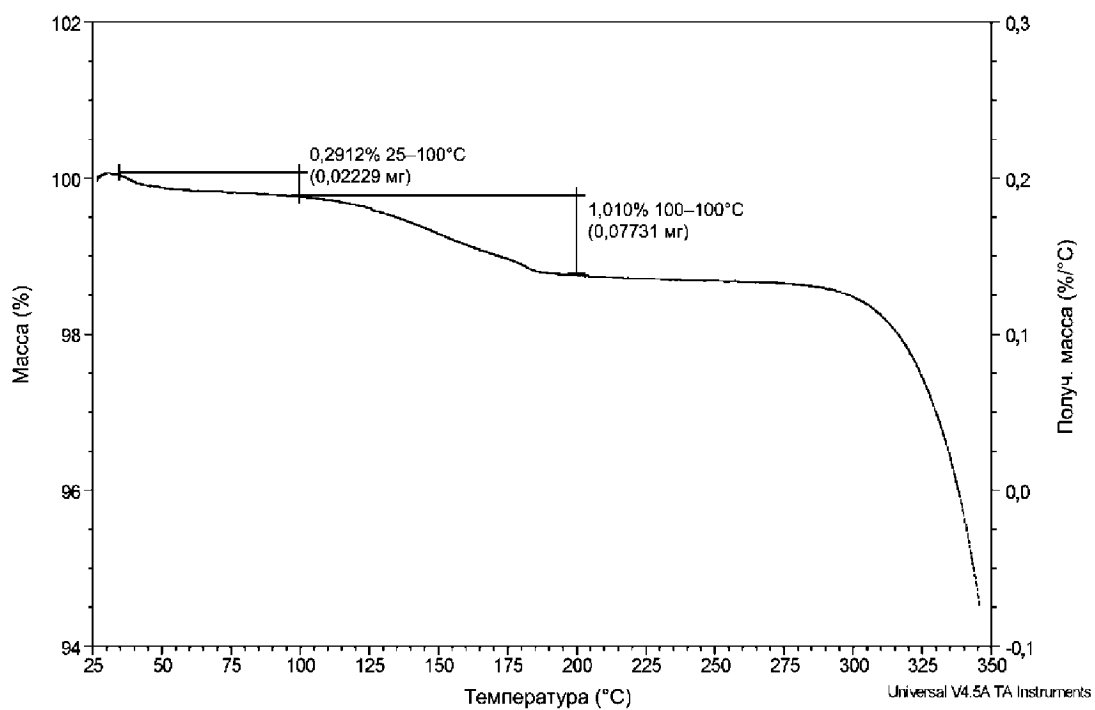
Фиг. 2



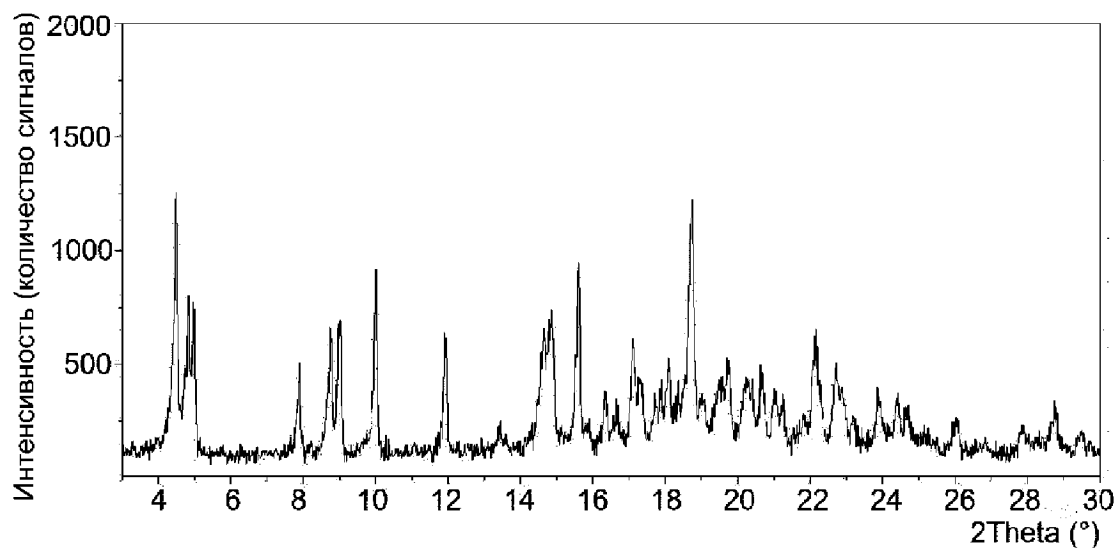
Фиг. 3



