

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392523 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.10.30

(51) Int. Cl. *A61P 7/02* (2006.01)  
*C07D 401/10* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.03.04

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ (4S)-2<sup>4</sup>-ХЛОР-4-ЭТИЛ-7<sup>3</sup>-ФТОР-3<sup>5</sup>-  
МЕТОКСИ-3<sup>2</sup>,5-ДИОКСО-1<sup>4</sup>-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-3<sup>2</sup>Н-6-АЗА-3(4,1)-ПИРИДИН-1(1)-  
[1,2,3]ТРИАЗОЛ-2(1,2),7(1)-ДИБЕНЗЕНГЕПТАФАН-7<sup>4</sup>-КАРБОКСАМИДА

(31) 21161489.6

(72) Изобретатель:

(32) 2021.03.09

Левилайн Гюллауме, Якобс Тиа,

(33) EP

Оленик Бритта, Рубино Франко,

(86) PCT/EP2022/055521

Цим Кришан, Зова Михаль, Рёхриг

(87) WO 2022/189279 2022.09.15

Зузанне (DE)

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ  
(DE)

Квашнин В.П. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>Н-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-дибензенгептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамида, которые представляют собой кристаллическую модификацию I и кристаллическую модификацию II, к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению для контроля нарушений.

202392523

A1

A1

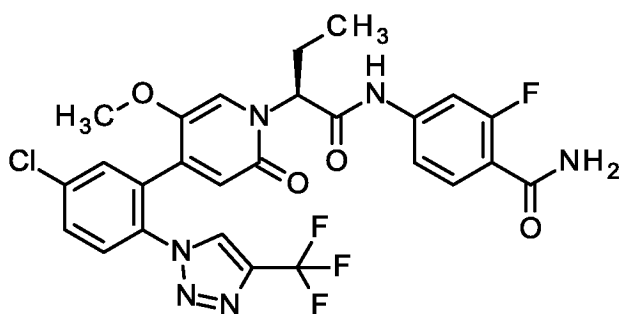
202392523

**КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ (4S)-2<sup>4</sup>-ХЛОР-4-ЭТИЛ-7<sup>3</sup>-ФТОР-3<sup>5</sup>-МЕТОКСИ-3<sup>2</sup>,5-ДИОКСО-1<sup>4</sup>-(ТРИФТОР-МЕТИЛ)-3<sup>2</sup>H-6-АЗА-3(4,1)-ПИРИДИН-1(1)-[1,2,3]ТРИАЗОЛ-2(1,2),7(1)-ДИБЕНЗЕНГЕПТАФАН-7<sup>4</sup>-КАРБОКСАМИДА**

**ОПИСАНИЕ**

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензэнгептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид, которые представляют собой кристаллическую модификацию I и кристаллическую модификацию II, к способам их получения, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению для контроля нарушений.

Соединение формулы (I), (4S)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензэнгептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид, также называемое 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид, известно из WO2017/005725 и имеет следующую формулу:



соединение формулы (I).

Соединение формулы (I) действует как ингибитор фактора XIa и благодаря этому специфическому механизму действия после перорального введения полезно для лечения и/или профилактики заболеваний, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических нарушений и/или тромботических или тромбоэмболических осложнений, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, включая заболевание коронарной артерии, стенокардию, инфаркт миокарда или тромбоз стента, а также нарушения в цереброваскулярных артериях и другие нарушения, приводящие к транзиторным ишемическим атакам (ТИА), ишемическим инсультам, включая

кардиоэмболические, а также некардиоэмболические инсульты, и/или нарушения периферических артерий, приводящие к заболеванию периферических артерий, включая окклюзию периферических артерий, острую ишемию конечностей, ампутацию, повторную окклюзию и рестенозы после таких вмешательств, как ангиопластика, имплантация стента или хирургическое вмешательство и шунтирование, и/или тромбоз стента.

Соединение формулы (I) можно получить, как описано в WO 2017/005725 в примере 234 и примере 235. Используя описанный способ, соединение формулы (I) получают в аморфной форме. Полученное соединение формулы (I) в аморфной форме не могло быть преобразовано в кристаллическую форму, не содержащую растворителя, даже путем проведения многочисленных экспериментов, таких как, например, 1) растворение соединения формулы (I) в растворителе и проведение типичных экспериментов по кристаллизации, включая, например, выпаривание растворителя и охлаждение растворов, или 2) суспендирование насыщенных растворов соединения формулы (I) в аморфной форме. Были протестированы различные типы растворителей, а также смеси растворителей.

В WO 2019/175043 описано, что соединение формулы (I) не может быть выделено в кристаллической форме, не содержащей растворителя, но соединение формулы (I), содержащееся в рацемической смеси, кристаллизуется. Такое поведение при кристаллизации соединения формулы (I), содержащегося в рацемической смеси, используется для простого и масштабируемого получения соединения формулы (I) (энантиомерно чистого) в аморфной твердой форме. Рацемический материал, содержащий соединение формулы (I), является кристаллическим и имеет гораздо более низкую растворимость в органических растворителях. На основании этого принципа различной кинетической растворимости желаемого соединения формулы (I) (энантиомерно чистого) в аморфной форме и рацемического материала, содержащего соединение формулы (I) в кристаллической форме, соединение формулы (I) (энантиомерно чистое) получают с высокими значениями *ee*.

Таким образом, задачей настоящего изобретения было предоставление соединения формулы (I) в кристаллической форме, не содержащей растворителя.

Неожиданно было обнаружено, что соединение формулы (I) в аморфной форме можно растворить в растворителе и после внесения затравки с соединением формулы (II) в кристаллической модификации А соединение формулы (I) кристаллизуются в кристаллической модификации I.

Аморфную форму можно охарактеризовать с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы, на которой отсутствуют характерные отражения, а также термограммы DSC, на которой отсутствуют события плавления (фиг. 17 и 16). В настоящее время обнаружено, что аморфная форма проявляет гигроскопичность и меньшую стабильность по сравнению с кристаллической модификацией I.

Были идентифицированы следующие кристаллические формы соединения формулы (I), которые представляют собой кристаллическую модификацию I и кристаллическую модификацию II. В контексте модификаций настоящего изобретения полиморфные формы и полиморфы имеют одно и то же значение. Эти кристаллические формы существуют в дополнение к аморфной форме. Все вместе – кристаллическая форма и аморфная форма – представляют собой разные твердые формы соединения формулы (I).

Кристаллическая модификация I соединения формулы (I) демонстрирует преимущества по сравнению с аморфной формой соединения формулы (I) в отношении гигроскопичности и термической стабильности. Изотермы динамической сорбции пара аморфной формы, кристаллической модификации I и кристаллической модификации II показывают, что при относительной влажности 80 % образцы набрали 3,2 %, 0,04 % и 2,13 % массы воды соответственно. Термическую стабильность исследовали путем хранения образцов в закрытых контейнерах в течение 1 недели при температуре 90°C, затем измеряя сумму всех органических примесей с помощью ВЭЖХ (метод 3). Для аморфной формы обнаружено 4,4% органических примесей, тогда как для кристаллической модификации I после хранения органических примесей не обнаружено.

Кристаллическая модификация I соединения формулы (I) представляет собой термодинамически стабильную форму ниже температуры плавления.

Поэтому кристаллическая модификация I соединения формулы (I) является подходящей для применения в фармацевтической области, в частности является подходящей для фармацевтических композиций.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит кристаллическую модификацию I соединения формулы (I) и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Различные формы соединения формулы (I) можно различить методами порошковой рентгеновской дифракции, дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), ИК- и рамановской спектроскопии.

Кристаллическая модификация I соединения формулы (I) можно охарактеризовать с помощью инфракрасной спектроскопии, которая показывает по меньшей мере

следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1705, 1641, 1429, предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1705, 1641, 1503, 1429, 791, более предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1705, 1641, 1503, 1429, 1383, 1039, 791, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 3401, 1705, 1613, 1641, 1503, 1429, 1383, 1205, 1039 и 791. Соединение формулы (I) в кристаллической модификации I также можно охарактеризовать с помощью инфракрасной спектроскопии, как показано на фиг. 7.

Кристаллическая модификация II соединения формулы (I) можно охарактеризовать с помощью инфракрасной спектроскопии, которая показывает по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1664, 1571, 1134, предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1664, 1571, 1525, 1373, 1134, более предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1664, 1571, 1525, 1417, 1373, 1134, 1032, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1664, 1571, 1525, 1417, 1373, 1134, 1032, 870, 825 и 775. Соединение формулы (I) в кристаллической модификации II также можно охарактеризовать с помощью инфракрасной спектроскопии, как показано на фиг. 8.

Кристаллическая модификация I соединения формулы (I) можно охарактеризовать с помощью рамановской спектроскопии, которая показывает по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1625, 1239, 991, предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1625, 1572, 1528, 1239, 991, более предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1625, 1572, 1528, 1359, 1329, 1239, 991, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 3059, 1694, 1625, 1572, 1528, 1431, 1359, 1329, 1239 и 991. Соединение формулы (I) в кристаллической модификации I также можно охарактеризовать с помощью рамановской спектроскопии, как показано на фиг. 9.

Кристаллическая модификация II соединения формулы (I) можно охарактеризовать с помощью рамановской спектроскопии, которая показывает по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1623, 1604, 1336, предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1623, 1604, 1527, 1336, 981, более предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1663, 1623, 1604, 1527, 1247, 1336, 981, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{см}^{-1}$ ): 1710, 1663, 1623, 1604, 1527, 1374, 1247, 1336, 981 и 709. Соединение формулы (I) в кристаллической модификации II также можно охарактеризовать с помощью рамановской спектроскопии, как показано на фиг. 10.

Кристаллическая модификация I соединения формулы (I) можно охарактеризовать с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы (при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  и с Cu-K альфа 1 в качестве излучения), которая показывает по меньшей мере следующие отражения: 17,8, 19,1, 25,5, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 10,6, 17,8, 19,1, 19,4, 25,5, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 10,6, 13,9, 17,8, 19,1, 19,4, 23,4, 25,5, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 10,6, 13,9, 17,8, 19,1, 19,4, 20,8, 22,0, 22,6, 23,4 и 25,5, причем каждое указано как значение  $2\theta \pm 0,2^\circ$ . Соединение формулы (I) в кристаллической модификации I также можно охарактеризовать с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы (при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  и с Cu-K альфа 1 в качестве излучения), как показано на фиг. 11.

Кристаллическая модификация II соединения формулы (I) можно охарактеризовать с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы (при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  и с Cu-K альфа 1 в качестве излучения), которая показывает по меньшей мере следующие отражения: 11,0, 16,8, 23,6, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 8,9, 11,0, 16,8, 20,2, 23,6, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 7,9, 8,9, 11,0, 16,8, 18,3, 20,2, 23,6, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 7,9, 8,9, 11,0, 16,8, 17,3, 18,3, 20,2, 21,9, 23,6 и 26,5, причем каждое указано как значение  $2\theta \pm 0,2^\circ$ . Соединение формулы (I) в кристаллической модификации I также можно охарактеризовать с помощью порошковой рентгеновской дифрактограммы (при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  и с Cu-K альфа 1 в качестве излучения), как показано на фиг. 12.

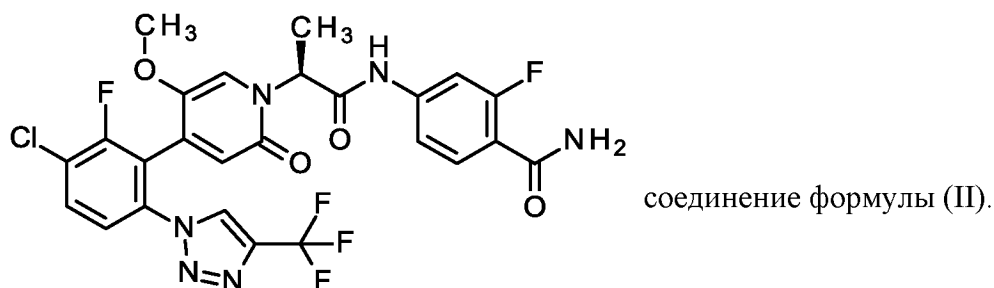
#### Способ получения

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) в кристаллической модификации I путем растворения соединения формулы (I) в аморфной форме в инертном растворителе и кристаллизации соединения формулы (I) в кристаллической модификации I с затравкой соединения формулы (II) в кристаллической модификации A.

Инертными растворителями согласно настоящему изобретению являются ацетонитрил, тетрагидрофуран, ацетон, этилацетат, изопропилацетат, бутилацетат, бутан-2-он, 1,4-диоксан, 2-метилпиридин, 4-метилпентан-2-он, н-гептан, циклогексан, метилциклогексан, 2-(пропан-2-илокси)пропан или 2-метокси-2-метилпропан, или спирты, такие как бутан-1-ол, бутан-2-ол, пропан-2-ол, пропан-1-ол, 2-метилпропан-1-ол, этанол или метанол и/или их смеси, а также смеси растворителей с водой. Предпочтительным растворителем является смесь этанола и воды.

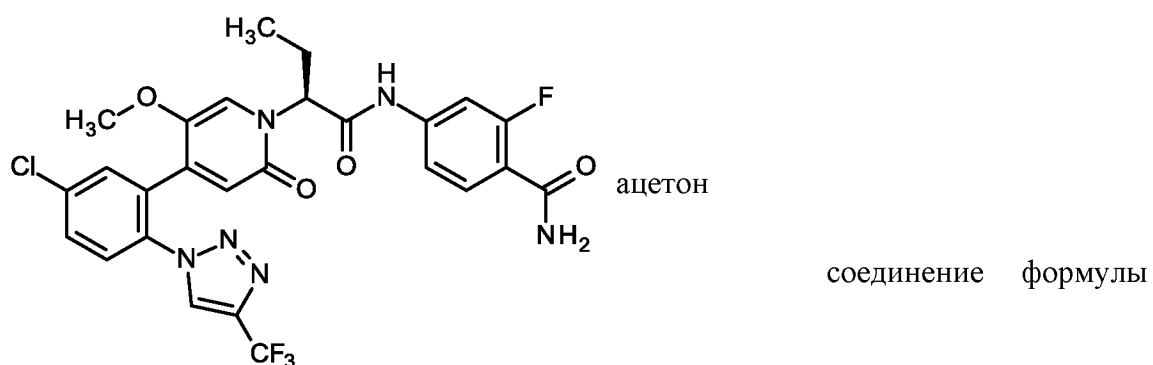
Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) в кристаллической модификации I, путем растворения соединения формулы (I) в аморфной форме в этаноле и добавления воды, и кристаллизации соединения формулы (I) в кристаллической модификации I с затравкой соединения формулы (II) в кристаллической модификации A.