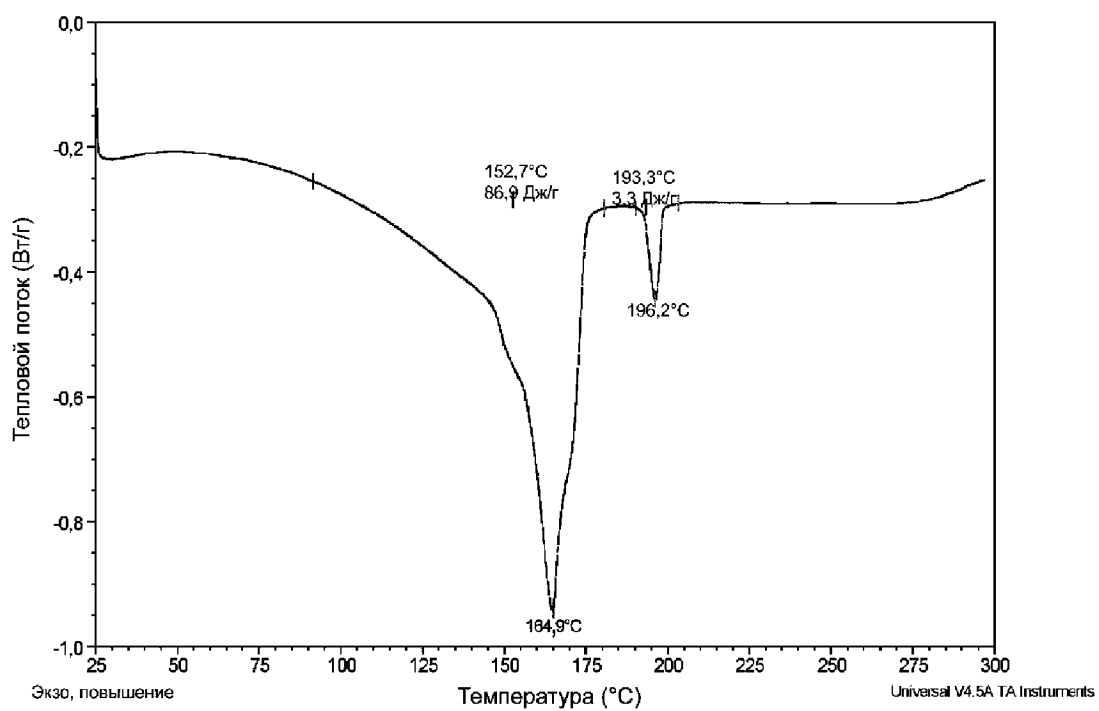
Фиг. 4



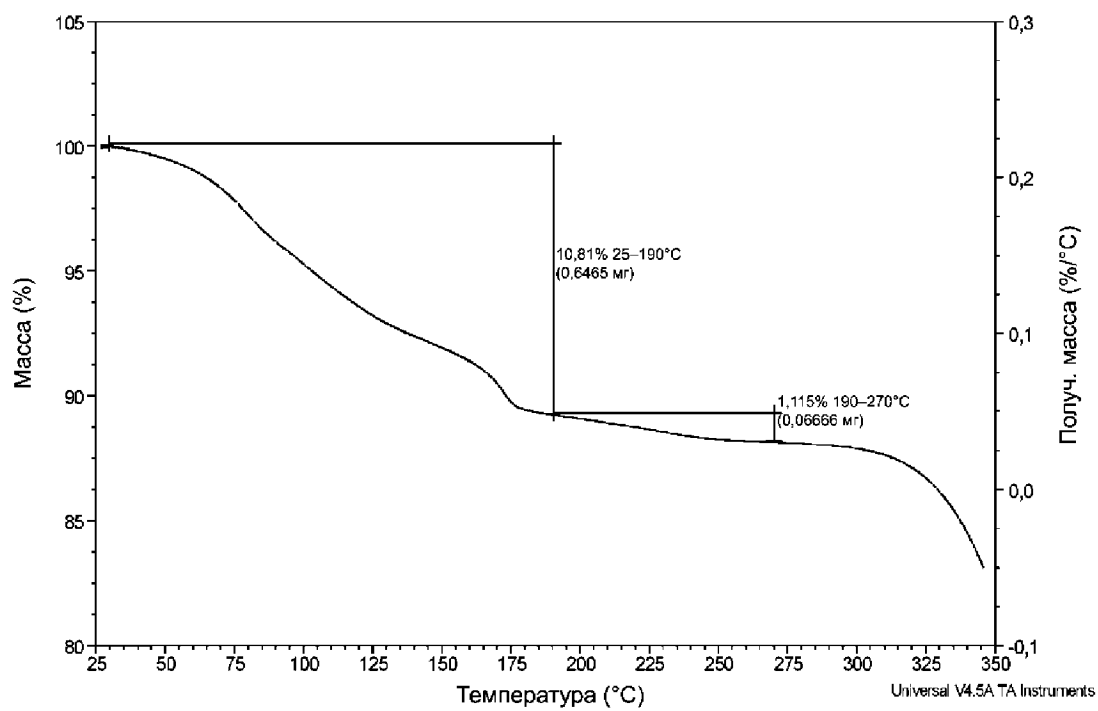
Фиг. 5