Соединение формулы (II), 4-((2S)-2-[4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пропаноил}амино)-2-фторбензамид имеет следующую формулу:



Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) в кристаллической модификации II путем сушки соединения формулы (III) в печи при пониженном давлении, предпочтительно в течение одного дня при 50°C и 10 мбар. Другие комбинации температуры и давления также могут привести к десольватации ацетона, при этом ход и/или завершение процесса десольватации можно проверить с помощью измерений ТГА и XRPD.

Соединение формулы (III), 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}-амино)-2-фторбензамид ацетон имеет следующую формулу:



(III).

### Способ лечения

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в кристаллической модификации I и/или в кристаллической модификации II для лечения и/или профилактики заболеваний, предпочтительно тромботических или тромбоэмболических нарушений и/или тромботических или тромбоэмболических осложнений.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в кристаллической модификации I и/или в кристаллической модификации II для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая заболевание коронарной артерии, стенокардию, инфаркт миокарда или тромбоз стента, а также нарушения в цереброваскулярных артериях и другие нарушения, приводящие к транзиторным ишемическим атакам (ТИА), ишемическим инсультам, включая кардиоэмболические, а также некардиоэмболические инсульты, и/или нарушения периферических артерий, приводящие к заболеванию периферических артерий, включая окклюзию периферических артерий, острую ишемию конечностей, ампутацию, повторную окклюзию и рестенозы после таких вмешательств, как ангиопластика, имплантация стента или хирургическое вмешательство и шунтирование, и/или тромбоз стента.

#### Фармацевтические композиции

Кристаллическая модификация I и кристаллическая модификация II соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению могут обладать системной и/или местной активностью. Для этой цели его можно вводить подходящим способом, например, перорально, парентерально, легочно, назально, сублингвально, лингвально, буккально, ректально, вагинально, кожно, трансдермально, конъюнктивально, ушно или в виде имплантата или стента.

Для этих путей введения кристаллическую модификацию I и кристаллическую модификацию II соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению можно вводить в подходящих формах введения.

Для перорального введения можно составить кристаллическую модификацию I и кристаллическую модификацию II соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению в виде дозированных форм, известных в данной области техники, которые доставляют соединения согласно настоящему изобретению быстро и/или модифицированным образом, такие как, например, таблетки (таблетки без оболочки или таблетки с покрытием, например, с энтеросолюбильной оболочкой или с контролируемым



высвобождением, которые растворяются с задержкой или являются нерастворимыми), таблетки, распадающиеся при пероральном приеме, пленки/вафли, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки, покрытые сахарной оболочкой, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. В указанные лекарственные формы можно включать соединение согласно настоящему изобретению в кристаллической, и/или аморфной, и/или растворенной форме.

Парентеральное введение можно осуществлять, избегая стадии абсорбции (например, внутривенной, внутриартериальной, внутрисердечной, интраспинальной или интралимфатической) или с включением абсорбции (например, внутримышечной, подкожной, внутрикожной, чрескожной или интралимфатической). Формы введения, подходящие для парентерального введения, представляют собой, среди прочего, препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами, которые подходят для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции [среди прочего, порошковые ингаляторы, небулайзеры], назальные капли, назальные растворы, назальные спреи, таблетки/пленки/вафли/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения, суппозитории, глазные капли, глазные мази, глазные ванночки, глазные вкладыши, ушные капли, ушные спреи, ушные порошки, жидкости для полоскания ушей, ушные тампоны, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, микстуры *agitandae*), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, имплантаты или стенты.

Кристаллическая модификация I и кристаллическая модификация II соединения формулы (I) могут быть включены в указанные формы введения. Это можно осуществить известным способом путем смешивания с фармацевтически подходящими вспомогательными веществами. Фармацевтически подходящие вспомогательные вещества включают, среди прочего,

- наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (например Avicel<sup>®</sup>), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (например, Di-Cafos<sup>®</sup>)),
- основы мазей (например, вазелин, парафины, триглицериды, воски, шерстяной воск, спирты шерстяного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),

- основы для суппозиториев (например, полиэтиленгликоли, масло какао, твердый жир),
- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла триглицеридов со средней длиной цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (например, додецилсульфат натрия), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette<sup>®</sup>), сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Span<sup>®</sup>), сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (такие как, например, Tween<sup>®</sup>), глицериды полиоксиэтилена и жирных кислот (такие как, например, Cremophor<sup>®</sup>), сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот, простые эфиры полиоксиэтилена и жирных спиртов, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, полочсамеры (такие как, например, Pluronic<sup>®</sup>),
- буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, трометамол, триэтаноламин),
- агенты изотоничности (например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (например, высокодисперсные кремнеземы),
- агенты, повышающие вязкость, гелеобразователи, загустители и/или связующие (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol<sup>®</sup>); альгинаты, желатин),
- разрыхлители (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, натрия крахмал гликолят (такие как, например, Explotab<sup>®</sup>), сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (такие как, например, AcDiSol<sup>®</sup>)),
- регуляторы текучести, смазочные материалы, средства для скольжения и смазки для форм (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсные диоксиды кремния (такие как, например, Aerosil<sup>®</sup>)),
- материалы покрытия (например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионных мембран, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (например, Kollidon<sup>®</sup>), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза,

этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлозыфталат, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit<sup>®</sup>)),

- материалы капсул (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
- синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit<sup>®</sup>), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon<sup>®</sup>), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блоксополимеры),
- пластификаторы (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),
- усилители проникновения,
- стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),
- консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, ацетат хлоргексидина, бензоат натрия),
- красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),
- ароматизаторы, подсластители, агенты, маскирующие вкус и/или запах.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере кристаллическую модификацию I и/или кристаллическую модификацию II соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, и к их применению согласно настоящему изобретению.

#### Доза фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению

На основе известных лабораторных методов оценки соединений, полезных для лечения заболеваний, с помощью фармакологических анализов для определения эффективности лечения указанных выше состояний у млекопитающих и путем сравнения этих результатов с результатами известных лекарственных средств, которые используются для лечения этих состояний, эффективная доза соединения согласно настоящему изобретению может быть легко определена для лечения каждого желаемого показания. Количество активного ингредиента, подлежащего введению при лечении одного из этих состояний, может широко варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное

используемое соединение и доза, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подлежащего лечению, а также характер и степень состояния, подлежащего лечению.

Общее количество вводимого активного ингредиента обычно составляет от около 5 до 250 мг каждые 24 часа при парентеральном введении для достижения эффективных результатов и от около 5 до 500 мг каждые 24 часа при пероральном введении для достижения эффективных результатов.

Несмотря на это, при необходимости может возникнуть необходимость отклониться от указанных количеств, в частности, в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуального поведения по отношению к активному ингредиенту, типа лекарственной формы и времени или интервала введения.

Данные массы в последующих испытаниях и примерах представляют собой, если не указано иное, проценты по массе; части представляют собой части по массе. Соотношения растворителей, коэффициенты разбавления и данные о концентрации жидкость/жидкие растворы в каждом случае основаны на объеме, если не указано иное.

### **Рабочие примеры**

#### **Аббревиатуры:**

br s	широкий синглет (в ЯМР)
br d	широкий дублет (в ЯМР)
br t	широкий триплет (в ЯМР)
d	День (дни), дублет (в ЯМР)
DCI	прямая химическая ионизация (в МС)
dd	дублет дублетов (в ЯМР)
DMSO	Диметилсульфоксид
экв.	эквивалент(эквиваленты)
ESI	ионизация электрораспылением (в МС)
Ч	Час (часы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография высокого давления
LC/MS	масс-спектрометрия, связанная с жидкостной хроматографией
М	мультиплет (в ЯМР)
Мин	Минута (минуты)
MS	масс-спектрометрия

ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса	
Q	квартет или квадруплет (в ЯМР)	
RP	обратная фаза (в ВЭЖХ)	
RT	комнатная температура	
R <sub>t</sub>	время удерживания (в ВЭЖХ)	
S	синглет (в ЯМР)	
T	триплет (в ЯМР)	
TЗР	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан	2,4,6-триоксид

### **Методы ВЭЖХ, LC-MS и GC:**

**Метод 1:** Устройство: Waters ACQUITY SQD UPLC система; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 C18 1,8 мкм, 50 мм × 1,0 мм; элюент А: вода + 0,025 % муравьиная кислота, элюент В: ацетонитрил + 0,025 % муравьиная кислота; градиент: 0,0 мин 10% В → 1,2 мин 95% В → 2,0 мин 95% В; печь: 50°C; скорость потока: 0,40 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

**Метод 2:** Устройство: Thermo Scientific FT-MS; UHPLC: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонка: Waters HSS T3 C18 1,8 мкм, 75 мм × 2,1 мм; элюент А: вода + 0,01% муравьиная кислота; элюент В: ацетонитрил + 0,01% муравьиная кислота; градиент: 0,0 мин 10% В → 2,5 мин 95% В → 3,5 мин 95% В; печь: 50°C; скорость потока: 0,90 мл/мин; УФ обнаружение: 210-400 нм.

**Метод 3:** Agilent 1290 система; колонка: YMC Triart C18 ExRS 1,9 мкм, 50 мм × 2 мм; элюент А: водный ацетат аммония (0,77 г/л)/ аммиачный буферный раствор pH 9; элюент В: ацетонитрил; градиент: 0,0 мин 5% В → 10 мин 65% В → 10,01 мин 5% В → 11 мин 5% В; печь: 40°C; скорость потока: 1 мл/мин; УФ обнаружение: 220 нм.

**<sup>1</sup>H-ЯМР метод:** <sup>1</sup>H-ЯМР спектры получали на спектрометрах Bruker (при 400 МГц, 500 МГц или 600 МГц, как указано) при комнатной температуре в дейтерированном растворителе (DMSO-*d*<sub>6</sub>). Информация о химическом сдвиге δ приведена в ppm относительно частоты облучения. В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал дейтерированного растворителя.

**Пример 1.** Получение (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>H-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-

дибензгептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамид, также называемого 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}амино)-2-фторбензамид, (соединение формулы (I))

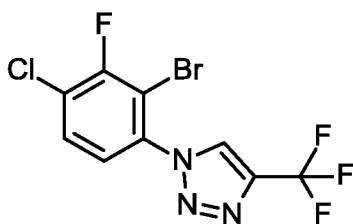
Соединение формулы (I) может быть получено как описано в WO2017/005725 в примере 234 и примере 235. Используя описанный способ, соединение формулы (I) получали в аморфной форме.

<sup>1</sup>H-ЯМР соединения формулы (I) в виде рацемата показан в WO 2017/005725 в примере 234:

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,76 (br s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

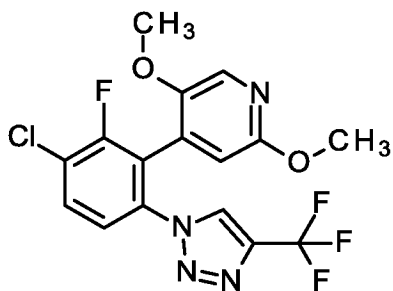
Пример 2. Получение 4-((2S)-2-[4-{3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пропаноил}амино)-2-фторбензамида (соединение формулы (II))

**Пример 2.1.** 1-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)-4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол



1-(2-Бром-4-хлор-3-фторфенил)-4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол синтезировали, начиная с 2-бром-4-хлор-3-фторанилина (WO 2016/168098, стр. 59-60) путем сначала получения азидопроизводного (в присутствии *трет*-бутилнитрита и триметилсилилазида, по аналогии с синтезом примера 2.18А, WO 2017/005725, стр. 92-93) и второго осуществления циклоприсоединения азидопроизводного с трифторпропином (в присутствии оксида меди(I), по аналогии с синтезом примера 2.26А, WO 2017/005725, стр. 102).

**Пример 2.2.** 4-{3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-2,5-диметоксипиридин

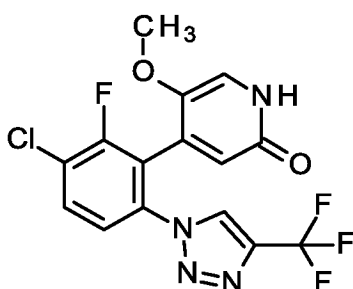


Смесь 1-(2-бром-4-хлор-3-фторфенил)-4-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазола (982 мг, 2,85 ммоль), (2,5-диметоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (WO 2019/175043, стр. 23-24) (626 мг, 3,42 ммоль, 1,2 экв.) и карбоната калия (1,18 г, 8,55 ммоль, 3,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (50 мл) и продували аргоном в течение 10 мин перед добавлением аддукта монодихлорметана хлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (233 мг, 0,29 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C (масляная баня, уже предварительно нагретая до 100°C) всю ночь. Еще (2,5-диметоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту (209 мг, 1,14 ммоль, 0,4 экв.) и аддукт монодихлорметана хлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) (116 мг, 0,14 ммоль, 0,05 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 5 ч, оставляли при комнатной температуре на выходные и фильтровали через Celite®, который промывали 1,4-диоксаном. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии (силикагель, элюент: циклогексан/этилацетат градиент). Выход: 432 мг (38% от теоретического выхода).

LC-MS (метод 2):  $R_t = 2,13$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 403$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,17 / 9,16 (2x s, 1H), 8,03 / 8,01 (2x d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 / 7,75 (2x d, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).

**Пример 2.3.** 4-{3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метоксипиридин-2(1*H*)-он



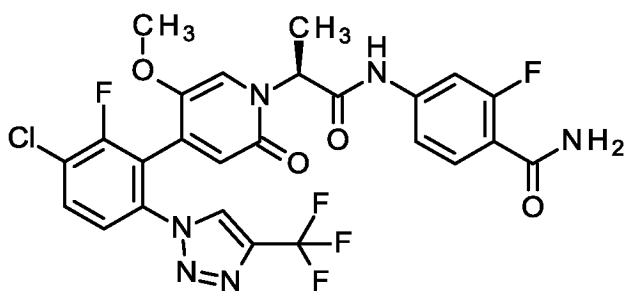
Гидробромид пиридина (429 мг, 2,68 ммоль, 2,5 экв.) добавляли в раствор 4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-2,5-диметоксипиридина

(432 мг, 1,07 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл). Смесь перемешивали при 100°C всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде. После добавления этилацетата и разделения фаз водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией (силикагель, элюент: градиент дихлорметан/метанол). Выход: 285 мг (68% от теоретического выхода).

LC-MS (метод 2):  $R_t = 1,46$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 389$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,3 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,10-7,99 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,45 (s, 3H).

**Пример 2.4.** 4-({(2*S*)-2-[4-{3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил]пропаноил}амино)-2-фторбензамид  
(соединение формулы (II))



1,1,3,3-Тетраметилгуанидин (420 мкл, 3,35 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в атмосфере аргона при комнатной температуре к раствору 4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-2(1*H*)-она (438 мг, 1,12 ммоль) в 2-пропанол / ацетоне (4:1, 7,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут с последующим добавлением 4-{{(2*R*)-2-бромпропаноил}амино}-2-фторбензамида (WO 2020/127504, пример 1.19А, стр. 76) (355 мг, 1,23 ммоль, 1,1 экв.) и еще 2-пропанола / ацетона (4:1, 7,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол градиент) и препаративной ВЭЖХ (обращенная фаза, элюент: ацетонитрил/вода градиент). Выход: 539 мг (81% от теоретического выхода).

LC-MS (метод 2):  $R_t = 1,65$  мин; MS (ESIpos):  $m/z = 597$  [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,72 / 10,63 (2x s, 1H), 9,24 / 9,13 (2x s, 1H), 8,06-7,99 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,72-7,60 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,38-7,32 (m,



1H), 7,27 / 7,25 (2x s, 1H), 6,48 / 6,47 (2x s, 1H), 5,51-5,44 (m, 1H), 3,47 / 3,45 (2x s, 3H), 1,65 / 1,64 (2x s, 3H).

**Пример 3.** Получение 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}-амино)-2-фторбензамид ацетона (соединение формулы (III))

Соединение формулы (III) может быть получено как описано в WO2019/175043 для соединения формулы (IIIc). С помощью описанного процесса соединения формулы (III) получают в кристаллической форме.

Пример 4. Получение соединения формулы (II) в кристаллической модификации А  
306 мг соединения формулы (II) в аморфной форме растворяли в 20 мл смеси 50 об.% этанола и 50 об.% воды при комнатной температуре. Раствор перемешивали 24 часа при комнатной температуре, в результате чего выпало в осадок белое твердое вещество. Растворитель выпаривали в ротационном испарителе. Полученное твердое вещество сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 16 часов. Получали 273 мг соединения формулы (II) в кристаллической модификации А. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (в DMSO-d<sub>6</sub>) показан на фиг. 19.

Пример 5. Попытка получить соединение формулы (I) в кристаллической модификации

Около 10 мг соединения формулы (I) в аморфной форме растворяли в 1 мл горячего этанола. После охлаждения до комнатной температуры раствор перемешивали в открытом флаконе до полного испарения растворителя. Полученное твердое вещество было аморфным.

Пример 6. Попытка получить соединение формулы (I) в кристаллической модификации

100 мг соединения формулы (I) в аморфной форме суспендировали в 2,5 мл смеси 50 об.% этанола и 50 об.% воды при комнатной температуре. Суспензию перемешивали 4 недели, затем фильтровали и сушили. Полученное твердое вещество было аморфным.

Пример 7. Получение соединения формулы (I) в кристаллической модификации I

30 мг соединения формулы (I) в аморфной форме растворяли в 2 мл этанола при комнатной температуре. К раствору по каплям добавляли 660 мкл воды до появления мутного раствора. Затем в раствор вносили 1 мг кристаллической модификации А соединения формулы (II). Вскоре после добавления затравки наблюдали осаждение дополнительных мелких частиц, но частицы быстро исчезали при перемешивании, в результате чего раствор казался прозрачным. После перемешивания при комнатной

температуре в течение 48 часов получали суспензию. Твердое вещество фильтровали в вакууме и сушили в течение ночи при условиях окружающей среды. Рентгенограмма полученного твердого вещества соответствует кристаллической модификации I соединения формулы (I). Анализ  $^1\text{H}$ -ЯМР полученного твердого вещества показывает, что твердое вещество содержало около 5 мас.% соединения формулы (II). Пики соединения формулы (I) находятся при  $\delta$  [ppm] = 6,53 (s, 1H), 3,26 (s, 3H) и 0,79 (t, 3H) и пики соединения формулы (II) находятся при  $\delta$  [ppm] = 6,48 / 6,47 (2x s, 1H), 3,47 / 3,45 (2x s, 3H) и 1,65 / 1,64 (2x s, 3H). Эти пики использовали для интегрирования, чтобы определить 5 мас. % соединения формулы (II). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР показан на фиг. 1.

Пример 8. Получение соединения формулы (I) в кристаллической модификации I в виде чистого соединения формулы (I)

300 мг соединения формулы (I) в аморфной форме растворяли в 3,8 мл этанола при комнатной температуре. К раствору по каплям добавляли 3,5 мл воды до появления мутного раствора. Добавляли 2 капли этанола с получением прозрачного раствора. В прозрачный раствор добавляли в качестве затравки 1,5 мг твердого вещества, полученного в примере 7, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Полученную суспензию фильтровали и сушили в течение ночи при условиях окружающей среды. Получали 146 мг кристаллической модификации I соединения формулы (I). Анализ  $^1\text{H}$ -ЯМР полученного твердого вещества показывает, что количество соединения формулы (II) было ниже предела обнаружения. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР показан на фиг. 2.

Пример 9. Получение соединения формулы (I) в кристаллической модификации I в виде чистого соединения формулы (I)

20,0 г соединения формулы (I) в аморфной форме растворяли в смеси 40,0 г пропан-2-ола и 10,0 г ацетона при комнатной температуре. Смесь нагревали до 60°C и к полученному раствору добавляли 126,0 г воды в течение 60 минут. В полученную смесь вносили затравку 100,0 мг кристаллической модификации I соединения формулы (I) и перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Затем добавляли дополнительные 4,8 г соединения формулы (I) в аморфной форме и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Полученную суспензию охлаждали до 20°C в течение 60 минут и перемешивали при 20°C в течение 90 минут. Полученную таким образом суспензию фильтровали под вакуумом, дважды промывали 42,5 г смеси пропан-2-ол: ацетон: вода при массовом соотношении 4:1:12 и сушили в вакууме при 40°C. Выход: 22,4 г (90,3% от теоретического выхода) твердого вещества бледно-белого цвета в кристаллической модификации I.

Пример 10. Получение соединения формулы (I) в кристаллической модификации II

40 мг соединения формулы (III) сушили при 50°C при пониженном давлении с получением твердого вещества в кристаллической модификации II.

Пример 11. Физическая характеристика аморфной формы, кристаллической модификации I и кристаллической модификации II соединения формулы (I)

Пример 11.1. Термогравиметрический анализ (TGA)

Термогравиметрический анализ (TGA) проводили либо с помощью Perkin Elmer Pyris 6, либо с помощью Mettler Toledo TGA/DSC1. Устройство продували газообразным азотом со скоростью потока 20 – 50 мл/мин<sup>-1</sup>. Около 5–15 мг каждого образца помещали в тигель из алюминия или оксида алюминия. Скорость нагрева составляла 10 °С·мин<sup>-1</sup> для всех измерений, диапазон температур 25 – 300 °С для Модификаций I и II и диапазон температур 25 – 280 °С для аморфной формы. Никакой тщательной подготовки не проводилось. Термограммы TGA показаны на фиг. 3, 4 и 15.

Пример 11.2: Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Фиг. 16: Кривая DSC соединения формулы (I), аморфная форма.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) проводили с помощью Mettler Toledo DSC822e. Калориметр продували газообразным азотом со скоростью потока 50 мл/мин. Около 3 – 10 мг пробы помещали в алюминиевый тигель без пробоподготовки. Диапазон температур составлял -10 – 280°C при скорости нагрева 20°C·мин<sup>-1</sup>. Термограмма DSC представлена на фиг. 16.

Фиг. 5: Кривая DSC соединения формулы (I), кристаллическая модификация I.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) проводили с помощью Mettler Toledo DSC3. Калориметр продували газообразным азотом со скоростью потока 50 мл/мин. Около 3 – 10 мг пробы помещали в алюминиевый тигель без пробоподготовки. Диапазон температур составлял -10 – 300°C при скорости нагрева 20°C·мин<sup>-1</sup>. Термограмма DSC представлена на фиг. 5.

Фиг. 6: Кривая DSC соединения формулы (I), кристаллическая модификация II

Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) проводили с помощью Netzsch Phoenix DSC 204 F1. Калориметр продували газообразным азотом со скоростью потока 20 мл/мин. Около 3 – 10 мг пробы помещали в алюминиевый тигель без пробоподготовки. Диапазон температур составлял 25 – 300°C при скорости нагрева 10°C·мин<sup>-1</sup>. Термограмма DSC представлена на фиг. 6.

Таблица 1. Дифференциальная сканирующая калориметрия

	кристалличе	кристаллич
--	-------------	------------

	ская модификация I	еская модификация II
Температура плавления [°C]	196°C	---

Пример 11.3. Инфракрасная спектроскопия

ИК-измерения проводились с помощью спектрометра Thermo Scientific Nicolet iS10 и альфа-спектрометра Bruker в геометрии ослабленного полного отражения (ATR). Никакой подготовки образцов не проводили, и каждое отдельное измерение состояло из 32 или 64 сканирований. ИК-спектры показаны на фиг. 7 и 8.

Таблица 2. Инфракрасная спектроскопия соединения формулы (I), кристаллической модификации I и кристаллической модификации II

Максимум полосы (см <sup>-1</sup> )		Максимум полосы (см <sup>-1</sup> )	
Кристаллическая модификация I	Кристаллическая модификация I	Кристаллическая модификация II	Кристаллическая модификация II
402	996	619	2967
427	1039	675	3107
440	1069	710	3166
459	1096	727	3293
502	1129	746	3509
521	1141	775	
535	1158	792	
568	1205	825	
578	1234	870	
608	1259	911	
618	1328	979	
653	1383	991	
677	1429	1032	
685	1465	1076	
704	1503	1103	
726	1525	1134	

Максимум полосы (см <sup>-1</sup> )		Максимум полосы (см <sup>-1</sup> )	
Кристалли ческая модификация I	Кристалли ческая модификация I	Кристалли ческая модификация II	Кристалли ческая модификация II
749	1568	1223	
791	1579	1237	
801	1595	1259	
823	1613	1292	
835	1641	1335	
843	1692	1373	
852	1705	1417	
867	2933	1464	
878	2982	1525	
895	3060	1571	
915	3174	1664	
969	3332	2844	
977	3401	2938	

Пример 11.4: Рамановская спектроскопия соединения формулы (I)

Измерения рамановской спектрометрии проводили на спектрометре Bruker MultiRAM. Никакой подготовки образцов не проводили, и каждое отдельное измерение состояло из 64 или 128 сканирований с использованием мощности лазера 300 или 600 мВт. Спектры комбинационного рассеяния света показаны на фиг. 9 и 10.

Таблица 3. Рамановская спектроскопия соединения формулы (I), кристаллической модификации I и кристаллической модификации II

Максимум полосы (см <sup>-1</sup> )		Максимум полосы (см <sup>-1</sup> )	
Кристалли ческая модификация I	Кристалли ческая модификация I	Кристалли ческая модификация II	Кристалли ческая модификация II
226	1125	229	1663
238	1138	337	1710
252	1210	391	2844

Максимум полосы (см <sup>-1</sup> )		Максимум полосы (см <sup>-1</sup> )	
Кристалли чешкая модификация I	Кристалли чешкая модификация I	Кристалли чешкая модификация II	Кристалли чешкая модификация II
271	1239	425	2874
316	1259	448	2942
370	1273	493	3075
381	1293	622	
396	1329	653	
420	1340	682	
460	1379	709	
515	1395	745	
537	1431	817	
558	1441	880	
566	1473	981	
608	1504	1037	
626	1528	1100	
640	1572	1139	
655	1601	1183	
687	1625	1216	
698	1667	1247	
718	1694	1274	
754	1706	1291	
792	2843	1336	
806	2886	1374	
853	2916	1417	
866	2925	1445	
880	2944	1486	
970	2960	1501	
991	2999	1528	
1034	3031	1571	
1070	3059	1586	
1079	3093	1604	

Максимум полосы (см <sup>-1</sup> )		Максимум полосы (см <sup>-1</sup> )	
Кристалли ческая модификация I	Кристалли ческая модификация I	Кристалли ческая модификация II	Кристалли ческая модификация II
1100		1623	

Пример 11.5. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) для соединения формулы (I)

Данные порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) записывали на дифрактометре STOE STADI P или D8 Bruker Advance с использованием монохроматизированного излучения Cu-K альфа 1, позиционно-чувствительного детектора, при настройках генератора 40 кВ и 40 мА. Образцы собирали в переходном режиме: либо в стандартный стеклянный капилляр, либо в виде тонкого слоя между двумя фольгами. Диапазон сканирования составлял от 2° до 40° 2 тета с шагом 0,5° при 15 секундах/шаг для STOE STADI P и с шагом 0,009194171° при 1,28 секунды/шаг для D8 Bruker Advance. Рентгеновский порошок дифрактограммы показаны на фиг. 11, 12 и 17.