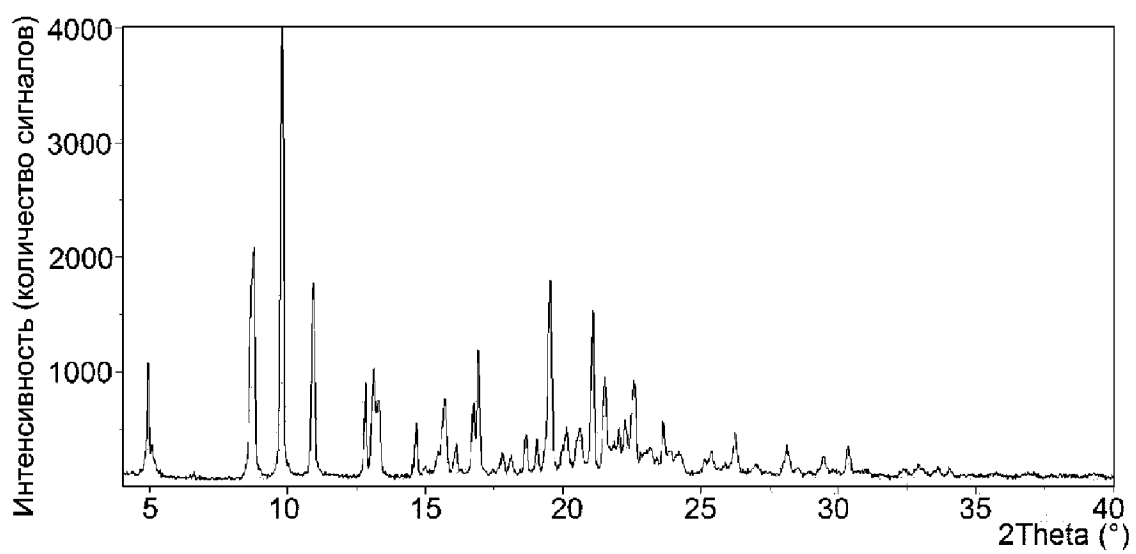
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8





Фиг. 9