Таблица 4. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) соединения формулы (I), кристаллической модификации I и кристаллической модификации II

Угол дифракции (2θ, °)		Угол дифракции (2θ, °)	
Кристалли ческая модификация I	Кристалли ческая модификация I	Кристалли ческая модификация II	Кристалли ческая модификация II
5,8	27,5	6,0	22,6
8,8	28,4	7,9	22,8
10,6	28,8	8,1	23,7
11,6	29,5	8,9	25,2
13,3	29,7	9,8	25,5
13,9	30,4	10,4	25,9
16,0	30,7	11,0	26,5
17,0	31,4	11,5	27,2
17,4	31,6	11,8	28,1
17,8	32,5	12,2	29,0

Угол дифракции ( $2\theta$ , °)		Угол дифракции ( $2\theta$ , °)	
Кристаллическая модификация I	Кристаллическая модификация I	Кристаллическая модификация II	Кристаллическая модификация II
18,3	33,4	13,1	29,1
19,1	33,7	13,3	29,9
19,4	34,3	13,8	30,3
20,0	34,4	14,4	30,5
20,2	35,0	15,5	30,8
20,8	35,5	15,8	31,7
21,2	35,7	16,2	32,3
21,5	36,0	16,7	32,6
22,0	36,6	17,3	34,4
22,6	37,2	17,8	35,1
23,4	37,4	18,3	35,4
24,0	38,1	19,0	35,9
24,3	38,5	19,4	36,1
24,9	39,1	20,2	36,8
25,5	39,6	20,6	37,3
26,0		21,4	38,1
26,5		21,9	

Пример 11.6. Динамическая сорбция паров соединения формулы (I), аморфной формы, кристаллической модификации I и кристаллической модификации II

Изотермы сорбции воды кристаллической модификации I и кристаллической модификации II определяли с использованием гравиметрического сорбционного анализатора DVS Resolution (London, UK). Изотерму сорбции воды аморфной формы определяли с помощью прибора DVS Intrinsic (Surface Measurement Systems SMS). Образец сушили в течение 1000 минут (1340 минут для аморфной формы) при относительной влажности 0% (rH). После этого регистрировали сухой вес. Влажность повышали ступенчато от 10% до 90% относительной влажности (95% относительной влажности для аморфной формы), а затем снова уменьшали до 0% относительной влажности. Критерием равновесия для каждой заданной точки относительной влажности было изменение относительной массы 0,002% в



минуту в зависимости от времени. Изотермы динамической сорбции пара показаны на фиг. 13, 14 и 20.

Таблица 5. Динамическая сорбция паров соединения формулы (I), аморфной формы, кристаллической модификации I и кристаллической модификации II

rH	%	Кристаллическая модификация I		Кристаллическая модификация II		Аморфная форма	
		Сорбция	Десорбция	Сорбция	Десорбция	Сорбция	Десорбция
0	0	0,0	0,0	0,02	0,01	0	0,04
10	03	0,03	0,01	0,38	0,53	0,52	1,11
20	03	0,03	0,02	0,62	0,87	0,99	1,79
30	03	0,03	0,02	0,84	1,15	1,40	2,24
40	03	0,03	0,02	1,06	1,42	1,76	2,60
50	03	0,03	0,02	1,30	1,68	2,10	2,94
60	03	0,03	0,03	1,56	1,93	2,44	3,18
70	03	0,03	0,03	1,83	2,15	2,81	3,42
80	04	0,04	0,03	2,13	2,34	3,21	3,63
90	04	0,04	0,04	2,47	2,47	3,67	3,84
95						3,94	3,94

Пример 12. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) соединения формулы (II), кристаллическая модификация A

Данные порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) записывали на

дифрактометре PANalytical X'Pert PRO с использованием альфа-излучения Cu-K, позиционно-чувствительного детектора, при настройках генератора 40 кВ и 40 мА. Образцы собирались в переходном режиме в виде тонкого слоя между двумя фольгами. Диапазон сканирования составлял от 2° до 40° 2 тета с шагом 0,013° и частотой 25 секунд/шаг. Порошковая рентгеновская дифрактограмма представлена на фиг. 18.

Таблица 6. Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) соединения формулы (II), кристаллическая модификация А

Угол дифракции (2 $\theta$ , °)		
Кристаллическая модификация А		
2,75	17,94	24,33
8,71	19,05	24,74
12,30	19,29	26,20
12,95	19,84	27,06
13,88	20,18	27,80
15,53	21,00	29,70
16,01	21,43	31,38
16,87	22,48	33,13
17,49	23,12	33,62

Пример 13. Оценка физиологической эффективности соединения формулы (II) (пример 2.4)

Пригодность соединений согласно настоящему изобретению для лечения тромбоэмболических нарушений

а) Описание исследований (*in vitro*)

а.1) Измерение ингибирования FXIa

Ингибирование фактора XIa веществами согласно изобретению определяли с использованием биохимической тест-системы, которая использует реакцию пептидного субстрата фактора XIa для определения ферментативной активности человеческого фактора XIa. Здесь фактор XIa отщепляет от пептидного субстрата фактора XIa С-концевой аминотетрапептид (АМС), флуоресценцию которого измеряют. Определения проводят на микропланшетах.

Тестируемые вещества растворяли в диметилсульфоксиде и серийно разводили в диметилсульфоксиде (от 3000 мкМ до 0,0078 мкМ; полученные конечные концентрации в

тесте: от 50 мкМ до 0,00013 мкМ). В каждом случае в лунки белых микропланшетов Greiner (384 лунки) помещали по 1 мкл разбавленных растворов вещества. 20 мкл буфера для анализа (50 мМ Трис/НСl, рН 7,4; 100 мМ хлорида натрия; 5 мМ хлорида кальция ; 0,1% бычьего сывороточного альбумина) и 20 мкл фактора XIa от Kordia (0,45 нМ в аналитическом буфере) затем последовательно добавляли. После 15 мин инкубации ферментативную реакцию начинали добавлением 20 мкл субстрата фактора XIa Вос-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC, растворенного в аналитическом буфере (10 мкМ в аналитическом буфере) от Bachem, смесь инкубировали при комнатной температуре (22°C) в течение 30 мин и затем измеряли флуоресценцию (возбуждение: 360 нм, эмиссия: 460 нм). Измеренные эмиссии тестовых партий с тестируемым веществом сравнивали с эмиссиями контрольных партий без тестируемого вещества (только диметилсульфоксид вместо тестируемого вещества в диметилсульфоксиде), а значения IC<sub>50</sub> рассчитывали на основе соотношения концентрация/активность. Данные по активности этого исследования приведены в Таблице А ниже (некоторые представляют собой средние значения из нескольких независимых индивидуальных определений):

Таблица А

Прим ер №	IC <sub>50</sub> [нМ]
2.4	1,2

а.2) Определение селективности

Для того, чтобы продемонстрировать селективность веществ в отношении ингибирования FXIa, тестируемые вещества исследовали на их способность ингибировать другие сериновые протеазы человека, такие как фактор Ха, трипсин и плазмин. Для определения ферментативной активности в отношении фактора Ха (1,3 нмоль/л Kordia), трипсина (83 мЕд/мл от Sigma) и плазмينا (0,1 мкг/мл от Kordia), эти ферменты растворяли (50 ммоль/л Трис-буфера [С,С,С- трис(гидроксиметил)аминометан], 100 ммоль/л NaCl, 0,1% BSA [бычий сывороточный альбумин], 5 ммоль/л хлорида кальция, рН 7,4) и инкубировали в течение 15 мин с тестируемым веществом при различных концентрациях в диметилсульфоксиде, а также с диметилсульфоксидом без тестируемого вещества. Затем ферментативную реакцию начинали добавлением соответствующих субстратов (5 мкмоль/л Вос-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC от Bachem для фактора Ха и трипсина, 50 мкмоль/л MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC от Bachem для плазмина). После инкубации в

течение 30 минут при 22°C измеряли флуоресценцию (возбуждение: 360 нм, эмиссия: 460 нм). Измеренные эмиссии тестируемых смесей с тестируемым веществом сравнивали с контрольными смесями без тестируемого вещества (только диметилсульфоксид вместо тестируемого вещества в диметилсульфоксиде), и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали на основе соотношения концентрация/активность.

#### а.3) Анализ образования тромбина (тромбограмма)

Эффект тестируемых веществ в анализе образования тромбина по Хемкеру определяют *in vitro* в плазме человека (Octaplas® от Octapharma).

В анализе образования тромбина по Хемкеру активность тромбина в плазме определяли путем измерения флуоресцентных продуктов расщепления субстрата I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Реакции проводили в присутствии различных концентраций тестируемого вещества или соответствующего растворителя. Для запуска реакции использовали реагенты от Thrombinoscope (от 30 до 0,1 пМ рекомбинантного тканевого фактора, 24 мкМ фосфолипидов в HEPES). Кроме того, использовали калибратор тромбина от Thrombinoscope, амидолитическая активность которого необходима для расчета активности тромбина в образце, содержащем неизвестное количество тромбина. Тест проводили согласно инструкции производителя (Thrombinoscope BV): 4 мкл тестируемого вещества или растворителя, 76 мкл плазмы и 20 мкл реагента PPP или калибратора тромбина инкубировали при 37°C в течение 5 мин. После добавления 20 мкл 2,5 мМ субстрата тромбина в 20 мМ Hepes, 60 мг/мл BSA, 102 мМ хлорида кальция генерацию тромбина измеряли каждые 20 с в течение 120 мин. Измерение проводили с помощью флуориметра ((Fluoroskan Ascent) фирмы Thermo Electron, оснащенного парой фильтров 390/460 нм и дозатором.

С помощью программного обеспечения Thrombinoscope тромбограмму рассчитывали и представляли графически. Рассчитывали следующие параметры: время задержки, время достижения пика, пик, ЕТР (эндогенный тромбиновый потенциал) и начало хвоста.

#### а.4) Определение антикоагулянтной активности

Антикоагулянтную активность тестируемых веществ определяли *in vitro* в плазме человека и плазме крыс. Свежую цельную кровь забирали непосредственно в смесь цитрата натрия/крови в соотношении 1:9, используя в качестве приемника 0,11-молярный раствор цитрата натрия. Сразу после забора крови ее тщательно перемешивали и центрифугировали при около 4000 g в течение 15 минут. Супернатант собирали в виде (бедной тромбоцитами) плазмы.

Протромбиновое время (РТ, синонимы: тромбопластиновое время, быстрый тест) определяли в присутствии различных концентраций тестируемого вещества или соответствующего растворителя с использованием коммерческого тест-набора (Neoplastin® от Boehringer Mannheim или Hemoliance® RecombiPlastin от Instrumentation Laboratory). Тестируемые соединения инкубировали с плазмой при 37°C в течение 3 минут. Затем начинали коагуляцию путем добавления тромбопластина и определяли момент времени, в который происходит свертывание образца. Определяли концентрацию тестируемого вещества, вызывающую удвоение протромбинового времени.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АРТТ) определяли в присутствии различных концентраций тестируемого вещества или соответствующего растворителя с использованием коммерческого тест-набора (реагент РТТ от Roche). Тестируемые соединения инкубировали с плазмой и реагентом РТТ (цефалин, каолин) при 37°C в течение 3 минут. Затем начинали коагуляцию добавлением 25 мМ хлорида кальция и определяли время, когда происходит коагуляция. Определяли концентрацию тестируемого вещества, которая приводит к увеличению на 50% или удвоению АРТТ.

#### а.5) Определение активности калликреина плазмы

Для определения ингибирования калликреина плазмы веществами согласно настоящему изобретению использовали биохимическую тест-систему, которая использует реакцию пептидного субстрата калликреина плазмы для определения ферментативной активности калликреина плазмы человека. Здесь калликреин плазмы отщепляет от пептидного субстрата калликреина плазмы С-концевой аминотетрапептид (АМС), флуоресценцию которого измеряют. Определения проводили на микропланшетах.

Тестируемые вещества растворяли в диметилсульфоксиде и серийно разводили в диметилсульфоксиде (от 3000 мкМ до 0,0078 мкМ; полученные конечные концентрации в тесте: от 50 мкМ до 0,00013 мкМ). В каждом случае в лунки белых микропланшетов Greiner (384 лунки) помещали по 1 мкл разбавленных растворов вещества. 20 мкл буфера для анализа (50 мМ Трис/HCl, pH 7,4; 100 мМ раствор хлорида натрия; 5 мМ раствор хлорида кальция ; 0,1% бычьего сывороточного альбумина) и 20 мкл калликреина плазмы от Kordia (0,6 нМ в аналитическом буфере) затем последовательно добавляли. После 15 мин инкубации ферментативную реакцию запускали добавлением 20 мкл субстрата H-Pro-Phe-Arg-АМС, растворенного в буфере для анализа (10 мкМ в буфере для анализа) от Bachem, смесь инкубировали при комнатной температуре ( 22°C) в течение 30 мин и затем измеряли флуоресценцию (возбуждение: 360 нм, эмиссия: 460 нм). Измеренные эмиссии тестовых партий с тестируемым веществом сравниваются с эмиссиями контрольных

партий без тестируемого вещества (только диметилсульфоксид вместо тестируемого вещества в диметилсульфоксиде), а значения  $IC_{50}$  рассчитывали на основе соотношения концентрация/активность. Данные по активности этого теста приведены в Таблице В ниже (некоторые представляют собой средние значения из нескольких независимых индивидуальных определений):

Таблица В:

Прим ер №	$IC_{50}$ [нМ]
2,4	3,4

Краткое описание чертежей:

Фиг. 1:  $^1H$  ЯМР твердого вещества, полученного в примере 7

Фиг. 2:  $^1H$  ЯМР твердого вещества, полученного в примере 8

Фиг. 3: Кривая TGA соединения формулы (I), кристаллическая модификация I

Фиг. 4: Кривая TGA соединения формулы (I), кристаллическая модификация II

Фиг. 5: Кривая DSC соединения формулы (I), кристаллическая модификация I

Фиг. 6: Кривая DSC соединения формулы (I), кристаллическая модификация II

Фиг. 7: ИК-спектр соединения формулы (I), кристаллическая модификация I

Фиг. 8: ИК-спектр соединения формулы (I), кристаллическая модификация II

Фиг. 9: Рамановский спектр соединения формулы (I), кристаллическая модификация I

Фиг. 10: Рамановский спектр соединения формулы (I), кристаллическая модификация II

Фиг. 11: Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) соединения формулы (I), кристаллическая модификация I

Фиг. 12: Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) соединения формулы (I), кристаллическая модификация II

Фиг. 13: Динамическая сорбция паров соединения формулы (I), кристаллическая модификация I

Фиг. 14: Динамическая сорбция паров соединения формулы (I), кристаллическая модификация II

Фиг. 15: Кривая TGA соединения формулы (I), аморфная форма

Фиг. 16: Кривая DSC соединения формулы (I), аморфная форма

Фиг. 17: Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) соединения формулы (I), аморфная форма

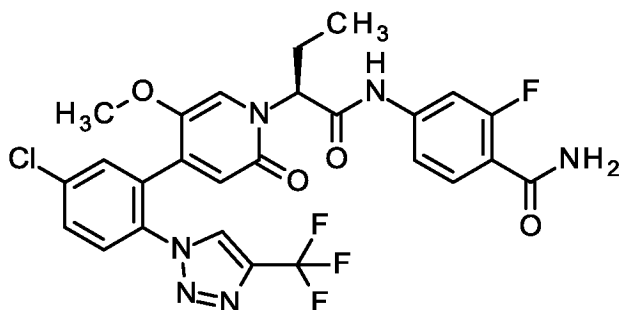
Фиг. 18: Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) соединения формулы (II), кристаллическая модификация А

Фиг. 19:  $^1\text{H}$  ЯМР соединения формулы (II), кристаллическая модификация А

Фиг. 20: Динамическая сорбция паров соединения формулы (I), аморфная форма

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма (4*S*)-2<sup>4</sup>-хлор-4-этил-7<sup>3</sup>-фтор-3<sup>5</sup>-метокси-3<sup>2</sup>,5-диоксо-1<sup>4</sup>-(трифторметил)-3<sup>2</sup>*H*-6-аза-3(4,1)-пиридин-1(1)-[1,2,3]триазол-2(1,2),7(1)-добензегептафан-7<sup>4</sup>-карбоксамида, имеющая следующую формулу (I)



(I),

которая представляет собой кристаллическую модификацию I или кристаллическую модификацию II.

2. Кристаллическая модификация I соединения формулы (I) по п. 1, отличающаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, измеренной при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  и с Cu-K альфа 1 в качестве излучения, показывающей по меньшей мере следующие отражения, указанные как значение  $2\Theta \pm 0,2^\circ$ : 17,8, 19,1, 25,5.

3. Кристаллическая модификация II соединения формулы (I) по п. 1 отличающаяся порошковой рентгеновской дифрактограммой, измеренной при  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  и с Cu-K альфа 1 в качестве излучения, показывающей по меньшей мере следующие отражения, указанные как значение  $2\Theta \pm 0,2^\circ$ : 11,0, 16,8, 23,6.

4. Кристаллическая модификация I соединения формулы (I) по п. 1, отличающаяся рамановской спектроскопией, показывающей по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1625, 1239, 991.

5. Кристаллическая модификация II соединения формулы (I) по п. 1 отличающаяся рамановской спектроскопией, показывающей по меньшей мере следующие значения максимумов полос ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1623, 1604, 1336.

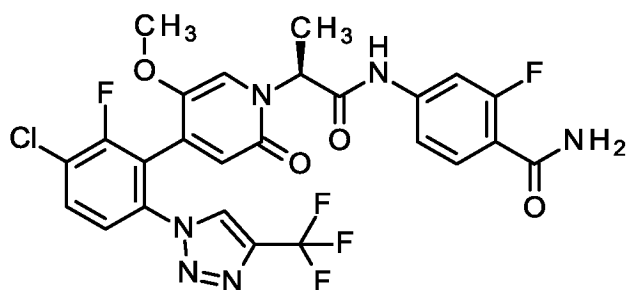
6. Кристаллическая модификация I соединения формулы (I) по п. 1 для применения для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических нарушений и/или тромботических или тромбоэмболических осложнений.

7. Кристаллическая модификация II соединения формулы (I) по п. 1 для применения для лечения и/или профилактики тромботических или тромбоэмболических нарушений и/или тромботических или тромбоэмболических осложнений.

8. Способ получения кристаллической модификации I соединения формулы (I) по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы (I) в аморфной форме растворяют в



инертном растворителе и соединение формулы (I) в кристаллической модификации I кристаллизуют с затравкой 4-((2S)-2-[4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]-пропаноил}амино)-2-фторбензамида в кристаллической модификации А, имеющего следующую формулу (II)

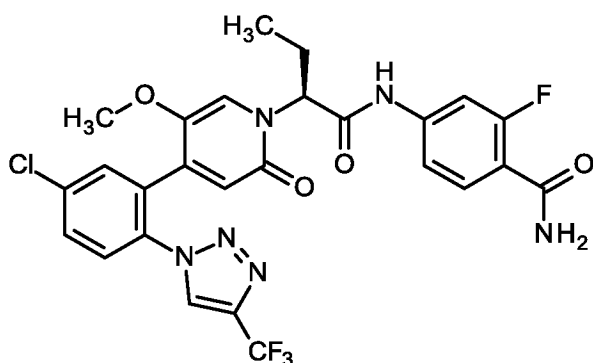


(II).

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что инертный растворитель выбирают из группы, состоящей из ацетонитрила, тетрагидрофурана, ацетона, этилацетата, изопропилацетата, бутилацетата, бутан-2-она, 1,4-диоксана, 2-метилпиридина, 4-метилпентан-2-она, н-гептана, циклогексана, метилциклогексана, 2-(пропан-2-илокси)пропана и 2-метокси-2-метилпропана, а также спиртов, таких как бутан-1-ол, бутан-2-ол, пропан-2-ол, пропан-1-ол, 2-метилпропан-1-ол, этанол и метанол и их смесей, а также смесей растворителей с водой.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что инертный растворитель представляет собой смесь этанола и воды.

11. Способ получения кристаллической модификации II соединения формулы (I) по п. 1, отличающийся тем, что 4-((2S)-2-[4-{5-хлор-2-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]бутаноил}-амино)-2-фторбензамид ацетон, имеющий следующую формулу (III)

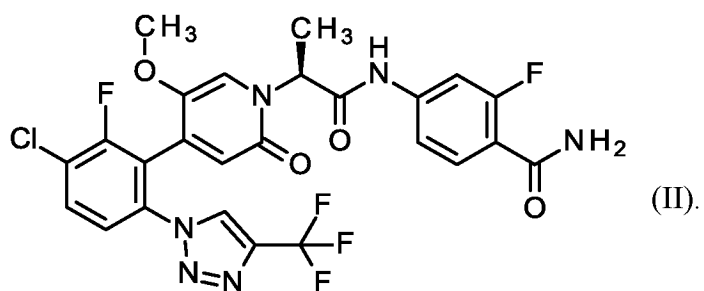


X ацетон

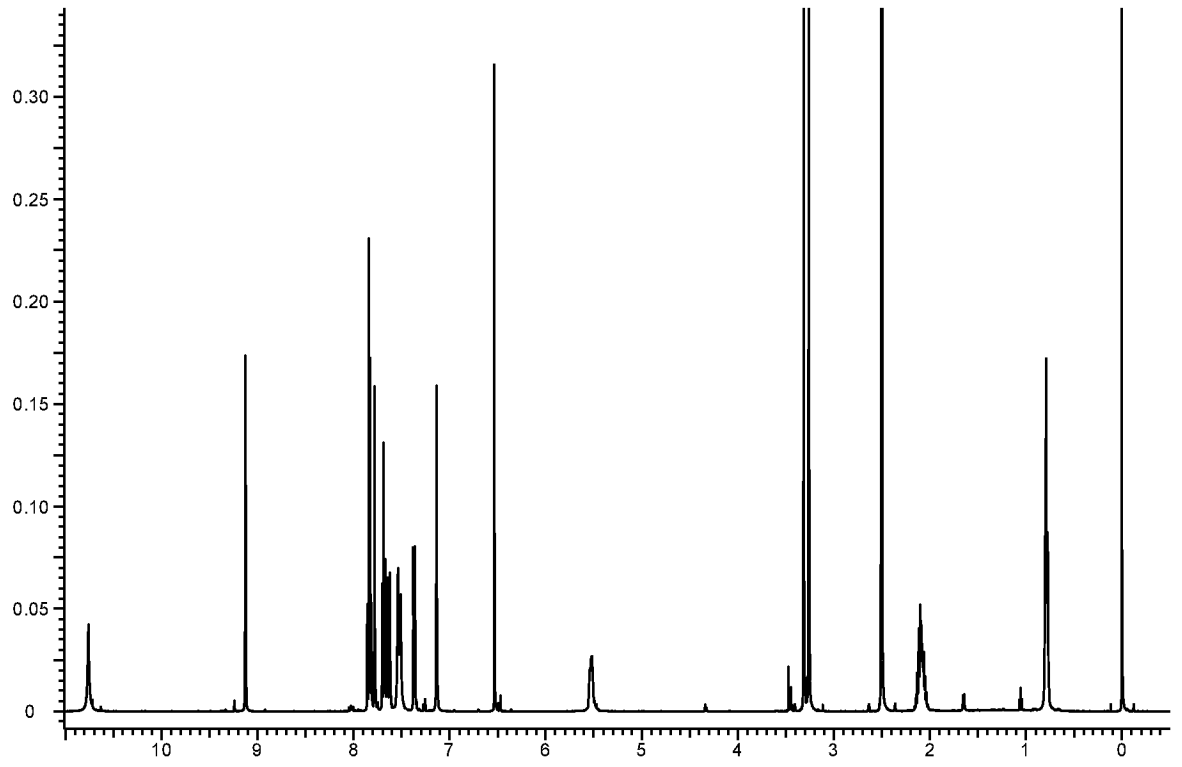
(III),

сушат в печи при пониженном давлении, предпочтительно в течение одного дня, при 50°C и 10 мбар.

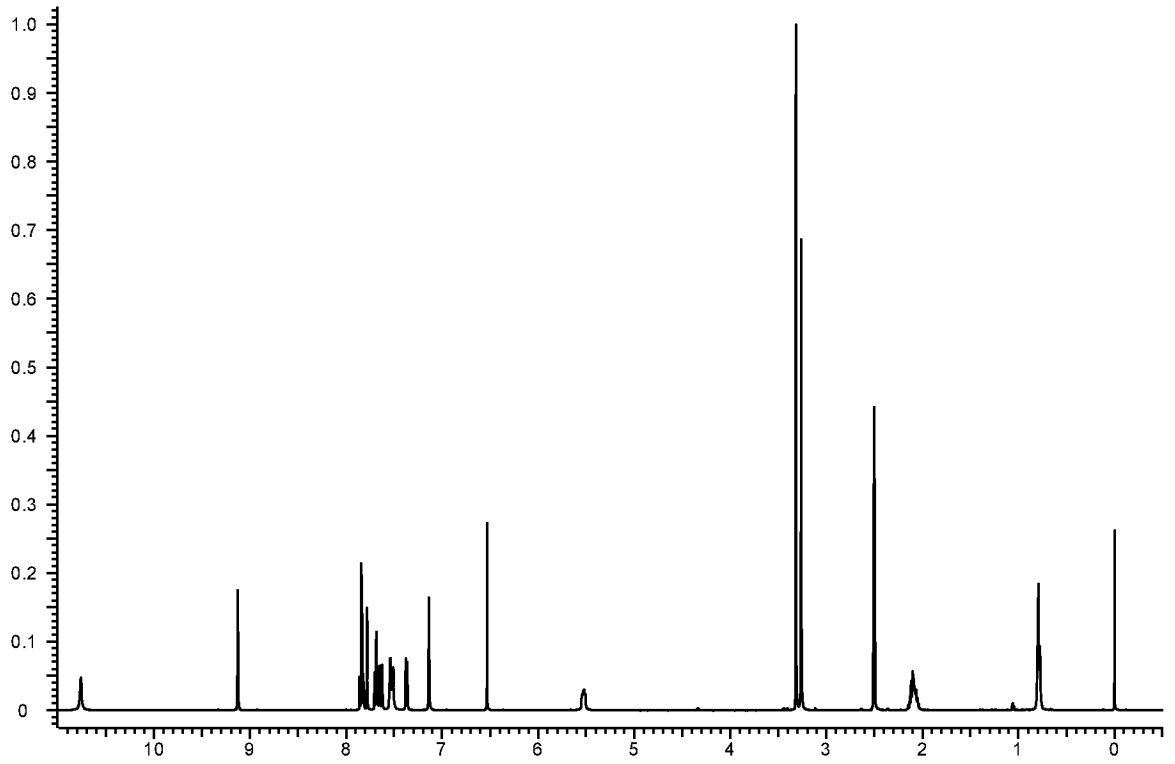
12. 4-((2S)-2-[4-{3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-5-метокси-2-оксопиридин-1(2H)-ил]пропаноил}амино)-2-фторбензамид, имеющий формулу (II)



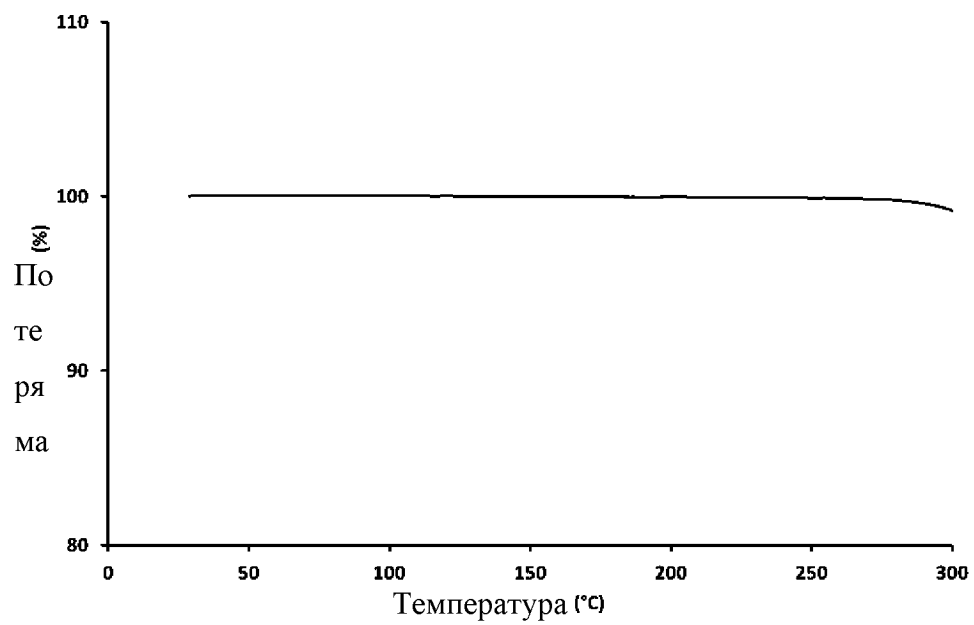
Фиг. 1:



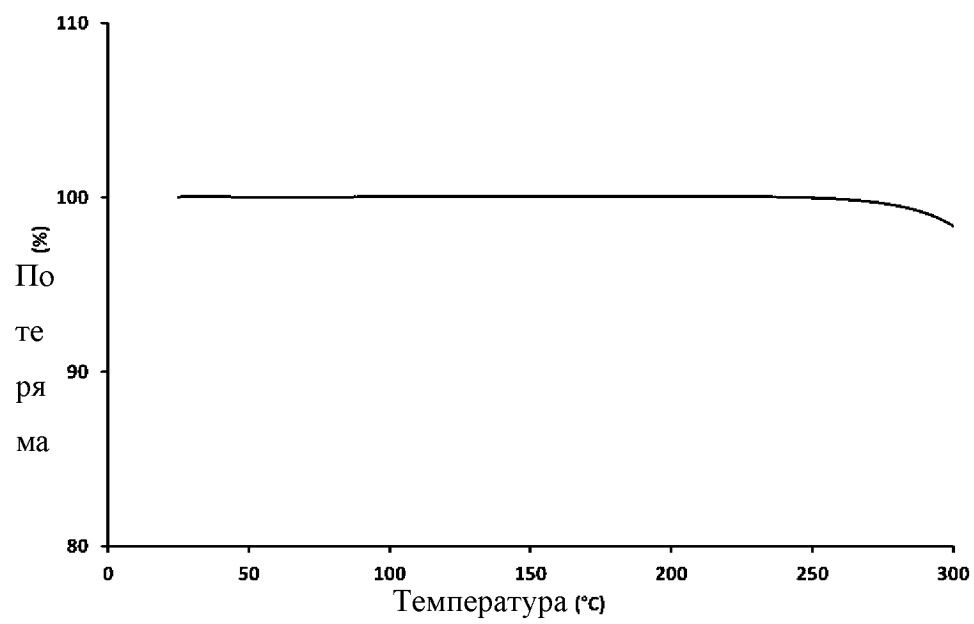
Фиг. 2:



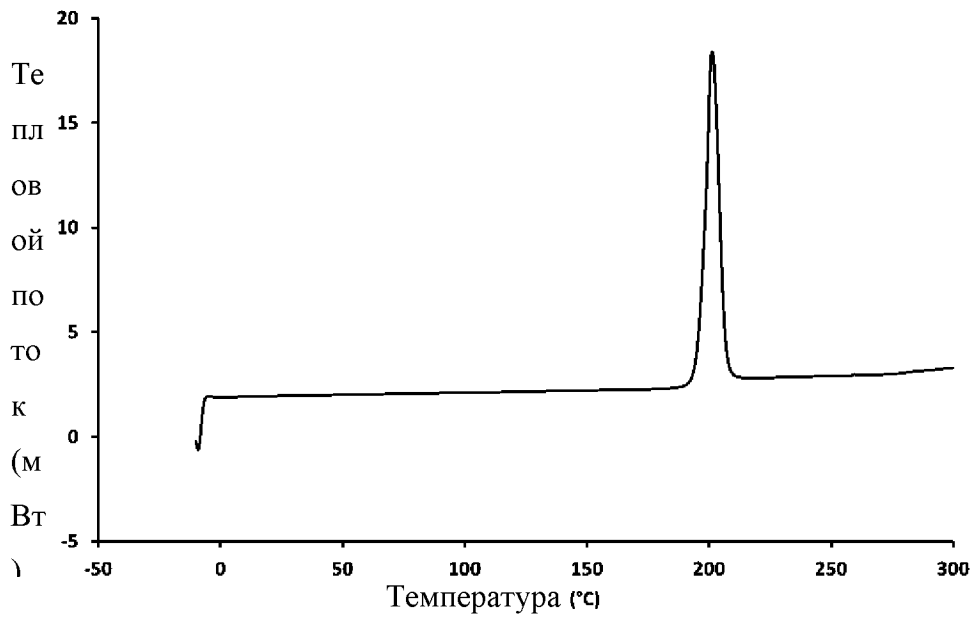
Фиг. 3:



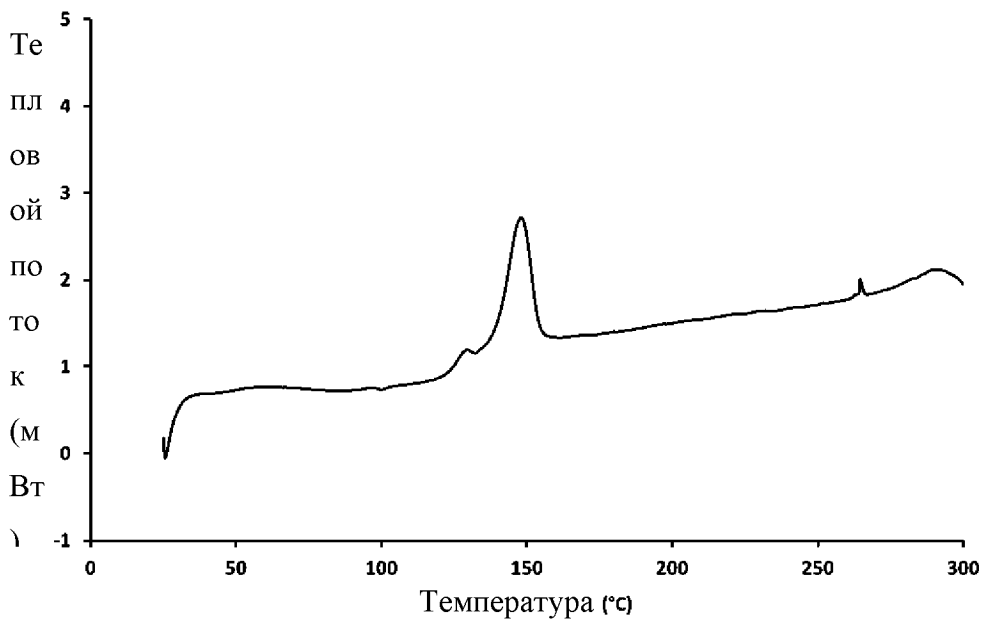
Фиг. 4:



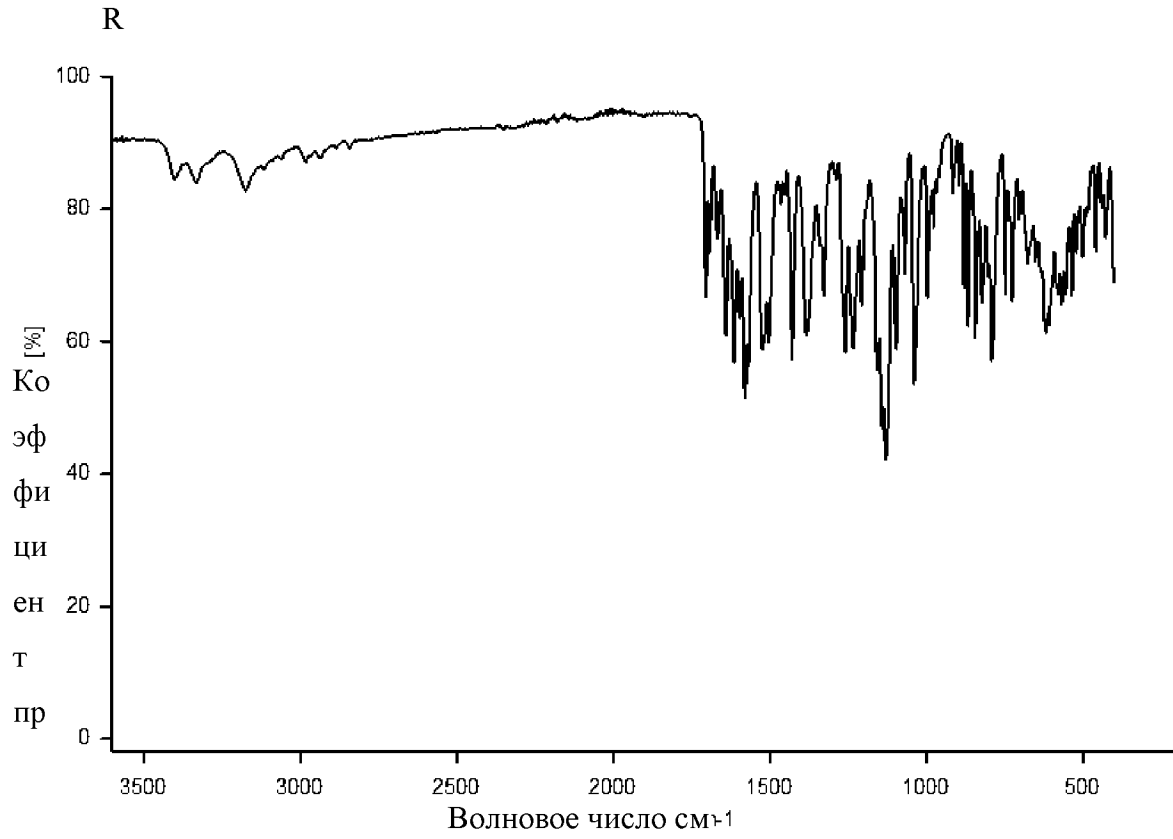
Фиг. 5:



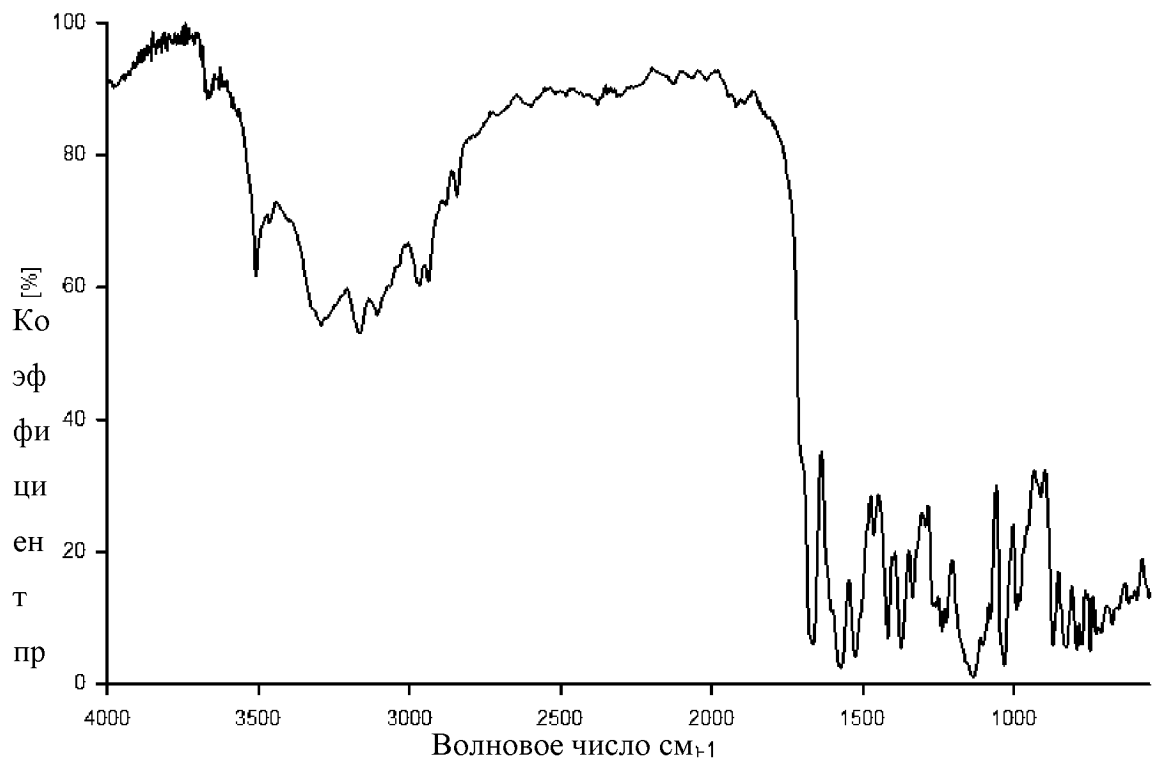
Фиг. 6:



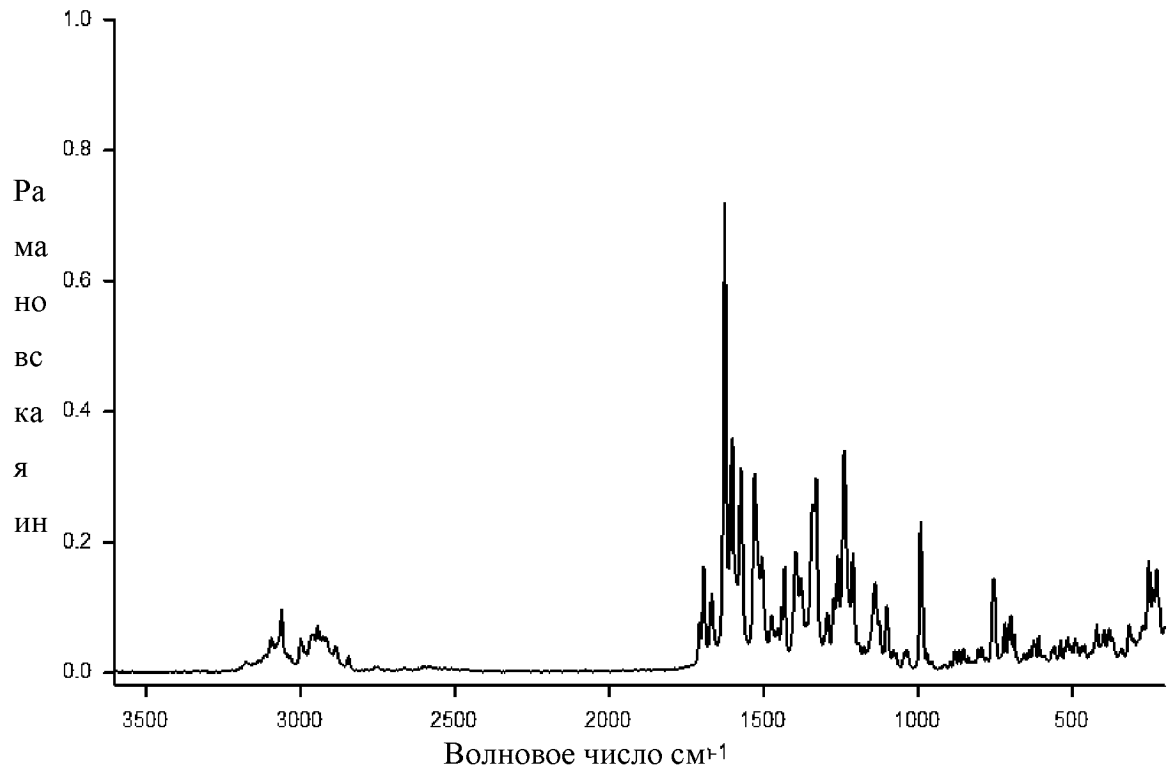
Фиг. 7:



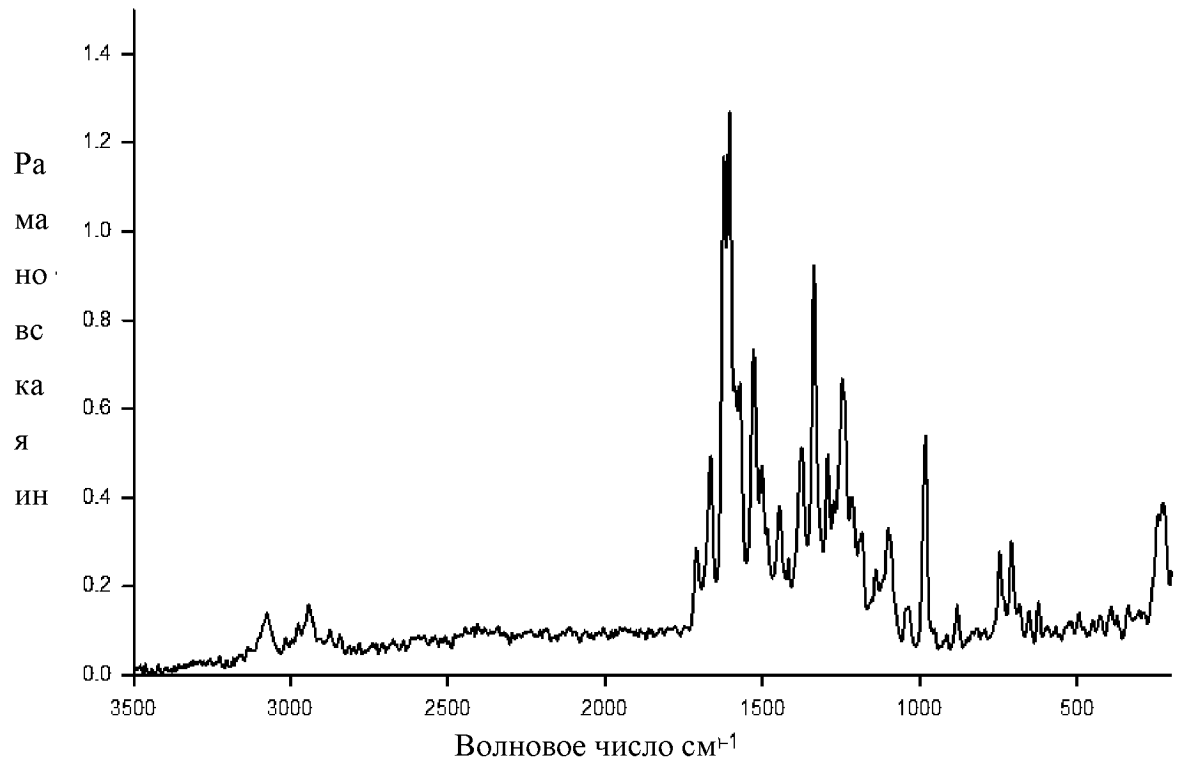
Фиг. 8:



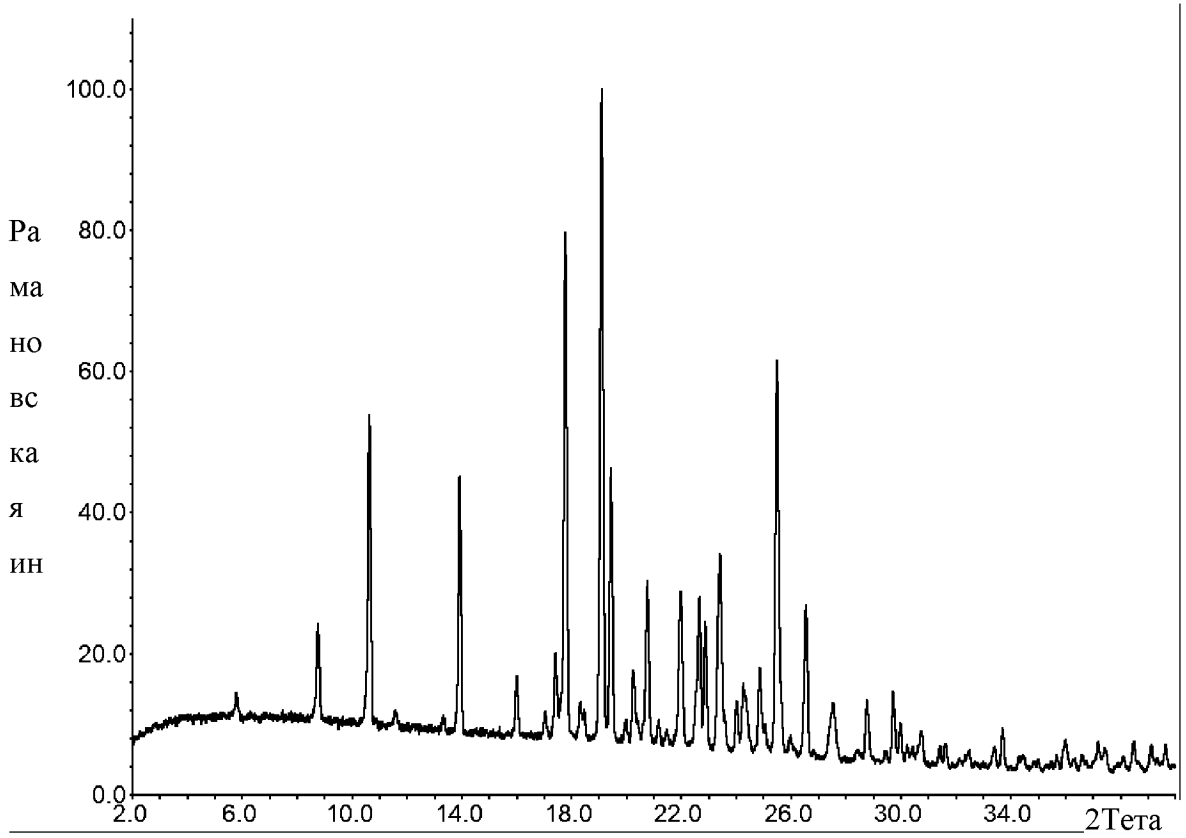
Фиг. 9:



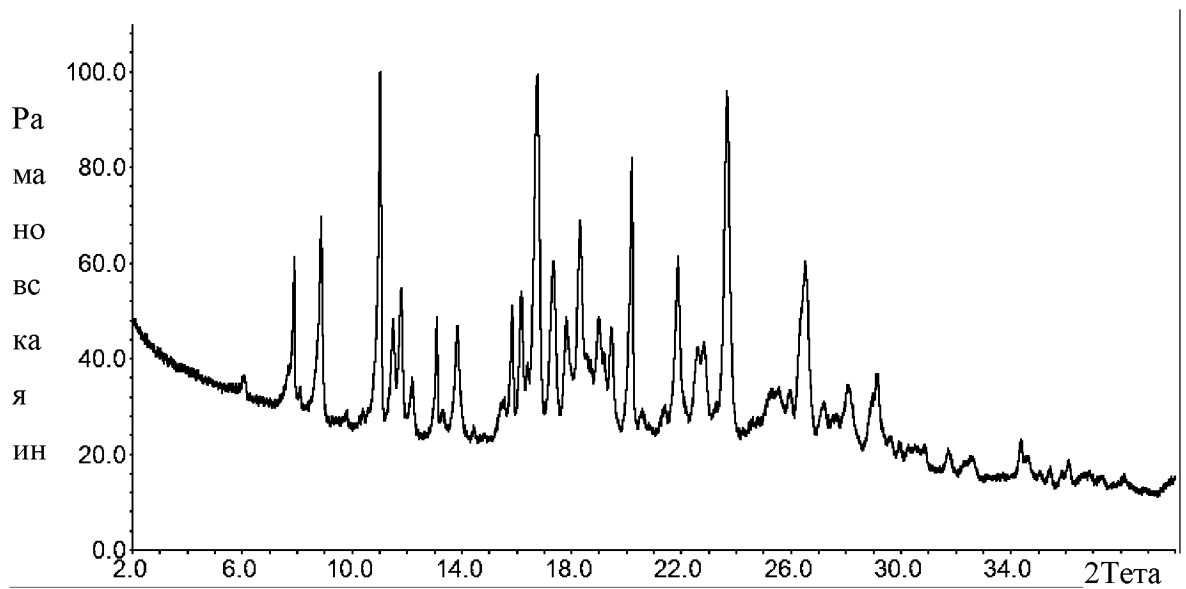
Фиг. 10:



Фиг. 11:

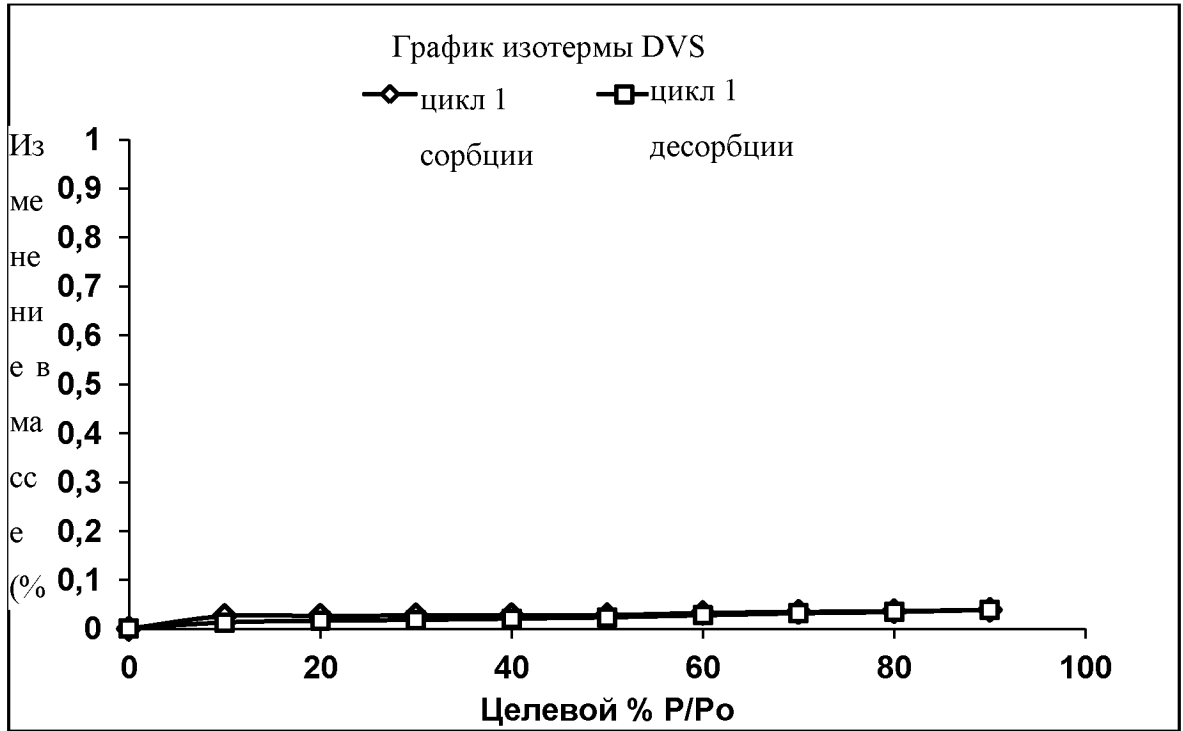


Фиг. 12:

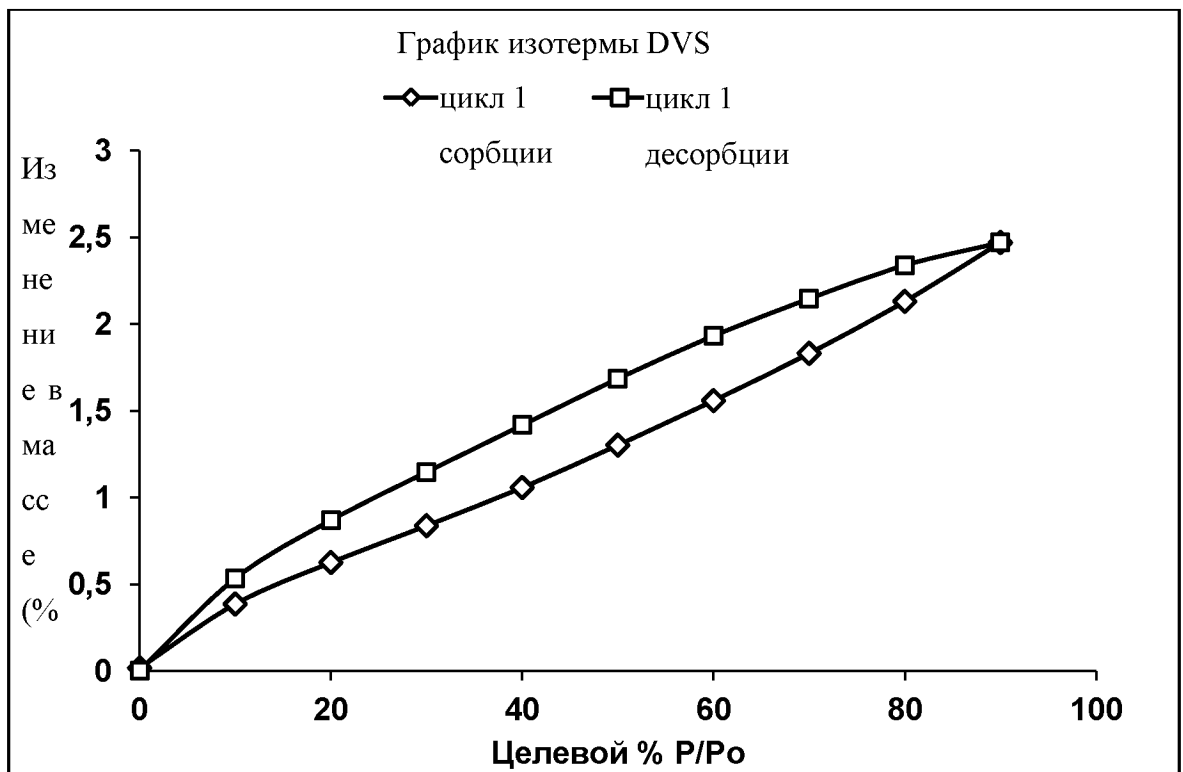




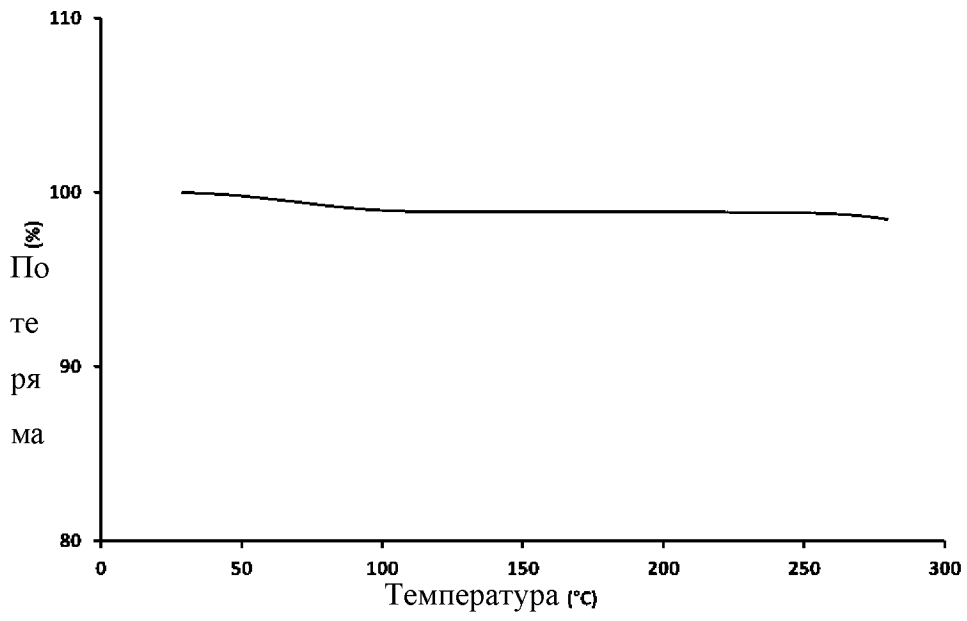
Фиг. 13:



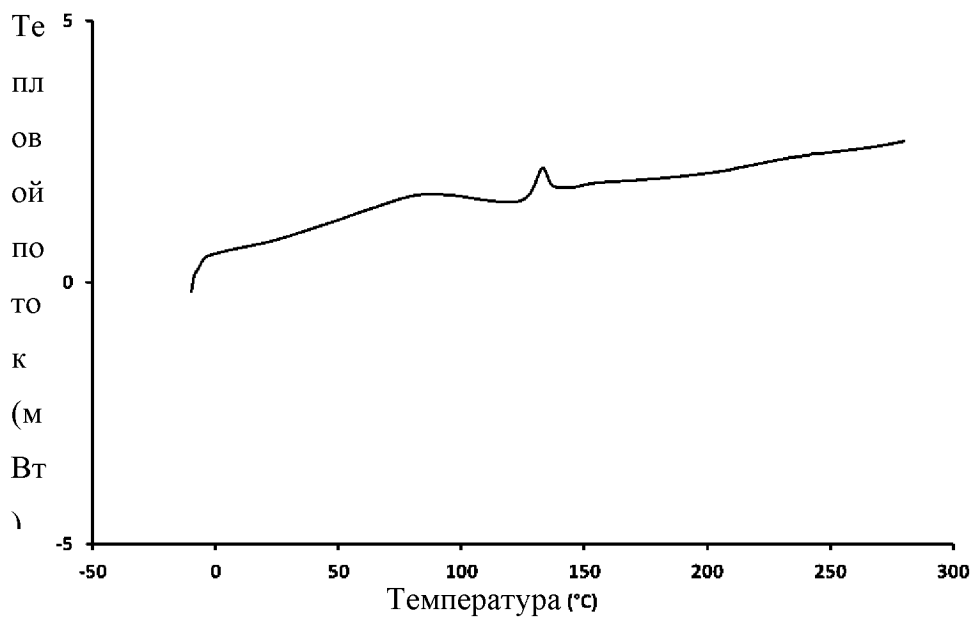
Фиг. 14:



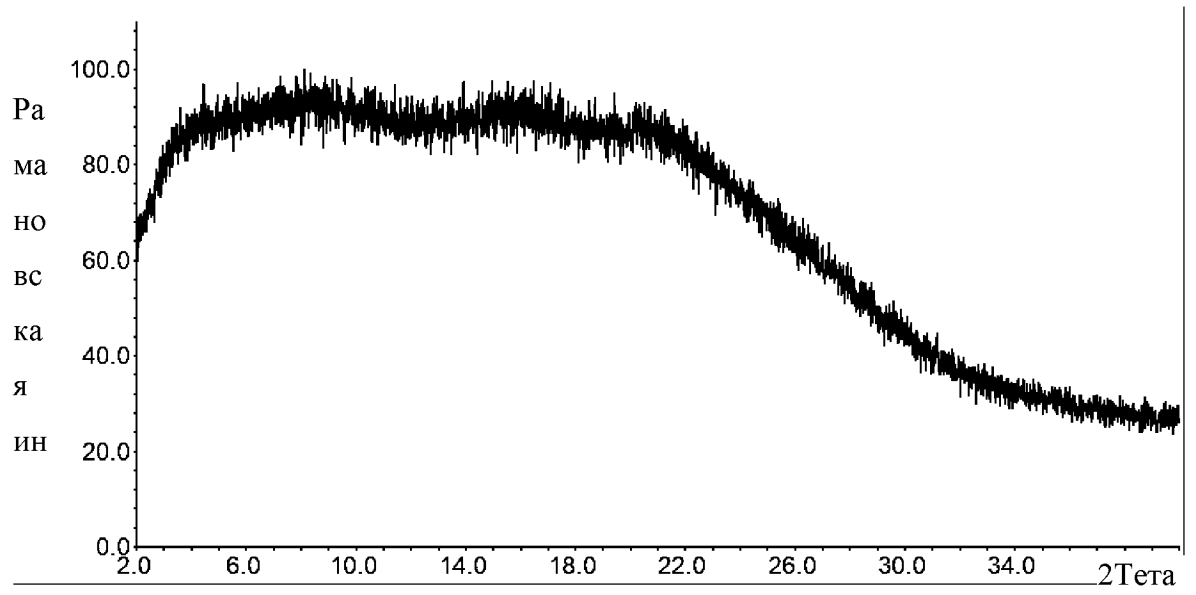
Фиг. 15:



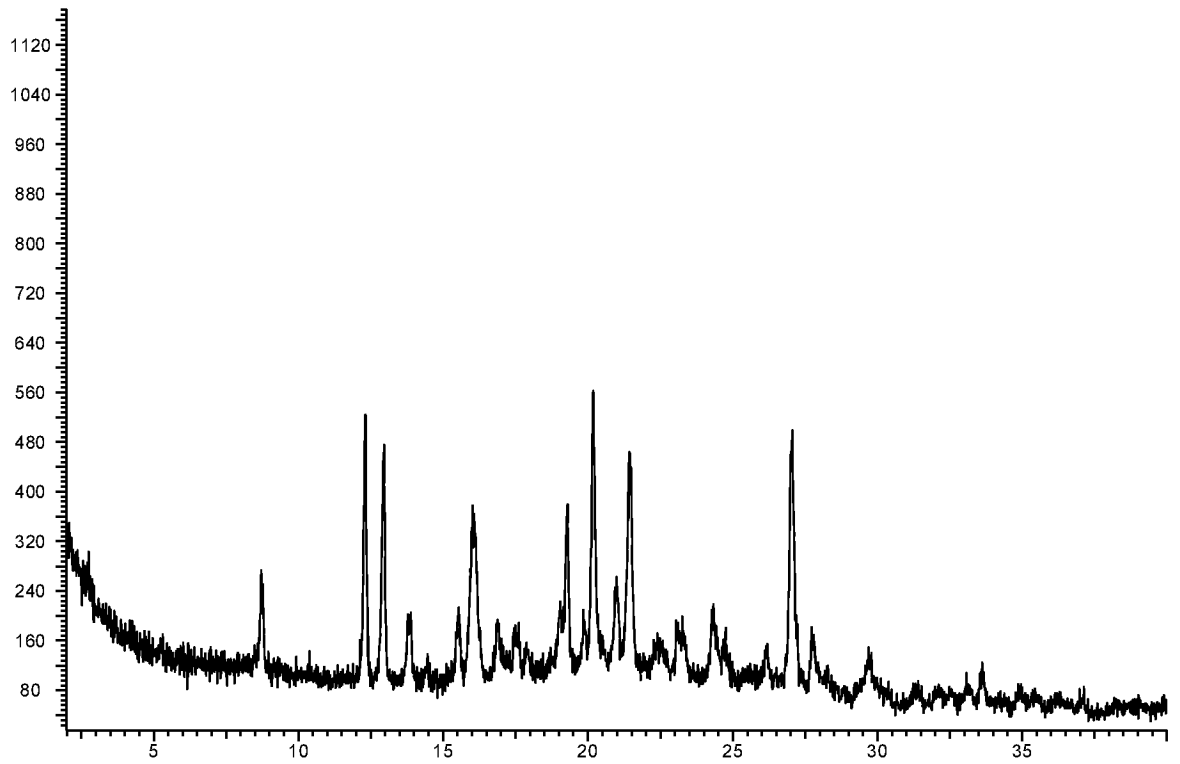
Фиг. 16:



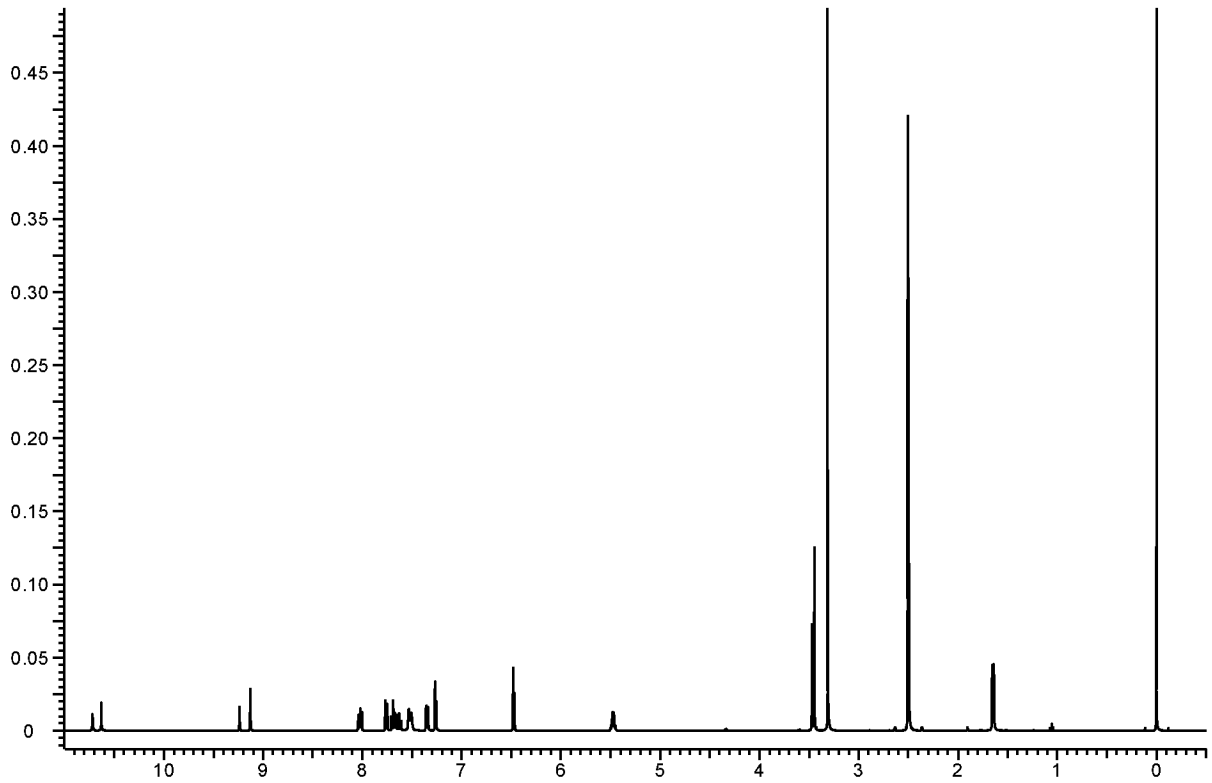
Фиг. 17:



Фиг. 18:



Фиг. 19:



Фиг. 20:

