

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491621 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.11.11

(22) Дата подачи заявки  
2023.01.18

(51) Int. Cl. C07D 401/02 (2006.01)  
C07D 209/08 (2006.01)  
C07D 211/00 (2006.01)  
A61K 31/475 (2006.01)  
A61K 31/445 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)

(54) ТИП СОЛИ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ИНГИБИТОРА ФАКТОРА В КОМПЛЕМЕНТА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202210096073.X; 202211104894.X

(32) 2022.01.26; 2022.09.09

(33) CN

(86) PCT/CN2023/072834

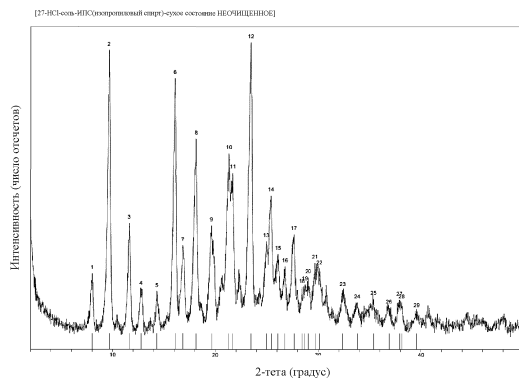
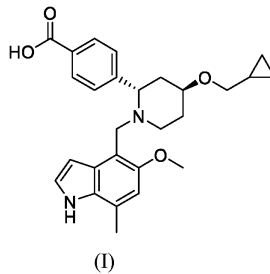
(87) WO 2023/143293 2023.08.03

(71) Заявитель:  
ШАНХАЙ МЭЙЮЭ БИОТЕК  
ДИВЕЛОПМЕНТ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:  
Луань Линьбо, Тянь Юн, Яо  
Юаньшань, Чэнь Юнкай, Ван Чаодун  
(CN)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) Фармацевтически приемлемый тип соли и кристаллическая форма соединения, представленного следующей формулой (I), и способ получения указанного соединения и его применение.



202491621  
A1

202491621  
A1

## **ТИП СОЛИ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ИНГИБИТОРА ФАКТОРА В КОМПЛЕМЕНТА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

Настоящее изобретение испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент № 202210096073.X, озаглавленной «SALT TYPE AND CRYSTAL FORM OF COMPLEMENT FACTOR B INHIBITOR, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF», поданной в Национальное патентное ведомство Китая 26 января 2022 года, и предварительной заявки на патент № 202211104894.X, озаглавленной «SALT TYPE AND CRYSTAL FORM OF COMPLEMENT FACTOR B INHIBITOR, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF», поданной в Национальное патентное ведомство Китая 9 сентября 2022 года, содержание которых в полном объеме включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и, в частности, относится к солевой форме и кристаллической форме ингибитора фактора В комплемента, способу его получения и его применению.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Комплементы представляют собой класс растворимых образ-распознающих молекул в иммунной системе, которые могут выполнять несколько эффекторных функций. В естественных условиях компоненты комплемента присутствуют в виде неактивных зимогенов, которые могут расщепляться посредством различных специфических и неспецифических иммунологических механизмов с получением больших и малых активных фрагментов. Большие фрагменты обычно располагаются на поверхности патогенов или клеток и лизируют последние или ускоряют их клиренс. Малые фрагменты покидают поверхность клеток и опосредуют многочисленные воспалительные реакции. Активация комплемента состоит из процесса, за которым непосредственно следует другой, и, таким образом, каскада реакций форм активации комплемента. В настоящее время известны три основных пути активации комплемента: классический путь, лектиновый путь и альтернативный путь. Хотя три указанных пути активации комплемента запускаются через разные механизмы и активируются в разных порядках, они имеют общий

терминальный путь. Активация альтернативного пути не зависит от комплексов антиген-антитело, и обычно C3b, осажденный на поверхности клеток, связывается с фактором В, благодаря чему оказывается в таком состоянии, в котором он легко разлагается фактором D в сыворотке. В данном процессе фактор В разлагается на Va и Vb. Затем в альтернативном пути C3b и Vb образуют комплекс в виде C3-конвертазы C3bVb. В таком процессе фактор В комплемента играет раннюю и ведущую роль в активации альтернативного пути системы комплемента. В этом случае C3b является как продуктом разложения C3, разлагаемым под действием C3-конвертазы, так и компонентом C3-конвертазы в альтернативном пути. В результате формируется механизм усиления с обратной связью взаимодействия между классическим путем и альтернативным путем. Последнее исследование показало, что многие заболевания, такие как заболевания крови, аутоиммунные, воспалительные и нейродегенеративные заболевания, связаны с дисфункцией системы комплемента.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH) представляет собой хроническое заболевание, вызывающее постоянный гемолиз. Это незлокачественное клоновое заболевание, вызванное приобретенной соматической мутацией в гене PIG-A одной или более гемопоэтических стволовых клеток, очень редкое заболевание крови (*Medicine* (Baltimore) 1997, 76(2): 63-93). Течение заболевания может проявляться в виде различных степеней гемолитического обострения (проявляющегося в виде приступов), хронических или повторяющихся эпизодов острого внутрисосудистого гемолиза или последующего венозного/артериального тромбоза, что в конечном итоге приводит к прогрессирующему повреждению органов в терминальной стадии и смерти. У большинства пациентов такое заболевание часто является атипичным, коварным и стойким и различается по тяжести.

Существует более десяти видов белков на поверхности эритроцитов, которые ингибируют активацию путей комплемента. Все они закреплены на клеточной мембране с помощью гликозилированного фосфатидилинозита (GPI) и, соответственно, в совокупности известны как GPI-заякоренный белок (AP). В настоящее время считается, что в патогенезе PNH гемопоэтические стволовые клетки сначала мутируют при определенных условиях и продуцируют гликозилфосфатидилинозитол-дефицитные клоны PNH; затем вследствие некоторых факторов (в настоящее время в основном считают, что причиной являются иммунные факторы) возникает гемопоэтическое нарушение или гемопоэтическая недостаточность, и клоны PNH получают преимущество в пролиферации по сравнению с нормальными клонами. Множественные антигены, с которыми связан GPI, также способствуют усложнению интерпретации биологического поведения клеток при PNH. Фактор ускорения распада C3-конвертазы CD55 и ингибитор мембраноатакующего

комплекса (MAC) CD59, наиболее важные белки, ингибирующие активацию пути комплемента, тесно связаны с PNH в патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении (*Frontiers in Immunology* 2019, 10, 1157). CD59 может предотвращать включение C9 в комплекс C5b-8 и, таким образом, образование мембраноатакующих единиц, обеспечивая, тем самым, ингибирование ответов комплементов на атаки на конечной стадии. В настоящее время считается, что типичные проявления PNH - внутрисосудистый гемолиз и тромбоз - обусловлены дефицитом CD59. Сообщается, что у пациентов с врожденным дефицитом CD59 проявляются многочисленные типичные симптомы PNH, такие как внутрисосудистый гемолиз, гемоглобинурия и венозный тромбоз и т.п. У пациентов с PNH CD59 не способен связываться с клеточной мембраной эритроцитов вследствие дефектов синтеза GPI и, таким образом, теряет свою функцию ингибирования активации пути комплемента. Таким образом, пути комплемента активируются аномально, и эритроциты подвергаются атаке, что приводит к различным клиническим проявлениям, таким как внутрисосудистый гемолиз, гемоглобинурия и дисфункция гладких мышц и т.п.

В настоящее время не существует другого эффективного клинического лечения PNH, за исключением возможности ее лечения путем восстановления нормальной гемопоэтической функции посредством трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Поскольку трансплантация гемопоэтических стволовых клеток включает элемент риска, а PNH является доброкачественным клоновым заболеванием, контроль эпизодов гемолиза остается основной стратегией клинического лечения данного заболевания. В настоящее время для лечения PNH одобрен только экулизумаб. Тем не менее, после лечения экулизумабом многие пациенты все еще испытывают анемию и для многих из них остается необходимым постоянное переливание крови. Кроме того, экулизумаб необходимо вводить внутривенно. Таким образом, разработка новых ингибиторов путей комплемента имеет огромное значение для лечения PNH.

IgAN представляет собой наиболее распространенный первичный гломерулонефрит. Указанное заболевание характеризуется отложением IgA в мезангиальной области, о чем свидетельствует иммунофлуоресценция. Данное заболевание имеет разнообразные клинические проявления и обычно проявляется в виде рецидивирующей микроскопической или макроскопической гематурии. Имеющиеся данные свидетельствуют, что возникновение IgAN связано с врожденной или приобретенной иммунной дисрегуляцией. Вследствие раздражения дыхательных путей или пищеварительного тракта, вызванного вирусами, бактериями и пищевыми белками и т.п., синтез IgA1 в слизистой оболочке увеличивается, или иммунные комплексы, содержащие IgA1, откладываются в

мезангиальной области, активируя, тем самым, альтернативный путь комплемента и вызывая повреждение клубочков. Молекулы IgA человека подразделяются на 2 подтипа: IgA1 и IgA2. IgA1 представляет собой основную форму (примерно 85%) в системе кровообращения у здоровых людей. Он также является основным компонентом отложения в мезангиальной области у пациентов с IgAN. Молекулы IgA могут присутствовать в мономерной форме и в полимерной форме. Молекула IgA1 содержит уникальную шарнирную область в тяжелой цепи между первой и второй константными областями, которая может служить в качестве домена в месте присоединения для O-связанных гликановых групп. В последние годы было обнаружено, что молекулы IgA, депонированные в сыворотке и мезангиальной области у пациентов с IgAN, в основном представляют собой IgA1 с нарушением гликозилирования (gd-IgA1). В настоящее время считается, что аномальное повышенное продуцирование gd-IgA1 является началом патогенеза IgAN.

У более 90% пациентов с IgAN отложение комплемента C3 происходит в мезангиальной области. У от 75% до 100% пациентов с IgAN совместное отложение пропердина, IgA и C3 происходит в ткани почки. У от 30 до 90% пациентов с IgAN в ткани почки происходит совместное отложение факторов Н комплемента, IgA и C3. В дополнение к отложению в ткани почки, некоторые исследования также показали, что уровень маркера альтернативного пути комплемента в плазме у пациентов с IgAN также связан с активностью IgAN (*J Nephrol* 2013, 26(4): 708-715). Исследование подтвердило, что C3a в ткани почки и моче и рецептор C3a в ткани почки в значительной степени связаны с активностью и тяжестью повреждения почек (*J Clin Immunol* 2014, 34(2): 224-232). Другие исследования подтвердили, что IgA способен активировать альтернативный путь комплемента *in vitro*. В таком процессе аномалия в шарнирной области IgA не играет решающей роли - скорее, критической стадией является образование мультимера IgA (*Eur J Immunol* 1987, 17(3): 321-326). В настоящее время отложение комплемента C3 в мезангиальной области клубочков стало маркером, который помогает в диагностике IgAN. В исследовании 163 пациентов с IgAN подвергали иммунофлуоресцентному анализу на C3c и C3d в ткани почки. Результаты показали, что пациенты с IgAN, у которых интенсивность отложения C3c была сильнее, чем интенсивность отложения C3d, имели более низкие скорости клубочковой фильтрации, более высокую частоту гиперплазии во внутриклубочковых капиллярах и более тяжелую степень гематурии, что позволяет предположить, что отложение C3c в клубочках было связано с активными патологическими изменениями IgAN (*Am J Nephrol*. 2000, 20(2):122-128). В настоящее время в клинической

практике не существует специфического лекарственного средства для лечения IgAN. В основном применяют неспецифические лекарственные средства, такие как ингибиторы ренин-ангиотензина (АСЕИ (ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента) или ARB (блокатор рецепторов ангиотензина-II)), глюкокортикоиды и различные иммунодепрессанты и т.п. Кроме того, существенной проблемой также является безопасность таких лекарственных средств. Например, хотя глюкокортикоиды могут облегчить протеинурию, тесты STOP-IgAN и TESTING-I четко подтверждали потенциальные побочные эффекты глюкокортикоидов (*IgA nephropathy* 2019, 95, 4, 750-756).

Артрит является распространенным хроническим заболеванием, которое вызвано воспалением, инфекцией, дегенерацией, травмой или другими факторами и клинически проявляется в виде красных, опухших, горячих, болезненных, дисфункциональных и деформированных суставов. Данное заболевание часто вызывает у людей острую боль, уменьшение диапазона движений и деформацию суставов. Тяжелый артрит может приводить к инвалидности, что влияет на качество жизни пациентов. Было обнаружено, что сыворотка мышей K/BxN не может индуцировать артрит у мышей с дефицитом фактора В комплемента, но вызывает заболевание артритом у мышей дикого типа (*Immunity*, 2002, 16, 157-168). Это свидетельствует о том, что система комплемента играет важную патогенную роль в модели индуцированного сывороткой артрита у мышей K/BxN, и что фактор В комплемента является потенциальной мишенью для лечения артрита.

Другие заболевания, связанные с системой комплемента, включают мембранную нефропатию (MN), гломерулонефрит С3 (С3G), возрастную макулярную дегенерацию (AMD), географическую атрофию (GA), атипичный гемолитико-уремический синдром (аHUS), гемолитико-уремический синдром (HUS), осложнения гемодиализа, гемолитическую анемию или гемодиализ, оптиконевромиелит (ОНМ), воспаления, связанные с печенью, воспалительное заболевание кишечника, дерматомиозит и боковой амиотрофический склероз, миастению гравис (MG), респираторные заболевания и сердечно-сосудистые заболевания и т.п.

В настоящее время не существует низкомолекулярных лекарственных средств в виде ингибиторов фактора В комплемента для клинического лечения. Известные в настоящее время проекты и проекты, находящиеся в стадии разработки, включают: олигонуклеотидное лекарственное средство, разработанное компанией IONIS Pharmaceuticals Inc., которое применяют в качестве ингибитора, специфичного к фактору В комплемента (CFB), для лечения, предотвращения или облегчения заболеваний, связанных

с нарушением регуляции альтернативного пути комплемента (WO2015038939). Низкомолекулярные ингибиторы фактора В комплемента, разработанные компанией Novartis AG Inc., применяют для лечения таких заболеваний, как возрастная макулярная дегенерация (AMD) и т.п. (WO2013164802, WO2013192345, WO2014143638, WO2015009616 и WO2015066241), или для лечения таких заболеваний, как С3G и IgAN и т.п. (WO2019043609A1). Низкомолекулярный ингибитор фактора В комплемента, разработанный компанией Achillion Pharmaceuticals Inc., применяют для лечения таких заболеваний, как возрастная макулярная дегенерация (AMD) и т.п. (WO2018005552).

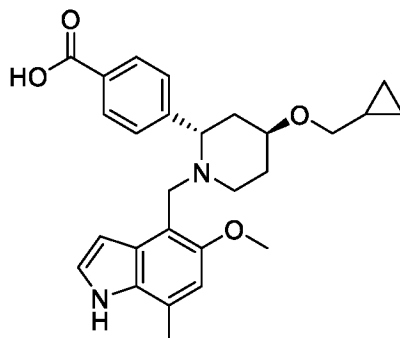
Воспаление и заболевания, связанные с иммунной системой, характеризуются разнообразием и рефрактерностью. Экулизумаб является единственным лекарственным средством, доступным для лечения заболевания PNH. Однако из-за своей высокой цены указанное лекарственное средство ложится тяжелым бременем на пациентов. Кроме того, многие пациенты все еще испытывают анемию после лечения экулизумабом, при этом для многих из них остается необходимым постоянное переливание крови. Кроме того, экулизумаб необходимо вводить внутривенно. В настоящее время не существует определенного лекарственного средства для лечения некоторых заболеваний, таких как IgAN и т.п. В таких областях существует неудовлетворенная клиническая потребность. Для терапевтического лечения необходимо разрабатывать новые низкомолекулярные лекарственные средства.

Следовательно, существует потребность в разработке фармацевтически приемлемого активного ингредиента с высокой эффективностью, низкой токсичностью и/или эффектом длительного действия для улучшения описанных выше технических проблем.

25

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для решения описанных выше технических проблем в настоящем изобретении предложена фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I:



(I)

при этом указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную соединением формулы I и кислотой или основанием, и предпочтительно выбрана из соли, образованной соединением формулы I и кислотой.

5 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кислота может быть выбрана из неорганической кислоты или органической кислоты, например, соляной кислоты, фтористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, серной кислоты, пироксерной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, ацетоуксусной кислоты, 10 пировиноградной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, масляной кислоты, капроновой кислоты, энантовой кислоты, ундекановой кислоты, лауриновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты, 2-(4-гидроксibenzoил)бензойной кислоты, камфорной кислоты, коричной кислоты, циклопентанепропионовой кислоты, диглюконовой кислоты, 3-гидрокси-2-нафтойной кислоты, никотиновой кислоты, памовой 15 кислоты, пектиновой кислоты, надсерной кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, пикриновой кислоты, пивалевой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, итаконовой кислоты, сульфаминовой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, додецилсерной кислоты, этансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, *n*-толуолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, 2-нафталинсульфоновой 20 кислоты, нафталиндисульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, лимонной кислоты, L-винной кислоты, стеариновой кислоты, молочной кислоты, щавелевой кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, яблочной кислоты, адипиновой кислоты, альгиновой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, D-глюконовой кислоты, миндальной кислоты, аскорбиновой кислоты, глюкогептоновой кислоты, 25 глицерофосфорной кислоты, аспарагиновой кислоты, сульфосалициловой кислоты, гемисерной кислоты или тиоциановой кислоты. В качестве примера, кислоту можно выбрать из соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, метансульфоновой кислоты, *n*-толуолсульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты, лимонной кислоты, L-винной кислоты, 30 щавелевой кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, лауриновой кислоты, бензойной кислоты и бензолсульфоновой кислоты.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения основание может быть выбрано из неорганического основания, например, гидроксида щелочного металла или гидроксида щелочноземельного металла, предпочтительно выбранного из



гидроксида натрия или гидроксида калия.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I выбрана из гидрохлорида, сульфата, фосфата, метансульфоната, *n*-толуолсульфоната, фумарата, малеата, цитрата, L-тартрата и оксалата.

Согласно более предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой соль, образованную соединением формулы I и соляной кислотой, то есть гидрохлорид соединения формулы I, предпочтительно моногидрохлорид соединения формулы I.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения в фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I молярное соотношение соединения формулы I и кислоты или основания может быть независимо выбрано из 1:1, 2:1 или 3:1, при условии, что ион соединения формулы I и ион кислоты или основания в соли находится в зарядовом равновесии. Например, когда количество ионизируемых атомов водорода в кислоте (например, хлористоводородной кислоте, метансульфоновой кислоте и *n*-толуолсульфоновой кислоте) равно 1, молярное соотношение соединения формулы I и кислоты составляет 1:1; когда количество ионизируемых атомов водорода в кислоте (например, серной кислоте, фумаровой кислоте, малеиновой кислоте, лимонной кислоте, L-винной кислоте и щавелевой кислоте) равно 2, молярное соотношение соединения формулы I и кислоты может составлять 1:1 или 2:1; когда количество ионизируемых атомов водорода в кислоте (например, фосфорной кислоте) равно 3, молярное соотношение соединения формулы I и кислоты составляет 1:1, 2:1 или 3:1.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I, включающий взаимодействие соединения формулы I с кислотой или основанием с получением фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения предложенный способ получения включает: взаимодействие соединения формулы I с кислотой или основанием в растворителе с получением фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кислота или основание, независимо друг от друга, имеют определения, описанные выше.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения растворитель может быть выбран из спирта, кетона, сложного эфира, простого эфира, комбинации двух

или более растворителей или смеси растворителя, описанного выше, с водой или смеси комбинации, описанной выше, с водой.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения спирт может быть выбран из спирта, содержащего от 1 до 8 атомов углерода, например, метанола, этанола, *n*-пропанола, изопропанола, *n*-бутанола, неопентилового спирта или комбинации двух или более перечисленных соединений; кетон может быть выбран из кетона, содержащего от 3 до 10 атомов углерода, например, ацетона, бутанона, пентанона, метилэтилкетона, 4-метил-2-пентанона или комбинации двух или более перечисленных соединений; сложный эфир может быть выбран из органического сложного карбонового эфира, например, метилформиата, этилацетата, изобутилформиата, изопрпилацетата или комбинации двух или более перечисленных соединений; простой эфир может представлять собой линейный или разветвленный алкиловый простой эфир или соединение циклического простого эфира, например, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метил-тетрагидрофуран или комбинацию двух или более перечисленных соединений.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения молярное соотношение соединения формулы I и кислоты или основания может составлять от 1:0,8 до 1:1,5, предпочтительно от 1:0,9 до 1:1,3 и более предпочтительно от 1:1,0 до 1:1,1.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения в предложенном способе получения температура реакции может быть выбрана в пределах относительно широкого диапазона, например, от 20 °C до 80 °C, предпочтительно от 30 °C до 60 °C.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения предложенный способ получения дополнительно включает стадию фильтрования и/или сушки после завершения реакции с получением фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения в предложенном способе получения температура сушки может быть выбрана в пределах относительно широкого диапазона, например, от 20 °C до 80 °C, предпочтительно от 30 °C до 60 °C.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения в предложенном способе получения давление сушки может составлять от 0 до 20 кПа, предпочтительно от 0 до 10 кПа и более предпочтительно от 5 до 10 кПа.

В настоящем изобретении дополнительно предложен кристалл, предпочтительно монокристалл, моногидрохлорида соединения формулы I. Указанный монокристалл имеет следующие параметры элементарной ячейки:

орторомбическую кристаллическую систему с пространственной группой  $P2_12_12_1$ ;

$$a = 9,4704 (18) \text{ \AA};$$

$$b = 15,324 (4) \text{ \AA};$$

$$c = 17,437 (4) \text{ \AA};$$

$$V = 2530,5 (10) \text{ \AA}^3;$$

5  $Z = 4.$

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения кристалла моногидрохлорида соединения формулы I, в частности его монокристалла, включающий: растворение моногидрохлорида соединения формулы I в растворителе А и затем размещение полученной смеси в атмосфере растворителя В для диффузии.

10 Растворитель А может представлять собой спиртовой растворитель, например, комбинацию двух или более растворителей, выбранных из метанола, этанола и т.п.

Растворитель В может представлять собой растворитель в виде сложного эфира, растворитель в виде простого эфира или комбинацию двух или более перечисленных соединений. Растворитель в виде сложного эфира может быть выбран из органического карбонового сложного эфира, например, метилформиата, этилацетата, изобутилформиата, изопропилацетата или комбинации двух или более перечисленных соединений; растворитель в виде простого эфира может представлять собой линейный или разветвленный алкиловый простой эфир, соединение циклического простого эфира или комбинацию двух или более перечисленных соединений, например, метил-*трет*-  
15  
20  
25  
бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метил-тетрагидрофуран или комбинацию двух или более перечисленных соединений.

В настоящем изобретении дополнительно предложена кристаллическая форма моногидрохлорида соединения формулы I, выбранная из кристаллической формы А, кристаллической формы В, кристаллической формы С, кристаллической формы D или кристаллической формы Е, описанных ниже.

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Си-Ка кристаллическая форма А моногидрохлорида соединения формулы I имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $9,66\pm 0,20^\circ$ ,  $16,08\pm 0,20^\circ$  и  $23,46\pm 0,20^\circ$ .

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Си-Ка кристаллическая форма А предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $9,66\pm 0,20^\circ$ ,  $16,08\pm 0,20^\circ$ ,  $18,10\pm 0,20^\circ$ ,  $21,30\pm 0,20^\circ$  и  $21,68\pm 0,20^\circ$ .

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Си-Ка кристаллическая форма А предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $9,66\pm 0,20^\circ$ ,  $11,62\pm 0,20^\circ$ ,  $16,08\pm 0,20^\circ$ ,  $18,10\pm 0,20^\circ$ ,  $21,30\pm 0,20^\circ$ ,

21,68±0,20°, 23,40±0,20° и 25,42±0,20°.

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма А предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$  9,66±0,20°, 11,62±0,20°, 16,08±0,20°, 16,84±0,20°, 18,10±0,20°, 19,64±0,20°, 21,30±0,20°, 21,68±0,20°, 23,40±0,20°, 24,96±0,20° и 25,42±0,20°.

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма А предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$ , приведенных в таблице 1, при этом диапазон погрешностей значений углов  $2\theta$  составляет ±0,20°:

10

Таблица 1. Данные анализа методом РПД для кристаллической формы А

Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)	Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)
1	8,02	19,6	16	26,78	11,9
2	9,66	100	17	27,66	25,6
3	11,62	38,2	18	28,44	7,2
4	12,78	13,9	19	28,70	7,7
5	14,32	13,1	20	29,04	9,5
6	16,08	84,5	21	29,70	13,9
7	16,84	24	22	30,14	14,6
8	18,10	64,7	23	32,38	10,9
9	19,64	32	24	33,82	6,4
10	21,30	53,5	25	35,41	7,3
11	21,68	42,8	26	36,89	5,4
12	23,46	93,7	27	37,92	9,3
13	24,96	19	28	38,14	8,7
14	25,42	37,6	29	39,58	5
15	26,10	11,7			

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы А по существу предпочтительно такая, как показано на фиг. 1.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кристаллическая форма А представляет собой ангидрат моногидрохлорида соединения формулы I.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы А демонстрирует первый эндотермический пик при пиковой температуре, повышенной до примерно 192,73 °С, и первый экзотермический пик при пиковой температуре примерно 201,78 °С.

Профиль ДСК кристаллической формы А по существу предпочтительно такой, как показано на фиг. 2.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения термогравиметрический анализ (ТГА) кристаллической формы А демонстрирует потерю массы примерно 1,41% при температуре от 90 °С до 180 °С.

Профиль ТГА кристаллической формы А по существу предпочтительно такой, как показано на фиг. 3.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кристаллическая форма А представляет собой кристалл с неупорядоченной морфологией. Размер частиц кристаллической формы А предпочтительно составляет не более 20 мкм.

Изображение PLM кристаллической формы А по существу предпочтительно такое, как показано на фиг. 4.

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма В моногидрохлорида соединения формулы I имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$  18,10 $\pm$ 0,20°, 19,80 $\pm$ 0,20° и 22,10 $\pm$ 0,20°.

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма В предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$  9,48 $\pm$ 0,20°, 15,44 $\pm$ 0,20°, 18,10 $\pm$ 0,20°, 19,80 $\pm$ 0,20°, 22,10 $\pm$ 0,20° и 30,92 $\pm$ 0,20°.

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма В предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$  9,48 $\pm$ 0,20°, 10,78 $\pm$ 0,20°, 15,44 $\pm$ 0,20°, 18,10 $\pm$ 0,20°, 19,18 $\pm$ 0,20°, 19,80 $\pm$ 0,20°, 22,10 $\pm$ 0,20° и 30,92 $\pm$ 0,20°.

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма В предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$ , приведенных в таблице 2, при этом диапазон погрешностей значений углов  $2\theta$  составляет  $\pm$ 0,20°:

Таблица 2. Данные анализа методом РПД для кристаллической формы В

Номер пика	2θ [°]	Относительная интенсивность (%)	Номер пика	2θ [°]	Относительная интенсивность (%)
1	9,48	32,4	13	23,40	8,2
2	10,78	22,6	14	24,10	13,3
3	12,08	7,1	15	25,41	7,8
4	14,68	14,5	16	26,22	9
5	15,44	27,8	17	28,16	14,4
6	18,10	51,2	18	29,18	8
7	19,18	20,7	19	29,58	5,5
8	19,80	49,9	20	30,13	5,2
9	20,60	17,9	21	30,92	24,4
10	21,34	12,4	22	33,02	4,6
11	22,10	100	23	35,50	8,7
12	22,94	9,3	24	41,28	4,8

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы В по существу предпочтительно такая, как показано на фиг. 5.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кристаллическая форма В представляет собой гидрат моногидрохлорида соединения формулы I, такой как моногидрат моногидрохлорида соединения формулы I.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы В демонстрирует первый эндотермический пик при пиковой температуре, повышенной до примерно 85,87 °С, второй эндотермический пик при пиковой температуре примерно 197,54 °С и первый экзотермический пик при пиковой температуре примерно 205,68 °С.

Профиль ДСК кристаллической формы В по существу предпочтительно такой, как показано на фиг. 6.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения термогравиметрический анализ (ТГА) кристаллической формы В демонстрирует потерю массы примерно 3,42% при температуре от 21,49 °С до 120 °С и потерю массы примерно 0,49% при температуре от 179,88 °С до 207,94 °С.

Профиль ТГА кристаллической формы В по существу предпочтительно такой, как показано на фиг. 7.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кристаллическая форма В представляет собой кристалл с неупорядоченной морфологией. Размер частиц кристаллической формы В предпочтительно составляет не более 20 мкм.

5 Изображение РЛМ кристаллической формы В по существу предпочтительно такое, как показано на фиг. 8.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кристаллическую форму В получают из кристаллической формы А в условиях высокой влажности. Условия высокой влажности предпочтительно включают от 75% до 95% относительной влажности при 40 °С.

10 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кристаллическую форму А получают из кристаллической формы В в условиях сушки. Условия сушки предпочтительно представляют собой сушку в вакууме при 40 °С.

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Си-К $\alpha$  кристаллическая форма С моногидрохлорида соединения формулы I имеет 15 характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $14,74\pm 0,20^\circ$ ,  $17,80\pm 0,20^\circ$ ,  $20,08\pm 0,20^\circ$  и  $21,98\pm 0,20^\circ$ .

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Си-К $\alpha$  кристаллическая форма С предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $14,74\pm 0,20^\circ$ ,  $17,80\pm 0,20^\circ$ ,  $19,58\pm 0,20^\circ$ ,  $20,08\pm 0,20^\circ$ ,  $21,98\pm 0,20^\circ$ , 20  $22,94\pm 0,20^\circ$  и  $25,92\pm 0,20^\circ$ .

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Си-К $\alpha$  кристаллическая форма С предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $14,74\pm 0,20^\circ$ ,  $17,80\pm 0,20^\circ$ ,  $19,58\pm 0,20^\circ$ ,  $20,08\pm 0,20^\circ$ ,  $21,98\pm 0,20^\circ$ ,  $22,94\pm 0,20^\circ$ ,  $25,92\pm 0,20^\circ$  и  $33,48\pm 0,20^\circ$ .

25 Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Си-К $\alpha$  кристаллическая форма С предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$ , приведенных в таблице 3, при этом диапазон погрешностей значений углов  $2\theta$  составляет  $\pm 0,20^\circ$ :

30 Таблица 3. Данные анализа методом РПД для кристаллической формы С

Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)	Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)
1	10,00	15,7	14	21,98	69,7

2	10,52	12,7	15	22,94	36,2
3	11,96	21	16	24,80	17,1
4	12,48	12,7	17	25,92	40,4
5	13,62	13,2	18	27,46	22,7
6	14,74	100	19	29,06	27,8
7	15,58	10,9	20	30,30	16,3
8	17,80	70,2	21	31,54	6,1
9	18,58	17,7	22	32,10	13,2
10	18,90	14,9	23	33,48	29,3
11	19,58	43,8	24	33,94	7,5
12	20,08	88,8	25	36,16	6,8
13	21,06	20	26	42,06	9,5

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы С по существу предпочтительно такая, как показано на фиг. 9.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кристаллическая форма С представляет собой ангидрат моногидрохлорида соединения формулы I.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы С демонстрирует первый эндотермический пик при пиковой температуре, повышенной до примерно 209,93 °С, и первый экзотермический пик при пиковой температуре примерно 215,80 °С.

Профиль ДСК кристаллической формы С по существу предпочтительно такой, как показано на фиг. 10.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения термогравиметрический анализ (ТГА) кристаллической формы С демонстрирует потерю массы примерно 0,29% при температуре от 21,62 °С до 120 °С и потерю массы примерно 0,52% при температуре от 173,94 °С до 216,60 °С.

Профиль ТГА кристаллической формы С по существу предпочтительно такой, как показано на фиг. 11.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кристаллическая форма С представляет собой кристалл с неупорядоченной морфологией. Размер частиц кристаллической формы С предпочтительно составляет не более 20 мкм.

Изображение PLM кристаллической формы С по существу предпочтительно такое,



как показано на фиг. 12.

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма D моногидрохлорида соединения формулы I имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $15,74\pm 0,20^\circ$ ,  $16,58\pm 0,20^\circ$ ,  $21,98\pm 0,20^\circ$  и  $23,82\pm 0,20^\circ$ .

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма D предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $10,16\pm 0,20^\circ$ ,  $11,90\pm 0,20^\circ$ ,  $15,74\pm 0,20^\circ$ ,  $16,58\pm 0,20^\circ$ ,  $19,22\pm 0,20^\circ$ ,  $20,24\pm 0,20^\circ$ ,  $21,98\pm 0,20^\circ$  и  $23,82\pm 0,20^\circ$ .

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма D предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $10,16\pm 0,20^\circ$ ,  $11,90\pm 0,20^\circ$ ,  $12,60\pm 0,20^\circ$ ,  $15,74\pm 0,20^\circ$ ,  $16,58\pm 0,20^\circ$ ,  $19,22\pm 0,20^\circ$ ,  $19,80\pm 0,20^\circ$ ,  $21,98\pm 0,20^\circ$ ,  $22,66\pm 0,20^\circ$ ,  $23,18\pm 0,20^\circ$ ,  $23,82\pm 0,20^\circ$ ,  $24,94\pm 0,20^\circ$ ,  $26,24\pm 0,20^\circ$ ,  $26,80\pm 0,20^\circ$  и  $27,50\pm 0,20^\circ$ .

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма D предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$ , приведенных в таблице 4, при этом диапазон погрешностей значений углов  $2\theta$  составляет  $\pm 0,20^\circ$ :

Таблица 4. Данные анализа методом РПД для кристаллической формы D

Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)	Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)
1	10,16	37,6	13	23,82	43,9
2	11,90	25,6	14	24,94	11,8
3	12,60	14,6	15	25,60	9,8
4	15,74	100	16	26,24	23,3
5	16,58	43,5	17	26,80	11,7
6	19,22	40,1	18	27,50	12,9
7	19,80	13,9	19	29,36	7
8	20,24	26,4	20	29,88	13,6
9	21,12	9,8	21	31,00	6,6
10	21,98	41,1	22	32,48	4,8
11	22,66	10,4	23	36,20	6,3

12	23,18	14,4	24	36,76	4,4
----	-------	------	----	-------	-----

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы D по существу предпочтительно такая, как показано на фиг. 13.

5 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кристаллическая форма D представляет собой сольват моногидрохлорида соединения формулы I, например, дихлорметановый сольват моногидрохлорида соединения формулы I, такой как монодихлорметановый сольват моногидрохлорида соединения формулы I.

10 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы D демонстрирует первый экзотермический пик при пиковой температуре, повышенной до примерно 196,53 °С.

Профиль ДСК кристаллической формы D по существу предпочтительно такой, как показано на фиг. 14.

15 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения термогравиметрический анализ (ТГА) кристаллической формы D демонстрирует потерю массы примерно 6,31% при температуре от 22,07 °С до 120 °С.

Профиль ТГА кристаллической формы D по существу предпочтительно такой, как показано на фиг. 15.

20 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кристаллическая форма D представляет собой кристалл с неупорядоченной морфологией. Размер частиц кристаллической формы D (С) предпочтительно составляет не более 10 мкм.

Изображение PLM кристаллической формы D по существу предпочтительно такое, как показано на фиг. 16.

25 Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма E моногидрохлорида соединения формулы I имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $9,36\pm 0,20^\circ$ ,  $15,22\pm 0,20^\circ$ ,  $16,88\pm 0,20^\circ$  и  $22,10\pm 0,20^\circ$ .

30 Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма E предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $7,20\pm 0,20^\circ$ ,  $9,36\pm 0,20^\circ$ ,  $15,22\pm 0,20^\circ$ ,  $16,88\pm 0,20^\circ$ ,  $21,10\pm 0,20^\circ$ ,  $22,10\pm 0,20^\circ$  и  $23,68\pm 0,20^\circ$ .

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$  кристаллическая форма E предпочтительно имеет характеристические пики при

значениях углов  $2\theta$   $7,20\pm 0,20^\circ$ ,  $9,36\pm 0,20^\circ$ ,  $15,22\pm 0,20^\circ$ ,  $16,88\pm 0,20^\circ$ ,  $18,78\pm 0,20^\circ$ ,  $21,10\pm 0,20^\circ$ ,  $22,10\pm 0,20^\circ$ ,  $23,68\pm 0,20^\circ$ ,  $26,04\pm 0,20^\circ$  и  $27,86\pm 0,20^\circ$ .

Согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Си-Ка кристаллическая форма Е предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$ , приведенных в таблице 5, при этом диапазон погрешностей значений углов  $2\theta$  составляет  $\pm 0,20^\circ$ :

Таблица 5. Данные анализа методом РПД для кристаллической формы Е

Номер пика	$2\theta$ [ $^\circ$ ]	Относительная интенсивность (%)	Номер пика	$2\theta$ [ $^\circ$ ]	Относительная интенсивность (%)
1	7,20	35,5	12	22,10	64,1
2	9,36	100	13	22,70	13,1
3	11,32	14,4	14	23,68	34,4
4	12,98	8	15	26,04	24,2
5	15,22	58,7	16	26,90	9,7
6	16,88	59	17	27,86	27,3
7	17,90	9,5	18	29,38	11,5
8	18,78	27,7	19	30,56	10
9	19,18	23,1	20	33,28	14,8
10	19,92	20	21	37,54	8,4
11	21,10	40,3			

10 Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы Е по существу предпочтительно такая, как показано на фиг. 17.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения кристаллическая форма Е представляет собой сольват моногидрохлорида соединения формулы I, такой как моноизопропанольный сольват моногидрохлорида соединения формулы I.

15 В настоящем изобретении дополнительно предложены способы получения кристаллических форм моногидрохлорида соединения формулы I, описанных выше.

Способ получения 1 кристаллической формы А включает: растворение соединения формулы I в спиртовом растворителе, добавление раствора HCl в спиртовом растворителе с образованием соли, а затем добавление *n*-алкана для кристаллизации с получением кристаллической формы А.

20

Спиртовой растворитель выбирают из этанола и/или изопропанола, предпочтительно изопропанола.

*n*-Алкан выбирают из *n*-гексана и/или *n*-гептана, предпочтительно *n*-гептана.

Отношение массы к объему соединения формулы I, спиртового растворителя и *n*-алкана составляет 1 г:(10-30) мл:(10-30) мл, предпочтительно 1 г:(15-25) мл:(15-25) мл.

Концентрация раствора HCl в спиртовом растворителе составляет от 1 до 3 моль/л, например, 2 моль/л.

Температура нагрева составляет от 45 до 75 °С, предпочтительно от 48 до 60 °С.

Способ получения 2 кристаллической формы А включает: нагревание и перемешивание моногидрохлорида соединения формулы I в спиртовом растворителе и *n*-алкане до полного растворения, а затем кристаллизацию с получением кристаллической формы А.

Спиртовой растворитель выбирают из этанола и/или изопропанола, предпочтительно изопропанола.

*n*-Алкан выбирают из *n*-гексана и/или *n*-гептана, предпочтительно *n*-гептана.

Отношение массы к объему моногидрохлорида соединения формулы I, спиртового растворителя и *n*-алкана составляет 1 г:(10-30) мл:(10-30) мл, предпочтительно 1 г:(15-25) мл:(15-25) мл, например, 1 г:20 мл:20 мл.

Температура нагрева составляет от 45 до 75 °С, предпочтительно от 48 до 60 °С.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения предложенный способ 1 или 2 получения кристаллической формы А дополнительно включает стадии охлаждения, фильтрования и сушки.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения предложенный способ получения кристаллической формы А включает: растворение соединения формулы I в изопропаноле, добавление раствора HCl в изопропаноле, смешивание и растворение, добавление *n*-гептана, перемешивание, фильтрование и сушку с получением кристаллической формы А.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения предложенный способ получения кристаллической формы А включает: добавление моногидрохлорида соединения формулы I к смешанному растворителю, состоящему из изопропанола и *n*-гептана, нагревание и перемешивание, охлаждение до нормальной температуры, фильтрование и сушку в вакууме с получением кристаллической формы А.

Отношение массы к объему моногидрохлорида соединения формулы I, изопропанола и *n*-гептана составляет 1 г:(10-30) мл:(10-30) мл, например, 1 г:20 мл:20 мл.

Способ получения кристаллической формы В включает: размещение кристаллической формы А в условиях высокой влажности с получением кристаллической формы В.

5 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения условия высокой влажности включают температуру от 30 до 50 °С и влажность от 60% до 98%.

Условия высокой влажности предпочтительно включают от 75% до 95% влажности при 40 °С.

10 Способ получения кристаллической формы С включает: растворение соединения формулы I в спиртовом растворителе, добавление раствора HCl в спиртовом растворителе с образованием соли, а затем добавление растворителя в виде простого эфира или в виде сложного эфира для кристаллизации с получением кристаллической формы С.

15 Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения предложенный способ получения кристаллической формы С включает: растворение соединения формулы I в спиртовом растворителе, добавление раствора HCl в спиртовом растворителе, перемешивание, фильтрование, добавление к фильтрату по каплям растворителя в виде простого эфира или в виде сложного эфира, перемешивание, фильтрование и сушку с получением кристаллической формы С.

Спиртовой растворитель выбирают из метанола, этанола или изопропанола, предпочтительно метанола.

20 Растворитель в виде простого эфира выбирают из метилового эфира, диэтилового эфира, пропилового эфира или метил-*трет*-бутилового эфира, предпочтительно метил-*трет*-бутилового эфира.

Растворитель в виде сложного эфира выбирают из этилацетата или изопропилацетата.

25 Отношение массы к объему соединения формулы I, спиртового растворителя и растворителя в виде простого эфира или в виде сложного эфира составляет 1 г:(2-8) мл:(20-40) мл, предпочтительно 1 г:(3-6) мл:(20-30) мл, например, 1 г:4 мл:25 мл.

30 Концентрация раствора HCl в спиртовом растворителе составляет от 1 до 3 моль/л, например, от 1,5 до 2,5 моль/л, и, например, 1,8 моль/л; массовое соотношение соединения формулы I и раствора HCl в спиртовом растворителе составляет 1 г:(0,5-1,5) г, например, 1 г:(0,8-1,2) г.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения предложенный способ получения кристаллической формы С включает: растворение соединения формулы I в метаноле, добавление раствора HCl в метаноле, перемешивание,

фильтрование, добавление к фильтрату метил-*трет*-бутилового эфира, фильтрование и сушку с получением кристаллической формы С.

Способ получения кристаллической формы D включает: суспендирование и перемешивание моногидрохлорида соединения формулы I в галогеналкане при комнатной температуре для кристаллизации с получением кристаллической формы D.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения предложенный способ получения кристаллической формы D включает: добавление моногидрохлорида соединения формулы I к галогеналкану, перемешивание, отделение полученной суспензии и сушку отделенного твердого вещества с получением твердого вещества, т.е. кристаллической формы D.

Галогеналкан выбирают из дихлорметана, трихлорметана или тетрахлорметана, предпочтительно дихлорметана.

Отношение массы к объему моногидрохлорида соединения формулы I и галогеналкана составляет 1 г:(15-35) мл, предпочтительно 1 г:(18-25) мл, например 1 г:20 мл.

Разделение осуществляют с применением известных способов разделения, предпочтительно путем центрифугирования.

Сушка представляет собой вакуумную сушку при пониженном давлении в условиях нагрева, предпочтительно вакуумную сушку при пониженном давлении при 40 °С.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения предложенный способ получения кристаллической формы D включает: добавление моногидрохлорида соединения формулы I к дихлорметану, перемешивание при комнатной температуре и отделение твердого вещества с получением кристаллической формы D.

Способ получения кристаллической формы E включает: суспендирование и перемешивание моногидрохлорида соединения формулы I в спиртовом растворителе при комнатной температуре для кристаллизации с получением кристаллической формы E.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения моногидрохлорид соединения формулы I добавляют к спиртовому растворителю и перемешивают, отделяют полученную суспензию и высушивают отделенное твердое вещество с получением твердого вещества, т.е. кристаллической формы E.

Спиртовой растворитель выбирают из метанола, этанола или изопропанола, предпочтительно изопропанола.

Отношение массы к объему моногидрохлорида соединения формулы I и спиртового растворителя составляет 1 г:(15-35) мл, предпочтительно 1 г:(18-25) мл, например 1 г:20 мл.

Разделение осуществляют с применением известных способов разделения, предпочтительно путем центрифугирования.

Сушка представляет собой вакуумную сушку при пониженном давлении в условиях нагрева, предпочтительно вакуумную сушку при пониженном давлении при 40 °С.

5 Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения предложенный способ получения кристаллической формы Е включает: добавление моногидрохлорида соединения формулы I к изопропанолу, перемешивание при комнатной температуре и отделение твердого вещества с получением кристаллической формы Е.

10 В настоящем изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одну из фармацевтически приемлемых солей соединения формулы I (например, гидрохлорид, такой как кристаллическая форма А, кристаллическая форма В, кристаллическая форма С, кристаллическая форма D и кристаллическая форма Е гидрохлорида) и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция предпочтительно находится в  
15 форме препарата.

В настоящем изобретении дополнительно предложен препарат, содержащий по меньшей мере одну из фармацевтически приемлемых солей соединения формулы I, кристаллическую форму А, кристаллическую форму В, кристаллическую форму С, кристаллическую форму D и кристаллическую форму Е, и необязательно фармацевтически  
20 приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение по меньшей мере одной из фармацевтически приемлемых солей соединения формулы I, описанных выше (например, гидрохлорида, такого как кристаллическая форма А, кристаллическая форма В, кристаллическая форма С, кристаллическая форма D и кристаллическая форма Е  
25 гидрохлорида), или фармацевтической композиции для получения лекарственного препарата для предотвращения и/или лечения заболевания или расстройства, опосредованного фактором В комплемента.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения заболевание или расстройство, опосредованное фактором В комплемента, выбрано из по меньшей мере  
30 одного из следующих заболеваний: пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), первичного гломерулонефрита (IgAN), мембранной нефропатии (MN), гломерулонефрита С3 (С3G), возрастной макулярной дегенерации (AMD), географической атрофии (GA), атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), гемолитико-уремического синдрома (HUS), диабетической ретинопатии (DR), осложнений гемодиализа,

гемолитической анемии или гемодиализа, оптиконевромиелита (NMO), артрита, ревматоидного артрита, воспалений, связанных с печенью, дерматомиозита и бокового амиотрофического склероза, миастении гравис (МГ), респираторных заболеваний и сердечно-сосудистых заболеваний и т.п.

5 В настоящем изобретении дополнительно предложен способ предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с ингибитором фактора В комплемента, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одной из фармацевтически приемлемых солей соединения формулы I, описанных выше (например, гидрохлорида, такого как кристаллическая форма А, кристаллическая форма В, кристаллическая форма С, кристаллическая форма D и кристаллическая форма Е гидрохлорида) или фармацевтической композиции.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего изобретения заболевание или расстройство, связанное с ингибитором фактора В комплемента, выбрано из по меньшей мере одного из следующих заболеваний: пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), первичного гломерулонефрита (IgAN), мембранной нефропатии (MN), гломерулонефрита СЗ (СЗG), возрастной макулярной дегенерации (AMD), географической атрофии (GA), атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), гемолитико-уремического синдрома (HUS), диабетической ретинопатии (DR), осложнений гемодиализа, гемолитической анемии или гемодиализа, оптиконевромиелита (NMO), артрита, ревматоидного артрита, воспалений, связанных с печенью, дерматомиозита и бокового амиотрофического склероза, миастении гравис (МГ), респираторных заболеваний и сердечно-сосудистых заболеваний и т.п.

Способ лечения согласно настоящему изобретению может включать введение фармацевтически приемлемых солей соединения формулы I (например, гидрохлорида, такого как кристаллическая форма А, кристаллическая форма В, кристаллическая форма С, кристаллическая форма D и кристаллическая форма Е гидрохлорида) или только одной фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, и введение одной, двух или более фармацевтически приемлемых солей соединения формулы I (например, гидрохлорида, такого как кристаллическая форма А, кристаллическая форма В, кристаллическая форма С, кристаллическая форма D и кристаллическая форма Е гидрохлорида) или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в комбинации с одним, двумя или более другими химиотерапевтическими агентами. Несколько лекарственных средств могут быть введены одновременно или последовательно.

В контексте настоящего описания следует понимать, что выражения «или более»,



«или менее» или «в пределах» включают само число. Например, «по меньшей мере один» следует понимать как «один, два или более». В качестве другого примера «более двух» следует понимать как «два или более», например, «два, три, четыре или более».

## 5 **Положительные эффекты**

Соли (в частности, гидрохлорид, фосфат и малеат) соединения формулы I согласно настоящему изобретению обладают высокой стабильностью и высокой растворимостью в воде и значительно усиливают способность к всасыванию во время перорального введения и улучшают биодоступность. Кроме того, кристаллические формы гидрохлорида соединения формулы I согласно настоящему изобретению обладают высокой стабильностью, хорошей растворимостью, низкой гигроскопичностью и хорошими фармацевтическими перспективами. Кроме того, способы получения солей и кристаллических форм соединения формулы I согласно настоящему изобретению удобны в эксплуатации и просты в управлении, обладают хорошей воспроизводимостью, мягкими условиями реакции и высоким выходом продукта и, таким образом, подходят для промышленного производства.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

20 Фиг. 1 представляет собой дифрактограмму РПД кристаллической формы А моногидрохлорида соединения формулы I.

Фиг. 2 представляет собой профиль ДСК кристаллической формы А моногидрохлорида соединения формулы I.

25 Фиг. 3 представляет собой профиль ТГА кристаллической формы А моногидрохлорида соединения формулы I.

Фиг. 4 представляет собой изображение PLM кристаллической формы А моногидрохлорида соединения формулы I.

Фиг. 5 представляет собой дифрактограмму РПД кристаллической формы В моногидрохлорида соединения формулы I.

30 Фиг. 6 представляет собой профиль ДСК кристаллической формы В моногидрохлорида соединения формулы I.

Фиг. 7 представляет собой профиль ТГА кристаллической формы В моногидрохлорида соединения формулы I.

Фиг. 8 представляет собой изображение PLM кристаллической формы В

моногидрохлорида соединения формулы I.

Фиг. 9 представляет собой дифрактограмму РПД кристаллической формы С моногидрохлорида соединения формулы I.

5 Фиг. 10 представляет собой профиль ДСК кристаллической формы С моногидрохлорида соединения формулы I.

Фиг. 11 представляет собой профиль ТГА кристаллической формы С моногидрохлорида соединения формулы I.

Фиг. 12 представляет собой изображение PLM кристаллической формы С моногидрохлорида соединения формулы I.

10 Фиг. 13 представляет собой дифрактограмму РПД кристаллической формы D моногидрохлорида соединения формулы I.

Фиг. 14 представляет собой профиль ДСК кристаллической формы D моногидрохлорида соединения формулы I.

15 Фиг. 15 представляет собой профиль ТГА кристаллической формы D моногидрохлорида соединения формулы I.

Фиг. 16 представляет собой изображение PLM кристаллической формы D моногидрохлорида соединения формулы I.

Фиг. 17 представляет собой дифрактограмму РПД кристаллической формы E моногидрохлорида соединения формулы I.

20 Фиг. 18 представляет собой график, на котором показаны результаты анализа методом РПД кристаллической формы С моногидрохлорида соединения формулы I после хранения в условиях воздействия ускорений и высокой температуры в течение 1 месяца.

25 Фиг. 19 представляет собой график, на котором показаны результаты анализа методом РПД кристаллической формы С моногидрохлорида соединения формулы I после воздействия условий высокой температуры и высокой влажности в течение 1 дня.

Фиг. 20 представляет собой график, на котором показаны результаты анализа методом РПД кристаллической формы С моногидрохлорида соединения формулы I после воздействия условий высокой температуры и высокой влажности в течение 3 дней.

30 На фиг. 21 показаны экспериментальные данные в виде кривых изменения концентрации в плазме яванского макака в биологических примерах (нг/мл).

На фиг. 22 показаны экспериментальные данные в виде кривых активности АР в сыворотке яванского макака в биологических примерах (% относительно 0 час).

На фиг. 23 показаны экспериментальные данные для индуцированного стрептококком ревматоидного артрита у крыс в биологических примерах.

Фиг. 24 представляет собой структуру монокристалла моногидрохлорида соединения формулы I.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

5

Технические решения согласно настоящему изобретению будут дополнительно подробно описаны со ссылкой на следующие конкретные примеры. Следует понимать, что приведенные ниже примеры являются лишь иллюстративным представлением и объяснением настоящего изобретения и не должны быть истолкованы как ограничивающие  
10 объем правовой охраны настоящего изобретения. Все способы, реализованные на основе описанного выше содержания настоящего изобретения, включены в объем правовой охраны настоящего изобретения.

Если не указано иное, исходные вещества и реактивы, применяемые в следующих примерах, являются коммерчески доступными продуктами или могут быть получены с  
15 применением известных способов.

### **Параметры приборов, применяемых для проведения экспериментов**

#### **Рентгеновская порошковая дифрактометрия (РПД)**

Использовали прибор Shimadzu XRD-6000, при этом образцы сканировали в  
20 соответствии со следующими параметрами:

источник луча представлял собой мишень Cu-K $\alpha$  (1,54056 Å);

минимальное рабочее напряжение и ток световой трубки составляли 40 кВ и 30 мА,  
соответственно;

диапазон значений 2-тета при сканировании образцов составлял от 2° до 50°;  
25 скорость сканирования составляла 5 град/мин.

#### **Термогравиметрический анализ (ТГА)**

Примерно 5 мг образца взвешивали и помещали в тигель, систему нагревали от 30 °С до 300 °С в атмосфере азота со скоростью нагрева 20 °С/мин и поддерживали температуру при 300 °С в течение 1 минуты.

30

#### **Дифференциальный сканирующий калориметр (ДСК)**

Примерно от 1 до 5 мг образца порошка взвешивали и помещали в закрытый алюминиевый тигель с точечным отверстием на крышке тигля. Для дифференциальной сканирующей калориметрии систему нагревали в атмосфере азота от 30 °С до 300 °С и

поддерживали температуру при 300 °С в течение 1 минуты. Скорость нагрева составляла 20 °С/мин.

### Оптический поляризационный микроскоп (PLM)

5 Образец диспергировали в среде (силиконовое масло) и наблюдали с применением 10× линзы окуляра и 10× линзы объектива и регистрировали изображения с помощью системы камера-компьютер.

### Динамическая сорбция паров (ДСП)

При применении цикла 0%-95%-0% относительной влажности (ОВ) взвешивали примерно 10 мг образца и подвергали испытанию на сорбцию/десорбцию влаги при 25°С.

10 Использовали следующие параметры:

Установочные параметры	Параметр
Температура в камере для образцов	25 °С
Условие равновесия	dm/dt: 0,01%/мин
Диапазон влажности, ОВ (%)	0%-95%-0% ОВ
Длина шага измерения, ОВ (%)	5% ОВ
Количество образца	10-20 мг

Категории гигроскопичности:

Оценка гигроскопичности	Стандарт сорбции паров*
Расплывание за счет влаги	Поглощение достаточного количества воды для образования раствора
Очень гигроскопичный	$W \geq 15\%$
Гигроскопичный	$2\% \leq W < 15\%$
Слегка гигроскопичный	$0,2\% \leq W < 2\%$
Менее гигроскопичный	$W < 0,2\%$

«\*»: в условиях 25±1 °С и 80±2% ОВ (European Pharmacopoeia 10.0)

«W»: гигроскопическое увеличение массы при 80% ОВ.

### 15 Прибор и условия для испытания монокристаллов

Модель прибора: D8 Venture

Параметры прибора:

источник света: рентгеновское излучение Мо мишени : Мо-K $\alpha$  (= 0,71073 Å)

детектор: плоский детектор CMOS, разрешение: 0,80 Å

20 ток и напряжение: 50 кВ, 1,4 мА время экспозиции: 10 сек

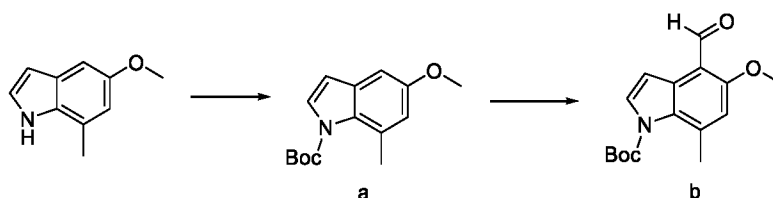
расстояние между плоским детектором и образцом: 40 мм температура  
испытания: 170(2) К

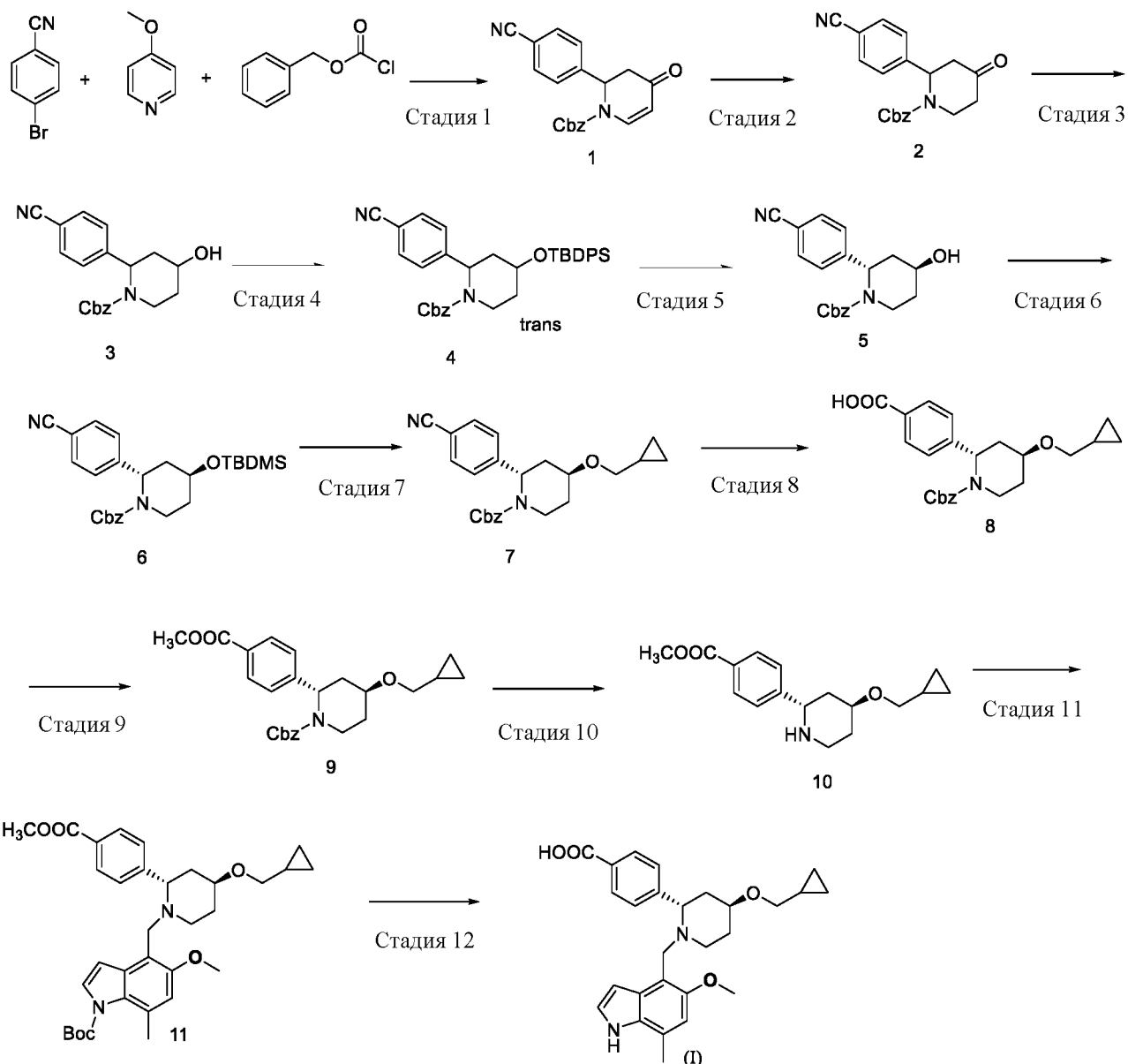
### Описание сокращений

- 5 40 °C/75% ОВ относится к условиям 40 °C и 75% влажности.  
40 °C/75% ОВ-закрытое хранение относится к хранению в закрытом состоянии в условиях 40 °C и 75% влажности.  
40 °C/75% ОВ-открытое хранение относится к хранению в открытом состоянии в условиях 40 °C и 75% влажности.
- 10 60 °C-закрытое хранение относится к хранению в закрытом состоянии при 60°C.  
40 °C/75% ОВ-закрытое хранение-2 недели относится к хранению в закрытом состоянии в условиях 40 °C и 75% влажности в течение 2 недель.  
40 °C/75% ОВ-открытое хранение-2 недели относится к хранению в открытом состоянии в условиях 40 °C и 75% влажности в течение 2 недель.
- 15 60°C-закрытое хранение-2 недели относится к хранению в закрытом состоянии при 60 °C в течение 2 недель.  
Исходное относится к исходному состоянию.  
SGF относится к искусственному желудочному соку.  
FaSSIF относится к искусственному кишечному соку натошак.  
20 FeSSIF относится к искусственному кишечному соку в сытом состоянии.  
1д означает 1 день; 3д означает 3 дня.

### Пример получения 1: Получение соединения формулы I

- 25 **Схемы реакций для синтеза соединения формулы I и промежуточного соединения b**





### Получение промежуточного соединения b

В одну горлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли дихлорметан (50 мл), 5-метокси-7-метил-1*H*-индол (3 г), Вос-ангидрид (5,68 г), 4-диметиламинопиридин (227 мг) и триэтиламин (2,26 г). Полученную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (5 мл) и трижды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением промежуточного соединения а (4,6 г, выход: 94%).

МС масса/заряд (ИЭР): 262,0[M+1].

В одnogорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли дихлорметан (80 мл), *n*-метилформанилид (3,8 г) и оксалилхлорид (3,6 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем температуру реакции понижали до -14 °С и добавляли промежуточное соединение а (2,5 г). Давали температуре реакционной системы естественным образом подняться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции реакционный раствор выливали в ледяную воду (100 мл) и трижды экстрагировали полученную смесь дихлорметаном (100 мл). Объединенную органическую фазу дважды промывали водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1) с получением промежуточного соединения b (1,3 г, выход: 47%).

МС масса/заряд (ИЭР): 290,0[M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,65 (s, 1H), 7,65 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,65 (s, 9H).

## 15 Получение соединения формулы I

Стадия 1:

В трехгорлую колбу объемом 3 л последовательно добавляли тетрагидрофуран (150 мл) и 4-бромоксинил (50 г). В реакционную систему медленно в атмосфере азота добавляли комплекс хлорида изопропилмагния с хлоридом лития (1,3 М, 210 мл). Полученную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем в реакционную систему добавляли безводный тетрагидрофуран (500 мл) для разбавления и охлаждали смесь до -5 °С. Добавляли 4-метоксипиридин (25 мл) и медленно по каплям добавляли бензилхлорформиат (35 мл) (температуру системы поддерживали на уровне ниже 0 °С). После того, как добавление по каплям было завершено, реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов, а затем нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение еще 16 часов. После завершения реакции добавляли 6 М соляную кислоту (150 мл). Смесь перемешивали в течение получаса и добавляли воду (1000 мл) для разбавления. Полученную смесь дважды экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали полученный неочищенный продукт с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = от 3:1 до 1:1) с получением соединения 1 (23 г, выход: 23%).

МС масса/заряд (ИЭР): 333,0[M+1].

Стадия 2:

Из 46 г соединения 1, полученного двумя партиями на стадии 1, отбирали 28 г, которые последовательно добавляли вместе с порошком цинка (55 г) и уксусной кислотой (200 мл) в одnogорлую колбу объемом 500 мл. Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при такой температуре в течение 16 часов. После завершения реакции полученную смесь фильтровали. К фильтрату добавляли воду (500 мл) для разбавления и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (500 мл). Органическую фазу дважды промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (500 мл), один раз промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2 (26 г, выход: 73%).

МС масса/заряд (ИЭР): 334,8[M+1].

Стадия 3:

В одnogорлую колбу объемом 500 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (100 мл), этанол (100 мл) и соединение 2 (26 г) и добавляли партиями борогидрид натрия (2 г). Полученную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции систему охлаждали до 0 °С и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл) до тех пор, пока температура больше не повышалась. Добавляли воду (500 мл) для разбавления и дважды экстрагировали полученную смесь этилацетатом (200 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3 (25 г, выход: 76%).

МС масса/заряд (ИЭР): 336,9[M+1].

Стадия 4:

В одnogорлую колбу объемом 500 мл добавляли дихлорметан (200 мл), а затем последовательно добавляли соединение 3 (25 г), имидазол (6,6 г) и *трет*-бутилдифенилхлорсилан (25 г). Полученную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор промывали водой (500 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением соединения 4 (5,7 г, выход: 13%, R<sub>f</sub> = 0,55; R<sub>f</sub> транс-изомера = 0,50).

МС масса/заряд (ИЭР): 597,0[M+23].



Стадия 5:

В одногорлую колбу объемом 250 мл последовательно добавляли соединение 4 (5 г) и раствор фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (1 М, 30 мл). Полученную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду (100 мл) для разбавления и трижды экстрагировали полученную смесь этилацетатом (50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1 до 0:1) с получением рацемата. Рацемат подвергали хиральному разделению с помощью SFC (сверхкритическая флюидная хроматография) (прибор: SFC Thar prep 80; колонка: CHIRALPAK AD-H, 250 мм × 20 мм, 5 мкм; модификатор: 35% метанол (0,2% водный аммиак); температура колонки: 40 °С; давление в колонке: 60 бар; длина волны: 214/254 нм; скорость потока: 40 г/мин;  $R_t$  = 4,78 мин) с получением соединения 5 (1,2 г, выход: 41%).

МС масса/заряд (ИЭР): 358,8[M+23].

Стадия 6:

К раствору соединения 5 (1200 мг) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли имидазол (486 мг) и *трет*-бутилдиметилхлорсилан (593 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (100 мл) для разбавления и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (50 мл). Органическую фазу промывали один раз насыщенным соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат сразу же концентрировали с получением соединения 6 (600 мг, выход: 90%).

МС масса/заряд (ИЭР): 472,8[M+23].

Стадия 7:

Из 1,2 г соединения 6, полученного двумя партиями на стадии 6, отбирали 700 мг соединения 6 и добавляли к дихлорметану (10 мл) при комнатной температуре. В атмосфере азота и при -78 °С к реакционному раствору добавляли циклопропанкарбоксальдегид (110 мг) и триметилсилил трифторметансульфонат (35 мг). Реакционную систему поддерживали при -78 °С и перемешивали в течение одного часа. Затем добавляли триэтилсилан (180 мг). Давали реакционной смеси естественным образом нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при такой температуре в течение еще 16 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (20 мл). Добавляли воду (10 мл) для разбавления и экстрагировали

полученную смесь дихлорметаном (10 мл). Органическую фазу промывали один раз водой (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения 7 (400 мг, выход: 46%).

5           МС масса/заряд (ИЭР): 390,9[M+1].

Стадия 8:

В одnogорлую колбу объемом 50 мл последовательно добавляли соединение 7 (400 мг), изопропанол (2 мл), воду (3 мл) и гидроксид натрия (400 мг). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали при такой температуре в течение 16 часов. После  
10 завершения реакции к реакционному раствору добавляли на ледяной бане разбавленную соляную кислоту (1 М) для доведения рН до 5-6. Добавляли воду (5 мл) для разбавления и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (5 мл). Органическую фазу один раз промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при 45 °С с получением соединения 8  
15 (200 мг, выход: 33%).

МС масса/заряд (ИЭР): 431,8[M+23].

Стадия 9:

К раствору соединения 8 (200 мг) в ацетонитриле (5 мл) добавляли карбонат калия (135 мг) и йодметан (140 мг). Реакционный раствор нагревали до 50 °С и перемешивали при  
20 такой температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционный раствор сразу же концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением соединения 9 (180 мг, выход: 40%).

МС масса/заряд (ИЭР): 445,8[M+23].

Стадия 10:

К раствору соединения 9 (180 мг) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли  
25 палладий/углерод (50 мг). Реакционный раствор подвергали реакции каталитического гидрирования в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали. Фильтрат сразу же концентрировали с получением соединения 10 (120 мг, выход: 54%).

30           МС масса/заряд (ИЭР): 290,0[M+1].

Стадия 11:

Соединение 10 (120 мг) добавляли к раствору промежуточного соединения b (119 мг) в 1,2-дихлорэтано (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Затем добавляли ацетат борогидрида натрия (261 мг) и



соединения формулы I и добавляли изопропанол (8 мл). Смесь нагревали для растворения при 50 °С. Медленно добавляли по каплям раствор хлористого водорода в изопропанол (460 мкл, 2 моль/л) и перемешивали полученную смесь в течение получаса. Затем добавляли *n*-гептан (8 мл) и перемешивали смесь в течение еще 2 часов и фильтровали.

5 Фильтрационный осадок высушивали в вакууме при пониженном давлении при 50 °С с получением моногидрохлорида I-1 соединения формулы I (390 мг, выход: 90%).

Отбирали 50 мг моногидрохлорида I-1 соединения формулы I и переносили во флакон для образцов объемом 4 мл и добавляли метанол (0,5 мл) для растворения соединения. Указанный флакон для образцов открывали и помещали во флакон для образцов объемом 40 мл, содержащий этилацетат (5 мл), после чего флакон для образцов объемом 40 мл хранили закрытым. Флаконы для образцов оставляли стоять, при этом два растворителя медленно диффундировали с получением монокристалла. Структура указанного монокристалла показана на фиг. 24. Были проведены испытания полученного монокристалла. Данные исследования указанного монокристалла для моногидрохлорида I-1 соединения формулы I были следующими:

$\text{Cl} \cdot \text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$	$D_x = 1,273 \text{ мг м}^{-3}$
$M_r = 485,00$	Излучение Mo K $\alpha$ , $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$
Орторомбическая, пространственная группа $P2_12_12_1$	Параметр элементарной ячейки, 3954 точки отражения
$a = 9,4704 (18) \text{ \AA}$	$\theta = 2,5\text{--}23,7^\circ$
$b = 15,324 (4) \text{ \AA}$	$\mu = 0,19 \text{ мм}^{-1}$
$c = 17,437 (4) \text{ \AA}$	$T = 170 \text{ К}$
$V = 2530,5 (10) \text{ \AA}^3$	Массивный, бесцветный
$Z = 4$	$0,15 \times 0,08 \times 0,05 \text{ мм}$
$F(000) = 1032$	

### Пример 2. Способ получения фосфата соединения формулы I

20 Соединение формулы I получали несколькими партиями и отбирали 440 мг соединения формулы I. Добавляли ацетон (5 мл) и нагревали полученную смесь до 40 °С и растворяли с помощью ультразвука. Затем медленно по каплям добавляли раствор фосфорной кислоты в метаноле (460 мкл, 2 моль/л). Получали вязкое твердое вещество и

затем добавляли ацетон (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, фильтровали и промывали. Фильтрационный осадок высушивали в вакууме при пониженном давлении при 50 °С с получением фосфата соединения формулы I (462 мг, выход: 87%).

5

### **Пример 3. Способ получения малеата соединения формулы I**

Соединение формулы I получали несколькими партиями и отбирали 400 мг соединения формулы I. Добавляли этилацетат (15 мл) и нагревали смесь до 50 °С для растворения соединения. Затем добавляли порошок малеиновой кислоты (109 мг), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение от 2 до 3 часов и фильтровали. Фильтрационный осадок высушивали в вакууме при пониженном давлении при 50 °С с получением малеата соединения формулы I (470 мг, выход: 91%).

### **Пример 4. Испытания на стабильность моногидрохлорида, фосфата и малеата соединения формулы I**

Исследовали стабильность соединения формулы I, моногидрохлорида соединения формулы I, полученного в примере 1, фосфата соединения формулы I, полученного в примере 2 и малеата соединения формулы I, полученного в примере 3.

Условия исследования стабильности: 40 °С/75% ОВ-закрытое хранение, 40 °С/75% ОВ-открытое хранение и 60 °С-закрытое хранение; содержание исследования стабильности: изменения в родственных примесях и кристаллических формах.

Обнаружение родственных примесей: примерно от 6 до 7 мг образца отдельно взвешивали и помещали в мерную колбу объемом 10 мл; добавляли 50% водный раствор ацетонитрила для растворения; смесь разбавляли до определенного объема; и вводили 10 мкл образца. Хроматографические условия представлены в таблице 6.

Результаты эксперимента по исследованию стабильности соединения формулы I и его гидрохлорида, фосфата и малеата приведены в таблице 7.

**Таблица 6. Хроматографические условия для испытаний соединения формулы I и его моногидрохлорида, фосфата и малеата**

30

Прибор для жидкостной хроматографии	Agilent 1260
Хроматографическая колонка	Agilent Eclipse Plus C18(4,6×250 мм, 5 мкм)
Подвижная фаза	A: 0,1% водный раствор ТФУ (трифторуксусная кислота);

		В: 0,1% ТФУ в ацетонитриле									
Градиентное элюирование	Время	0	0,01	3	10	12	17	19	23	26	30
	А%	90	90	60	50	45	10	10	50	90	90
	В%	10	10	40	50	55	90	90	50	10	10
Длина волны детектирования (нм)	230										
Объем вводимой пробы (мкл)	10										
Концентрация образца (мг/мл)	0,5										
Температура колонки (°С)	25										
Скорость потока (мл/мин)	1,0										
Разбавитель	50% водный раствор ацетонитрила										
Время анализа (мин)	30										

**Таблица 7. Экспериментальные результаты исследования стабильности соединения формулы I и его моногидрохлорида, фосфата и малеата**

Форма соли	Условия стабильности	Внешний вид	Чистота %	Общее содержание примесей %	Максимальное содержание одной примеси %
Соединение формулы I	Исходное состояние	Порошок белого цвета с желтоватым оттенком	99,28	0,72	0,10
	40°С/75% ОВ-закрытое хранение-2 недели	Порошок белого цвета с желтоватым оттенком	99,23	0,77	0,16
	40°С/75% ОВ-открытое хранение-2 недели	Порошок белого цвета с желтоватым оттенком	99,24	0,76	0,17
	60°С-закрытое хранение-2 недели	Порошок белого цвета с желтоватым оттенком	98,95	1,05	0,33
Соединение формулы I Моногидрохлорид	Исходное состояние	Порошок белого цвета	99,59	0,41	0,14
	40°С/75% ОВ-закрытое	Порошок	99,57	0,43	0,11

	хранение-2 недели	белого цвета			
	40°C/75% ОВ-открытое хранение-2 недели	Порошок белого цвета	99,59	0,41	0,10
	60°C-закрытое хранение-2 недели	Порошок белого цвета	99,59	0,41	0,13
Соединение формулы I Фосфат	Исходное состояние	Порошок белого цвета	99,75	0,25	0,07
	40°C/75% ОВ-закрытое хранение-2 недели	Порошок белого цвета	99,63	0,37	0,09
	40°C/75% ОВ-открытое хранение-2 недели	Порошок белого цвета	99,64	0,36	0,09
	60°C-закрытое хранение-2 недели	Порошок белого цвета	99,62	0,38	0,08
Соединение формулы I Малеат	Исходное состояние	Порошок белого цвета	99,80	0,20	0,08
	40°C/75% ОВ-закрытое хранение-2 недели	Порошок белого цвета	99,78	0,22	0,08
	40°C/75% ОВ-открытое хранение-2 недели	Желтого цвета и в виде комков	99,64	0,36	0,09
	60°C-закрытое хранение-2 недели	Порошок белого цвета	99,69	0,31	0,09

Как следует из результатов, приведенных в таблице 7, соединение формулы I и его моногидрохлорид, фосфат и малеат были стабильными, при этом, в частности, моногидрохлорид соединения формулы I был более стабильным.

5

#### **Пример 5. Испытания на растворимость соединения формулы I и его гидрохлорида и фосфата**

Растворимость соединения формулы I, моногидрохлорида соединения формулы I и фосфата соединения формулы I в воде, SGF, FaSSIF и FeSSIF исследовали при 37 °C.

10 Экспериментальные процедуры: 30 мг (в воде) или 15 мг образца взвешивали и помещали во флакон объемом 4 мл; добавляли 3 мл исследуемой среды (вода, SGF, FaSSIF или FeSSIF); смесь непрерывно перемешивали при 37 °C; 0,5 мл образца отдельно отбирали через 1 час и 24 часа; центрифугирование осуществляли со скоростью 12000 об/мин в течение 10 минут; супернатант разбавляли 50% водным раствором ацетонитрила до  
15 соответствующего кратного количества; и определяли концентрацию супернатанта. Хроматографические условия для испытаний на растворимость приведены в таблице 8.

Контроль и линейность: 10 мг соединения формулы I взвешивали и помещали в мерную колбу объемом 50 мл, добавляли 50% водный раствор ацетонитрила для растворения и разбавляли смесь до определенного объема. Параллельно приготавливали две части. Отбирали контрольный образец соединения формулы I и разбавляли 50% водным раствором ацетонитрила до 100 мкг/мл, 50 мкг/мл и 10 мкг/мл, вводили 5 мкл образца и строили стандартную кривую.

Результаты испытания на растворимость соединения формулы I и его гидрохлорида и фосфата приведены в таблице 9.

10 **Таблица 8. Хроматографические условия для испытания на растворимость соединения формулы I**

Прибор для жидкостной хроматографии	Agilent 1260
Хроматографическая колонка	Waters Sunfire C18 (4,6×150 мм, 5 мкм)
Подвижная фаза	А: 0,1% водный раствор ТФУ; В: 0,1% раствор ТФУ в ацетонитриле
Изократическое элюирование	А:В=60:40
Длина волны детектирования (нм)	230
Объем вводимой пробы (мкл)	5
Концентрация образца (мг/мл)	0,5
Температура колонки (°С)	40
Скорость потока (мл/мин)	1,0
Разбавитель	50% водный раствор ацетонитрила
Время анализа (мин)	30

**Таблица 9. Результаты испытания на растворимость соединения формулы I и его гидрохлорида и фосфата**

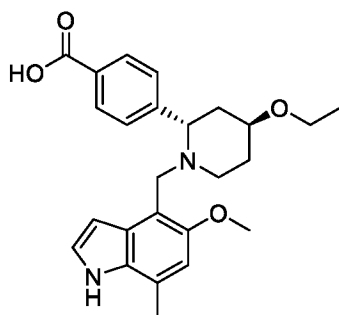
Образец	Среда	Количество образца (мг)	Средний объем (мл)	Растворимость (мг/мл) (1 час)	Растворимость (мг/мл) (24 час)	Внешний вид образца	Конечный pH
Соединение формулы I	Вода	31,89	3	0,37	0,31	Суспензия белого цвета	8,73
	SGF	15,73	3	5,51	5,48	Раствор бледно-фиолетового цвета	1,74



	FaSSIF	16,35	3	0,22	0,19	Суспензия белого цвета	6,44
	FeSSIF	16,45	3	0,37	0,35	Суспензия белого цвета	5,03
Соединение формулы I Гидрохлорид	Вода	33,71	3	11,74	11,14	Суспензия светло-серого цвета	2,49
	SGF	16,29	3	5,90	5,97	Раствор бледно- фиолетового цвета	1,52
	FaSSIF	16,73	3	0,64	0,39	Суспензия белого цвета	3,83
	FeSSIF	15,82	3	0,74	0,44	Суспензия белого цвета	4,85
Соединение формулы I Фосфат	Вода	34,27	3	8,07	6,24	Суспензия светло-серого цвета	2,53
	SGF	17,56	3	5,35	5,55	Раствор бледно- фиолетового цвета	1,61
	FaSSIF	17,33	3	0,45	0,27	Суспензия белого цвета	4,76
	FeSSIF	17,69	3	0,64	0,40	Суспензия белого цвета	4,84

Как следует из таблицы 9, после превращения соединения формулы I в соль растворимость в воде повышалась.

Контрольное соединение



5

В однокорную колбу объемом 50 мл помещали метанол (3 мл), воду (1 мл), промежуточное соединение 1 (160 мг) и гидроксид натрия (230 мг). Полученную смесь

оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции добавляли воду (10 мл) для разбавления и доводили pH до 7-8 с помощью разбавленного раствора соляной кислоты (1 М). Растворитель удаляли при пониженном давлении (водяная баня: 45 °С). Полученный остаток очищали с помощью  
5 препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка: Gemini-C18, 150 × 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ацетонитрил-вода (0,1% муравьиная кислота); градиент: 15-30%) с получением контрольного соединения (29 мг, выход: 24%). МС масса/заряд (ИЭР): 423,1 [M+1] <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,17 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,82 – 4,67 (m, 1H), 4,40 – 4,17 (m,  
10 2H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (q, J = 6,8 Гц, 2H), 3,57 – 3,50 (m, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,32 – 2,22 (m, 2H), 2,14 – 1,96 (m, 2H), 1,32 (t, J = 6,8 Гц, 3H).

### **Биологический пример 1**

#### **1. Анализ способности связывания методом оптического поверхностного 15 плазмонного резонанса (SPR)**

Эксперимент с применением SPR проводили при 25 °С. В данном эксперименте в качестве подвижного буфера применяли фосфатно-солевой буферный раствор с добавлением 0,05% (об./об.) P20 и 5% ДМСО и использовали аналитический прибор Biacore 8K от компании GE Healthcare. Чип CM7 (GE Healthcare) активировали с помощью 400 мМ  
20 EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид) и 100 мМ NHS (N-гидроксисукцинимид) при скорости потока 30 мкл/мин в течение 420 сек. Фактор В комплемента разбавляли 10 мМ ацетатом натрия до 50 мкг/мл (pH 4,0) и затем ковалентно иммобилизовали на аналитическом чипе путем связывания при скорости потока 10 мкл/мин в течение 1200 сек (уровень иммобилизации белка составлял 25000 RU (резонансные  
25 единицы)). Затем для блокировки чипа указанный аналитический чип обрабатывали с применением 1 М гидрохлорида этаноламина при скорости потока 10 мкл/мин в течение 300 сек. Концентрация исследуемого соединения составляла 500 мкМ, время связывания составляло 120 сек, и время диссоциации составляло 300 сек. Анализ данных проводили с применением модели связывания 1:1 (программное обеспечение Biacore Insight Evaluation  
30 Software, версия 2.0.15.12933).

#### **Результаты:**

Результаты эксперимента показаны в таблице 10. При концентрации 500 мкМ соединение формулы I обладало более значительной способностью связывания с белком-мишенью и значительно превосходило такую способность контрольного соединения, что

указывает на то, что соединение формулы I обладает относительно хорошей способностью связывания с белком-мишенью.

**Таблица 10**

Образец	R <sub>max</sub> (RU)
Соединение формулы I	274,2
Контрольное соединение	33,7

5

## **2. Анализ способности связывания методом TR-FRET**

Эксперименты по конкурентному связыванию с применением в качестве зонда низкомолекулярного ингибитора, флуоресцентно меченного Су5, проводили для скрининга соединений на ингибирующую активность по отношению к фактору В комплемента человека. После инкубирования на льду фактора В комплемента и EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-LC-Biotin в соотношении 1:2 в течение 1 часа добавляли 1 М Трис (pH 7,5), чтобы остановить реакцию. Затем смесь дважды очищали путем пропускания через 2 мл обессоливающую спин-колонку Zeba™ с получением меченного биотином фактора В комплемента (инструкции EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-Biotin). В указанных экспериментах меченный биотином фактор В комплемента в конечной концентрации 10 нМ предварительно инкубировали с различными концентрациями соединений в буферном растворе при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию инициировали путем добавления зонда, флуоресцентно меченного Су5, и стрептавидина, меченного хелатом европия (петролейный эфир Perkin Elmer, #AD0060), при конечных концентрациях 75 нМ и 5 нМ, соответственно. Кинетические показания получали на микропланшетном ридере (свет возбуждения при 337 нм, излучаемый свет при 665 нм, 70 мкс с синхронизацией по времени) и считывали данные резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) для определения IC<sub>50</sub>.

## **3. Анализ активности С3 при гидролизе системы комплемента**

Исследуемые соединения 3-кратно разбавляли от исходной концентрации 10 мкМ до 7 концентраций и проводили однолуночные анализы. Исследуемые соединения разбавляли в 96-луночном планшете с помощью ДМСО с получением растворов с конечной концентрацией 1000×, а затем разбавляли разбавителем (WIESLAB®COMPLEMENT SYSTEM ALTERNATIVE PATHWAY AP330) с получением растворов с конечной концентрацией 5×. 30 мкл переносили в 96-луночный планшет и добавляли 120 мкл готовой

30

к применению сыворотки. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут. В лунку для положительного контроля добавляли 30 мкл 5% ДМСО и 120 мкл готовой к применению сыворотки. В лунку для отрицательного контроля добавляли 30 мкл 5% ДМСО и 120 мкл разбавителя. (3) В реакционный планшет помещали 100 мкл смеси и инкубировали планшет при 37 °С в течение 60 минут. Жидкости в лунках отбрасывали и промывали каждую лунку 3 раза с применением 300 мкл промывочной жидкости. В каждую лунку добавляли 100 мкл конъюгата (WIESLAB®COMPLEMENT SYSTEM ALTERNATIVE PATHWAY AP330). Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Жидкости в лунках отбрасывали и промывали каждую лунку 3 раза с применением 300 мкл промывочной жидкости. Затем в каждую лунку добавляли 100 мкл субстрата. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Значения оптической плотности при 405 нм считывали с помощью микропланшетного ридера (Perkin Elmer, EnSight).

#### 4. Анализ гемолитической активности комплемента

Эксперимент по гемолизу проводили со ссылкой на описание в документе Xuan Yuan et al., *Haematologica*. (2017) 102:466-475. Перед проведением эксперимента путем титрования получали оптимальную концентрацию нормальной человеческой сыворотки (NHS), необходимую для достижения 100% лизиса эритроцитов кролика (REs). В данном эксперименте NHS разводили в буфере GVB0 (0,1% желатина, 5 мМ вероната, 145 мМ NaCl, 0,025% NaN<sub>3</sub>, pH 7,3, технология комплемента), содержащем 10 мМ Mg-EGTA (этиленгликоль тетрауксусная кислота), и инкубировали с исследуемыми соединениями при различных градиентах концентрации при 37 °С в течение 15 минут. REs (собранные у здоровых японских белых большеухих кроликов), свежесуспендированные в буфере GVB0, содержащем 10 мМ Mg-EGTA, добавляли до достижения конечной концентрации  $1 \times 10^8$  клеток/мл и инкубировали при 37 °С в течение 30 минут. В качестве группы положительного контроля использовали буфер GVB0, содержащий 10 мМ Mg-EGTA и содержащий NHS и RE, но не содержащий исследуемое соединение (100% лизис). В качестве группы отрицательного контроля использовали буфер GVB0, содержащий 10 мМ Mg-EGTA и содержащий инактивированную NHS (нагретую при 56 °С в течение 30 минут или при 65 °С в течение 5 мин) и RE, но не содержащий исследуемое соединение (0% лизис). Образец центрифугировали при 2000 g в течение 5 минут и собирали супернатант. Поглощение при 415 нм (A415) измеряли с помощью микропланшетного ридера (Molecular Devices, SpectraMax i3X). Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали путем нелинейной регрессии на

основе процента гемолиза как функции концентрации исследуемого соединения.

### **Результаты:**

Результаты эксперимента показаны в таблице 11. Соединение формулы I обладало значительно лучшей ингибирующей активностью по отношению к фактору В комплемента в человеческой сыворотке, чем контрольное соединение, что указывает на то, что соединение согласно настоящему изобретению может относительно хорошо ингибировать активность фактора В комплемента в человеческой сыворотке и предотвращать гемолиз, вызванный его атакой на эритроциты кроликов.

**Таблица 11**

Образец	Гемолиз IC <sub>50</sub> (нМ)
Соединение формулы I	87,9
Контрольное соединение	379,4

## **5. Эксперимент по исследованию стабильности в микросомах печени**

### **(1) Приготовление буферного раствора**

Использовали 0,1 М раствор фосфата дикалия в дистиллированной воде (содержащий 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты). Затем доводили pH до 7,4 с помощью 0,1 М раствора дигидрофосфата калия в дистиллированной воде (содержащего 1 мМ этилендиаминтетрауксусной кислоты).

### **(2) Источники микросом и приготовление рабочего раствора**

Источники микросом:

Крыса: микросомы печени крысы линии Спраг-Дуули, кат. №: LM-DS-02M, RILD Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co. Ltd.

Обезьяна: микросомы печени яванского макака, кат. №: LM-SXH-02M, RILD Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co. Ltd.

Человек: объединенные микросомы печени человека (монголоид), кат. №: LM-R-02M, RILD Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co. Ltd.

Приготовление рабочего раствора

Приготавливали 10 мМ раствор каждого из контрольного соединения и исследуемых соединений в ДМСО. Затем к 190 мкл ацетонитрила добавляли 10 мкл раствора с получением 0,5 мМ исходного раствора. Отмеряли 1,5 мкл 0,5 мМ исходного раствора и добавляли 18,75 мкМ 20 мг/мл микросом печени и 479,75 мкл буферного раствора. (Фактическое количество препарата можно регулировать в зависимости от применения).

### (3) Процедуры

В буферном растворе приготавливали 10 мг/мл восстановленного кофермента II (NADPH (восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат)). 96-луночный планшет помещали на лед. Для каждого соединения устанавливали лунки, соответствующие различным моментам времени (0, 10, 30, 60 и 90 мин, без NADPH). В каждую лунку добавляли 30 мкл рабочего раствора. Для лунок 0 мин сначала добавляли 155 мкл ледяного раствора ацетонитрила (концентрация внутреннего стандарта составляла 1 мкМ), и после тщательного перемешивания смесей с помощью пипетки добавляли 15 мкл NADPH (10 мг/мл). Перед началом реакций 96-луночный планшет предварительно инкубировали на термостатическом микропланшетном встряхивателе при 37 °С в течение 5 минут. Затем для инициирования метаболических реакций в каждую лунку добавляли 15 мкл NADPH (10 мг/мл). После проведения реакций в течение 10, 30, 60 и 90 минут в соответствующие лунки добавляли 155 мкл ледяного раствора ацетонитрила (концентрация внутреннего стандарта составляла 1 мкМ) для гашения реакций. Через 90 минут реакцию в системе, не содержащей NADPH, гасили путем добавления 155 мкл ледяного раствора ацетонитрила (концентрация внутреннего стандарта составляла 1 мкМ). После завершения реакции 96-луночный планшет встряхивали на микропланшетном встряхивателе (600 об/мин) в течение 10 минут и затем центрифугировали при 4 °С при 4000 g в течение 15 минут. В другой 2 мл 96-луночный планшет добавляли 50 мкл супернатанта и добавляли 300 мкл деионизированной воды. Смесь анализировали на высокоэффективном жидкостном хромато-масс-спектрометре AB Sciex ExionLC-Triple Quad 5500. Использовали программное обеспечение Analyst 1.6.3. Результаты анализа показаны в таблице 12.

25

Таблица 12

Образец	MMS (крыса)		MMS (обезьяна)		MMS (человек)	
	T <sub>1/2</sub> (мин)	Осталось (T=90 мин)	T <sub>1/2</sub> (мин)	Осталось (T=90 мин)	T <sub>1/2</sub> (мин)	Осталось (T=90 мин)
Соединение формулы I	547,65	89,14%	770,376	93,32%	672,513	91,04%

Экспериментальные результаты: полученные данные показывают, что соединение формулы I обладает значительной стабильностью в микросомах печени.

**6. Фармакокинетический (ФК) эксперимент с применением однократного внутрижелудочного введения крысам**

**Экспериментальные процедуры:**

Самцов крыс Уистара линия Нан в возрасте от шести до девяти недель (Shanghai Sipre-Bk Lab Animal Co., Ltd.) не кормили в течение ночи. Каждая группа состояла из 3 крыс, получавших контрольное соединение и соединение формулы I, соответственно, путем внутрижелудочного введения в дозе 3 мг/кг в объеме 10 мл/кг. В каждой временной точке из яремной вены отбирали 0,2 мл крови, добавляли в качестве антикоагулянта ЭДТА-К2 и немедленно центрифугировали со скоростью 4000 об/мин при 4 °С в течение 5 минут. Собирали супернатант. Образцы криоконсервировали в морозильной камере при температуре -80 °С до проведения анализа. Временные точки отбора крови: перед введением, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 час, 2 час, 4 час, 7 час и 24 час. За состояниями животных наблюдали на протяжении всего времени после введения. После завершения отбора крови во всех временных точках животных умерщвляли. Образцы плазмы анализировали методом ЖХ-МС/МС. Данные использовали для расчета кинетических параметров ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$  и AUC) в программном обеспечении WinNonlin.

**Результаты:**

Результаты анализа показаны в таблице 13.

20

**Таблица 13**

Образец		$T_{max}$ (час)	$C_{max}$ (нг/мл)	$T_{1/2}$ (час)	AUC <sub>0-t</sub> (час×нг/мл)	AUC <sub>inf</sub> (час×нг/мл)
Соединение формулы I	Среднее значение	0,25	1923,36	1,58	3120,14	3282,35
	Стандартное отклонение	0,00	602,66	0,21	721,79	692,86
Контрольное соединение	Среднее значение	0,33	783,97	2,42	2533,81	2726,42
	Стандартное отклонение	0,14	166,87	0,69	260,00	104,81

**7. Фармакокинетический/фармакодинамический (PK/PD) эксперимент с применением однократного внутрижелудочного введения яванским макакам**

**Экспериментальные процедуры:**

Использовали яванских макак. Каждая группа состояла из 3 яванских макак, получавших контрольное соединение в дозе 3 мг/кг, контрольное соединение в дозе 30

5 мг/кг, соединение формулы I в дозе 3 мг/кг и соединение формулы I в дозе 30 мг/кг путем внутрижелудочного введения. Кровь собирали в различные моменты времени и использовали для анализа концентрации лекарственного средства и обнаружения активности комплемента. Концентрацию соединения в плазме определяли методом ЖХ-МС/МС. Активность комплемента в сыворотке определяли с применением набора для анализа Wieslab (Svar Life Science AB, Compl AP330 RUO), нормальной человеческой сыворотки (Complement Technology, NHS).

#### **Результаты:**

10 В пределах диапазонов концентрации и времени анализа соединение формулы I имело значительно более высокую среднюю концентрацию в плазме, чем контрольное соединение при введении в той же дозе. Кривые концентрации в плазме для яванских макаков показаны на фиг. 21. Ингибирование активности AP в сыворотке яванского макака показано на фиг. 22. На фиг. 22 показано, что соединение формулы I может эффективно ингибировать активность AP в сыворотке яванского макака.

15

### **8. Модель индуцированного стрептококком ревматоидного артрита (РА) у крыс**

#### **Экспериментальные процедуры:**

20 В эксперименте использовали самок крыс Льюиса возрастом от 6 до 9 недель (Beijing Vital River). Каждая группа состояла из 6 крыс, получавших комплексы пептидогликана клеточной стенки стрептококка и нескольких других видов бактерий путем внутрибрюшинного введения (2-3 мг на крысу) на день 1 и получавших контрольное соединение (15 мг/кг) и соединение формулы I (15 мг/кг) путем внутрижелудочного введения ежедневно в течение 25 последовательных дней. Артрит у крыс оценивали на 25 разных фазах. Критерии оценки были следующими: Оценку по степени поражения (покраснение и опухание) выполняли по шкале от 0 до 4 баллов с максимальным баллом 4 для каждой конечности и общим максимальным баллом 16 для конечностей каждого животного. Критерии оценки были следующими: 0 баллов: отсутствие покраснения и опухания; 1 балл: от 1 до 2 красных и опухших межфаланговых суставов; 2 балла: от 3 до 4 красных и опухших межфаланговых суставов; 3 балла: более 4 красных и опухших межфаланговых суставов; 4 балла: сильное покраснение и опухание пальцев ног или 30 пальцев рук до голеностопных суставов или лучезапястных суставов.

#### **Результаты:**

Результаты эксперимента приведены на фигуре 23. Полученные данные показывают,



что соединение формулы I может улучшить оценку в баллах артрита, и что соединение формулы I оказывает значительно лучший эффект, чем контрольное соединение, что демонстрирует, что соединение формулы I может более эффективно облегчать индуцированный стрептококком ревматоидный артрит у крыс.

5

### **Пример 6. Способ получения кристаллической формы А моногидрохлорида соединения формулы I**

Отбирали 400 мг соединения формулы I и добавляли изопропанол (8 мл). Смесь нагревали для растворения при 50 °С. Медленно по каплям добавляли раствор хлористого водорода в изопропанол (460 мкл, 2 моль/л) и перемешивали смесь в течение получаса. Затем добавляли *n*-гептан (8 мл) и перемешивали смесь в течение еще 2 часов и фильтровали. Фильтрационный осадок высушивали в вакууме при пониженном давлении при 50 °С с получением кристаллической формы А моногидрохлорида соединения формулы I (390 мг, выход: 90%).

15 Кристаллическую форму А исследовали с помощью РПД, ДСК, ТГА и PLM.

Кристаллическая форма А представляет собой ангидрат. Расположения и интенсивности характеристических пиков РПД показаны в таблице 1, а дифрактограмма РПД показана на фиг. 1.

ДСК демонстрирует первый эндотермический пик при пиковой температуре, повышенной до примерно 192,73 °С, и первый экзотермический пик при пиковой температуре примерно 201,78 °С, как показано на фиг. 2.

ТГА демонстрирует потерю массы примерно 1,41% при температуре от 90 °С до 180 °С, как показано на фиг. 3.

Изображение PLM демонстрирует, что образец представляет собой кристалл с неупорядоченной морфологией и размером менее 20 мкм, как показано на фиг. 4.

На дифрактограмме РПД кристаллической формы А, выраженной в единицах углов 2θ, углы 2θ и относительные интенсивности дифракционных пиков показаны в таблице А, при этом диапазон погрешностей значений углов 2θ составляет ±0,20°:

30 **Таблица А. Данные анализа методом РПД для кристаллической формы А**

Номер пика	2θ [°]	Относительная интенсивность (%)	Номер пика	2θ [°]	Относительная интенсивность (%)
1	8,02	19,6	16	26,78	11,9

2	9,66	100	17	27,66	25,6
3	11,62	38,2	18	28,44	7,2
4	12,78	13,9	19	28,70	7,7
5	14,32	13,1	20	29,04	9,5
6	16,08	84,5	21	29,70	13,9
7	16,84	24	22	30,14	14,6
8	18,10	64,7	23	32,38	10,9
9	19,64	32	24	33,82	6,4
10	21,30	53,5	25	35,41	7,3
11	21,68	42,8	26	36,89	5,4
12	23,46	93,7	27	37,92	9,3
13	24,96	19	28	38,14	8,7
14	25,42	37,6	29	39,58	5
15	26,10	11,7			

**Пример 7. Способ получения кристаллической формы В моногидрохлорида соединения формулы I**

Кристаллическую форму А превращали в кристаллическую форму В после открытого хранения в условиях воздействия ускорений (40 °С/75% ОВ) в течение 72 часов. Кристаллическая форма В представляет собой моногидрат моногидрохлорида соединения формулы I.

Кристаллическую форму В исследовали с помощью РПД, ДСК, ТГА и PLM.

Расположения и интенсивности характеристических пиков РПД показаны в таблице 2, а дифрактограмма РПД показана на фиг. 5.

ДСК демонстрирует первый эндотермический пик при пиковой температуре, повышенной до примерно 85,87 °С, второй эндотермический пик при пиковой температуре примерно 197,54 °С и первый экзотермический пик при пиковой температуре примерно 205,68 °С, как показано на фиг. 6.

ТГА демонстрирует потерю массы примерно 3,42% при температуре от 21,49 °С до 120 °С и потерю массы примерно 0,49% при температуре от 179,88 °С до 207,94 °С, как показано на фиг. 7.

Изображение PLM демонстрирует, что образец представляет собой кристалл с неупорядоченной морфологией и размером менее 20 мкм, как показано на фиг. 8.

На дифрактограмме РПД кристаллической формы В, выраженной в единицах углов

2 $\theta$ , углы 2 $\theta$  и относительные интенсивности дифракционных пиков показаны в таблице В, при этом диапазон погрешностей значений углов 2 $\theta$  составляет  $\pm 0,20^\circ$ :

**Таблица В. Данные анализа методом РПД для кристаллической формы В**

Номер пика	2 $\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)	Номер пика	2 $\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)
1	9,48	32,4	13	23,40	8,2
2	10,78	22,6	14	24,10	13,3
3	12,08	7,1	15	25,41	7,8
4	14,68	14,5	16	26,22	9
5	15,44	27,8	17	28,16	14,4
6	18,10	51,2	18	29,18	8
7	19,18	20,7	19	29,58	5,5
8	19,80	49,9	20	30,13	5,2
9	20,60	17,9	21	30,92	24,4
10	21,34	12,4	22	33,02	4,6
11	22,10	100	23	35,50	8,7
12	22,94	9,3	24	41,28	4,8

5

**Пример 8. Способ получения кристаллической формы С моногидрохлорида соединения формулы I**

Соединение формулы I (3,15 г) помещали в трехгорлую колбу и добавляли метанол (12,6 мл). Полученную смесь перемешивали для полного растворения. По каплям добавляли 1,8 N раствор HCl в метаноле (3,05 г) при нормальной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут и затем фильтровали. Фильтрат помещали в трехгорлую колбу и добавляли по каплям метил-*трет*-бутиловый эфир (78,75 мл) при нормальной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 часов и фильтровали. Фильтрационный осадок высушивали с получением кристаллической формы С (3,06 г, выход: 90%).

15

Кристаллическая форма С представляет собой ангидрат. Кристаллическую форму С исследовали с помощью РПД, ДСК, ТГА и PLM.

Расположения и интенсивности характеристических пиков РПД показаны в таблице 3, а дифрактограмма РПД показана на фиг. 9.

ДСК демонстрирует первый эндотермический пик при пиковой температуре, повышенной до примерно 209,93 °С, и первый экзотермический пик при пиковой температуре примерно 215,80 °С, как показано на фиг. 10.

5 ТГА демонстрирует потерю массы примерно 0,29% при температуре от 21,62 °С до 120 °С и потерю массы примерно 0,52% при температуре от 173,94 °С до 216,60 °С, как показано на фиг. 11.

Изображение PLM демонстрирует, что образец представляет собой кристалл с неупорядоченной морфологией и размером менее 20 мкм, как показано на фиг. 12.

10 На дифрактограмме РПД кристаллической формы С, выраженной в единицах углов  $2\theta$ , углы  $2\theta$  и относительные интенсивности дифракционных пиков показаны в таблице С:

**Таблица С. Данные анализа методом РПД для кристаллической формы С**

Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)	Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)
1	10,00	15,7	14	21,98	69,7
2	10,52	12,7	15	22,94	36,2
3	11,96	21	16	24,80	17,1
4	12,48	12,7	17	25,92	40,4
5	13,62	13,2	18	27,46	22,7
6	14,74	100	19	29,06	27,8
7	15,58	10,9	20	30,30	16,3
8	17,80	70,2	21	31,54	6,1
9	18,58	17,7	22	32,10	13,2
10	18,90	14,9	23	33,48	29,3
11	19,58	43,8	24	33,94	7,5
12	20,08	88,8	25	36,16	6,8
13	21,06	20	26	42,06	9,5

15 **Пример 9. Способ получения кристаллической формы D моногидрохлорида соединения формулы I**

Отбирали 400 мг моногидрохлорида соединения формулы I и добавляли дихлорметан (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Полученную суспензию отделяли путем центрифугирования и высушивали твердое

вещество в вакууме при пониженном давлении при 40 °С, при этом твердое вещество представляло собой кристаллическую форму D.

Кристаллическая форма D представляет собой сольват монодихлорметана (также называемый монодихлорметановым сольватом) моногидрохлорида соединения формулы I.

5 Кристаллическую форму D исследовали с помощью РПД, ДСК, ТГА и PLM.

Расположения и интенсивности характеристических пиков РПД показаны в таблице 4, а дифрактограмма РПД показана на фиг. 13.

ДСК демонстрирует первый экзотермический пик при пиковой температуре, повышенной до примерно 196,53 °С, как показано на фиг. 14.

10 ТГА демонстрирует потерю массы примерно 6,31% при температуре от 22,07 °С до 120 °С, как показано на фиг. 15.

Изображение PLM демонстрирует, что образец представляет собой кристалл с неупорядоченной морфологией и размером менее 10 мкм, как показано на фиг. 16.

15 На дифрактограмме РПД кристаллической формы D, выраженной в единицах углов  $2\theta$ , углы  $2\theta$  и относительные интенсивности дифракционных пиков показаны в таблице D:

**Таблица D. Данные анализа методом РПД для кристаллической формы D**

Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)	Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)
1	10,16	37,6	13	23,82	43,9
2	11,90	25,6	14	24,94	11,8
3	12,60	14,6	15	25,60	9,8
4	15,74	100	16	26,24	23,3
5	16,58	43,5	17	26,80	11,7
6	19,22	40,1	18	27,50	12,9
7	19,80	13,9	19	29,36	7
8	20,24	26,4	20	29,88	13,6
9	21,12	9,8	21	31,00	6,6
10	21,98	41,1	22	32,48	4,8
11	22,66	10,4	23	36,20	6,3
12	23,18	14,4	24	36,76	4,4

**Пример 10. Способ получения кристаллической формы E моногидрохлорида**

### соединения формулы I

Отбирали 400 мг моногидрохлорида соединения формулы I и добавляли изопропанол (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Полученную суспензию отделяли путем центрифугирования и высушивали твердое  
5 вещество в вакууме при пониженном давлении при 40 °С, при этом твердое вещество представляло собой кристаллическую форму E.

Кристаллическая форма E представляет собой моноизопропанольный сольват моногидрохлорида соединения формулы I.

Кристаллическую форму E исследовали с помощью РПД. Дифрактограмма РПД  
10 показана на фиг. 17.

На дифрактограмме РПД кристаллической формы E, выраженной в единицах углов  $2\theta$ , углы  $2\theta$  и относительные интенсивности дифракционных пиков показаны в таблице E:

**Таблица E. Данные анализа методом РПД для кристаллической формы E**

Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)	Номер пика	$2\theta$ [°]	Относительная интенсивность (%)
1	7,20	35,5	12	22,10	64,1
2	9,36	100	13	22,70	13,1
3	11,32	14,4	14	23,68	34,4
4	12,98	8	15	26,04	24,2
5	15,22	58,7	16	26,90	9,7
6	16,88	59	17	27,86	27,3
7	17,90	9,5	18	29,38	11,5
8	18,78	27,7	19	30,56	10
9	19,18	23,1	20	33,28	14,8
10	19,92	20	21	37,54	8,4
11	21,10	40,3			

15

### **Пример 11. Исследование стабильности кристаллической формы C моногидрохлорида соединения формулы I**

Кристаллическую форму C моногидрохлорида соединения формулы I хранили в условиях 40 °С/75% ОВ-закрытое хранение, 40 °С/75% ОВ-открытое хранение и 60 °С-

открытое хранение, а затем использовали через 1 месяц. Исследовали стабильность указанной кристаллической формы.

Хроматографические условия для данного исследования приведены в таблице 14.

Метод обнаружения родственных примесей в образце для исследования стабильности: взвешивали примерно 6 мг образца и помещали в чистый стеклянный флакон объемом 40 мл; добавляли 10 мл 50% водного раствора ацетонитрила; полностью растворяли образец с помощью ультразвука; и вводили 10 мкл образца для исследования родственных примесей, как показано в таблице 15. Дифрактограмма РПД показана на фиг. 18, при этом «НСI-солевая форма 3-исходная» (далее именуемая исходной) представляет собой дифрактограмму РПД кристаллической формы С, полученной в примере 8.

**Таблица 14. Хроматографические условия для испытания**

Прибор для жидкостной хроматографии	Agilent 1260										
Хроматографическая колонка	Agilent Eclipse Plus C18(4,6×250 мм, 5 мкм)										
Подвижная фаза	А: 0,1% водный раствор ТФУ; В: 0,1% раствор ТФУ в ацетонитриле										
Градиентное элюирование	Время	0	0,01	3	10	12	17	19	23	26	30
	А%	90	90	60	50	45	10	10	50	90	90
	В%	10	10	40	50	55	90	90	50	10	10
Длина волны детектирования (нм)	230										
Объем вводимой пробы (мкл)	10										
Концентрация образца (мг/мл)	0,5										
Температура колонки (°С)	25										
Скорость потока (мл/мин)	1,0										
Разбавитель	50% водный раствор ацетонитрила										
Время анализа (мин)	30										

**Таблица 15. Результаты испытания на стабильность кристаллической формы С моногидрохлорида соединения формулы I (1 М)**

Форма соли	Условия стабильности	Внешний вид	Чистота %	Общее содержание примесей %	Максимальное содержание одной примеси %
Кристаллическая форма С моногидрохлорида соединения формулы I	Исходное состояние	Порошок белого цвета	98,88	1,12	0,96
Кристаллическая форма С моногидрохлорида соединения формулы I	Исходное состояние	Порошок белого цвета	99,17	0,83	0,65
	40°C/75% ОВ- закрытое хранение- 1М	Порошок белого цвета с желтоватым оттенком	99,58	0,42	0,29
	40°C/75% ОВ - открытое хранение- 1М	Порошок белого цвета с желтоватым оттенком	99,60	0,40	0,27
	60°C-закрытое хранение-1М	Порошок белого цвета с желтоватым оттенком	99,56	0,44	0,32

Примечание: 1 М представляет собой хранение в течение 1 месяца.

Как следует из приведенных выше данных, кристаллическая форма С моногидрохлорида соединения формулы I обладала хорошей химической стабильностью после хранения при 40°C/75% ОВ и при 60°C в течение 1 месяца. Кроме того, из фиг. 18 следует, что кристаллическая форма кристаллической формы С моногидрохлорида соединения формулы I не изменилась.

#### 10 **Пример 12. Влияние высокой температуры и высокой влажности на кристаллическую форму С**

Кристаллическую форму С моногидрохлорида соединения формулы I хранили в открытой колбе в условиях 60 °С, 80% ОВ и 92,5% ОВ и оценивали, значительно ли изменилась кристаллическая форма. Для испытания методом РПД образец отдельно собирали на 1 день и на 3 день. Дифрактограммы РПД показаны на фиг. 19 и 20.

15 Как видно на фиг. 19 и фиг. 20, кристаллическая форма С моногидрохлорида соединения формулы I не изменялась после воздействия условий высокой температуры и высокой влажности в течение 1 дня и 3 дней.



**Пример 13. Испытания на растворимость соединения формулы I, смеси кристаллических форм А и В и кристаллической формы С**

Соответствующее количество исследуемого образца взвешивали и помещали во флакон; добавляли 3 мл среды (вода, SGF, FaSSIF, FeSSIF или т.п.); полученную смесь перемешивали при 37 °С; соответствующее количество образца собирали отдельно через 1 час и 24 часа; центрифугирование осуществляли со скоростью 12000 об/мин в течение 10 минут; супернатант разбавляли 50% водным раствором ацетонитрила до соответствующего кратного количества; и определяли концентрацию супернатанта. Хроматографические условия для испытаний на растворимость приведены в таблице 16.

Контроль и линейность: 10 мг соединения формулы I взвешивали и помещали в мерную колбу объемом 50 мл, добавляли 50% водный раствор ацетонитрила для растворения и разбавляли смесь до определенного объема. Параллельно приготавливали две части. Отбирали контрольный образец и разбавляли 50% водным раствором ацетонитрила до 100 мкг/мл, 50 мкг/мл и 10 мкг/мл, вводили 5 мкл образца и строили стандартную кривую.

Результаты испытаний показаны в таблице 17.

**Таблица 16. Хроматографические условия для испытания на растворимость моногидрохлорида соединения формулы I**

Прибор для жидкостной хроматографии	Agilent 1260
Хроматографическая колонка	Waters Sunfire C18 (4,6×150 мм, 5 мкм)
Подвижная фаза	А: 0,1% водный раствор ТФУ; В: 0,1% раствор ТФУ в ацетонитриле
Изократическое элюирование	А:В=60:40
Длина волны детектирования (нм)	230
Объем вводимой пробы (мкл)	5
Концентрация образца (мг/мл)	0,5
Температура колонки (°С)	40
Скорость потока (мл/мин)	1,0
Разбавитель	50% водный раствор ацетонитрила
Время анализа (мин)	30

**Таблица 17. Результаты исследования растворимости соединения формулы I, смеси кристаллических форм А и В и кристаллической формы С (37 °С)**

Образец	Среда	Количество образца (мг)	Средний объем (мл)	Растворимость через 1 час (мг/мл)	Растворимость через 24 часа (мг/мл)	Внешний вид образца-24 часа	Конечный рН
Соединение формулы I	Вода	31,89	3	0,37	0,31	Суспензия белого цвета	8,73
	SGF	15,73	3	5,51	5,48	Раствор бледно-фиолетового цвета	1,74
	FassIF	16,35	3	0,22	0,19	Суспензия белого цвета	6,44
	FessIF	16,45	3	0,37	0,35	Суспензия белого цвета	5,03
Смесь кристаллической формы А и кристаллической формы В	Вода	33,71	3	11,74	11,14	Суспензия светло-серого цвета	2,49
	SGF	16,29	3	5,90	5,97	Раствор бледно-фиолетового цвета	1,52
	FassIF	16,73	3	0,64	0,39	Суспензия белого цвета	3,83
	FessIF	15,82	3	0,74	0,44	Суспензия белого цвета	4,85
Кристаллическая форма С	Вода	31,34	3	8,32	7,54	Суспензия белого цвета	2,49
	SGF	17,36	3	0,94	0,79	Суспензия белого цвета	1,26
	FassIF	15,94	3	1,16	0,88	Суспензия белого цвета	3,27
	FessIF	15,35	3	0,64	0,42	Суспензия белого цвета	4,83
Кристаллическая форма С	рН 6,8	10,45	5	0,56 (1 час)	Нет данных	Суспензия белого цвета	6,65
	рН 7,4	10,30	5	0,45 (1 час)	Нет данных	Суспензия белого цвета	7,23
	рН 6,8	10,45	5	Нет данных	0,21 (48 час)	Суспензия белого цвета	6,82
	рН 7,4	10,30	5	Нет данных	0,24 (48 час)	Суспензия белого цвета	7,42

*Примечание: значение рН при рН 6,8 и рН 7,4 корректировали с помощью раствора гидроксида натрия таким образом, чтобы конечное значение рН было близко к исходному значению.*

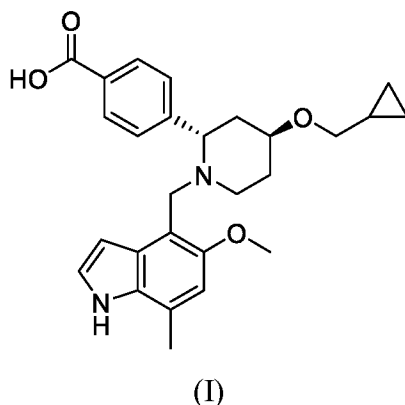
Как следует из экспериментальных результатов, описанных выше, кристаллическая форма С имела пониженную растворимость в воде по сравнению со смесью

кристаллических форм А и В.

5 Выше были описаны иллюстративные варианты реализации настоящего изобретения. Однако объем защиты настоящей заявки не ограничен указанными иллюстративными вариантами реализации, описанными выше. Любая модификация, эквивалентная замена, улучшение и т.п., осуществленные специалистами в данной области техники без отклонения от сущности и принципа настоящего изобретения, подпадают под объем защиты, определенный формулой настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 1. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I:



при этом указанная фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль, образованную соединением формулы I и кислотой или основанием;

10 при этом указанная кислота выбрана из соляной кислоты, фтористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, йодистоводородной кислоты, серной кислоты, пиросерной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, ацетоуксусной кислоты, пировиноградной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, масляной кислоты, капроновой кислоты, энантовой  
15 кислоты, ундекановой кислоты, лауриновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты, 2-(4-гидроксибензоил)бензойной кислоты, камфорной кислоты, коричной кислоты, циклопентанепропионовой кислоты, диглюконовой кислоты, 3-гидрокси-2-нафтойной кислоты, никотиновой кислоты, памовой кислоты, пектиновой кислоты, надсерной кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, пикриновой кислоты, пивалевой  
20 кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, итаконовой кислоты, сульфаминовой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, додецилсерной кислоты, этансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, *n*-толуолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, 2-нафталинсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, лимонной кислоты, L-винной кислоты, стеариновой  
25 кислоты, молочной кислоты, щавелевой кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, яблочной кислоты, адипиновой кислоты, альгиновой кислоты, малеиновой кислоты, fumarовой кислоты, D-глюконовой кислоты, миндальной кислоты, аскорбиновой кислоты, глюкогептоновой кислоты, глицерофосфорной кислоты, аспарагиновой кислоты, сульфосалициловой кислоты, гемисерной кислоты или тиоциановой кислоты;

предпочтительно выбрана из соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, азотной кислоты, метансульфоновой кислоты, *n*-толуолсульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты, лимонной кислоты, L-винной кислоты, щавелевой кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, лауриновой кислоты, бензойной кислоты и бензолсульфоновой кислоты;

указанное основание выбрано из гидроксида щелочного металла или гидроксида щелочноземельного металла, предпочтительно из гидроксида натрия или гидроксида калия;

указанная фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I предпочтительно выбрана из гидрохлорида, сульфата, фосфата, метансульфоната, *n*-толуолсульфоната, фумарата, малеата, цитрата, L-тартрата и оксалата;

более предпочтительно, указанная фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой соль, образованную соединением формулы I и соляной кислотой; более предпочтительно, указанная фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой моногидрохлорид, образованный соединением формулы I и соляной кислотой.

2. Способ получения фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I по п. 1, при этом указанный способ получения включает: взаимодействие соединения формулы I с кислотой или основанием с получением фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I;

указанный способ получения предпочтительно включает: взаимодействие соединения формулы I с кислотой или основанием в растворителе с получением фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I;

растворитель предпочтительно выбран из спирта, кетона, сложного эфира, простого эфира, комбинации двух или более растворителей или смеси растворителя, описанного выше, с водой или смеси комбинации, описанной выше, с водой;

спирт предпочтительно выбран из спирта, содержащего от 1 до 8 атомов углерода, например, метанола, этанола, *n*-пропанола, изопропанола, *n*-бутанола, неопентилового спирта или комбинации двух или более перечисленных соединений; кетон может быть выбран из кетона, содержащего от 3 до 10 атомов углерода, например, ацетона, бутанона, пентанона, метилэтилкетона, 4-метил-2-пентанона или комбинации двух или более перечисленных соединений; сложный эфир может быть выбран из органического сложного карбонового эфира, например, метилформиата, этилацетата, изобутилформиата,

изопропилацетата или комбинации двух или более перечисленных соединений; и простой эфир может представлять собой линейный или разветвленный алкиловый простой эфир или циклический простой эфир, например, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 2-метил-тетрагидрофуран или комбинацию двух или более перечисленных соединений;

5 молярное соотношение соединения формулы I и кислоты или основания предпочтительно составляет от 1:0,8 до 1:1,5;

указанные кислота или основание, независимо друг от друга, имеют определения, приведенные в п. 1.

10 3. Монокристалл моногидрохлорида соединения формулы I по п. 1, отличающийся тем, что указанный монокристалл имеет следующие параметры элементарной ячейки:

орторомбическую кристаллическую систему с пространственной группой  $P2_1 2_1 2_1$ ;

$a = 9,4704 (18) \text{ \AA}$ ;

$b = 15,324 (4) \text{ \AA}$ ;

15  $c = 17,437 (4) \text{ \AA}$ ;

$V = 2530,5 (10) \text{ \AA}^3$ ; и

$Z = 4$ .

4. Кристаллическая форма A моногидрохлорида соединения формулы I по п. 1, при этом указанная кристаллическая форма A имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $9,66 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,08 \pm 0,20^\circ$  и  $23,46 \pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

указанная кристаллическая форма A предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $9,66 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,10 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,30 \pm 0,20^\circ$  и  $21,68 \pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

указанная кристаллическая форма A предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $9,66 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,62 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,10 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,40 \pm 0,20^\circ$  и  $25,42 \pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

30 указанная кристаллическая форма A предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $9,66 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,62 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,10 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,64 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,96 \pm 0,20^\circ$  и  $25,42 \pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

указанная кристаллическая форма A предпочтительно имеет следующие

характеристические пики при значениях углов  $2\theta$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ , при этом диапазон погрешностей значений углов  $2\theta$  составляет  $\pm 0,20^\circ$ :

Номер пика	$2\theta$ [ $^\circ$ ]	Номер пика	$2\theta$ [ $^\circ$ ]
1	8,02	16	26,78
2	9,66	17	27,66
3	11,62	18	28,44
4	12,78	19	28,70
5	14,32	20	29,04
6	16,08	21	29,70
7	16,84	22	30,14
8	18,10	23	32,38
9	19,64	24	33,82
10	21,30	25	35,41
11	21,68	26	36,89
12	23,46	27	37,92
13	24,96	28	38,14
14	25,42	29	39,58
15	26,10		

5

предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы А по существу такая, как показано на фиг. 1;

указанная кристаллическая форма А предпочтительно представляет собой ангидрат моногидрохлорида соединения формулы I;

10 предпочтительно профиль ДСК кристаллической формы А по существу такой, как показано на фиг. 2;

предпочтительно профиль ТГА кристаллической формы А по существу такой, как показано на фиг. 3;

15 указанная кристаллическая форма А предпочтительно представляет собой кристалл с неупорядоченной морфологией; размер частиц кристаллической формы А предпочтительно составляет не более 20 мкм;

предпочтительно изображение кристаллической формы А, полученное с помощью поляризационного микроскопа (PLM), по существу такое, как показано на фиг. 4.

5. Кристаллическая форма В моногидрохлорида соединения формулы I по п. 1, при этом указанная кристаллическая форма В имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $18,10\pm 0,20^\circ$ ,  $19,80\pm 0,20^\circ$  и  $22,10\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

указанная кристаллическая форма В предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $9,48\pm 0,20^\circ$ ,  $15,44\pm 0,20^\circ$ ,  $18,10\pm 0,20^\circ$ ,  $19,80\pm 0,20^\circ$ ,  $22,10\pm 0,20^\circ$  и  $30,92\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

указанная кристаллическая форма В предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $9,48\pm 0,20^\circ$ ,  $10,78\pm 0,20^\circ$ ,  $15,44\pm 0,20^\circ$ ,  $18,10\pm 0,20^\circ$ ,  $19,18\pm 0,20^\circ$ ,  $19,80\pm 0,20^\circ$ ,  $22,10\pm 0,20^\circ$  и  $30,92\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

указанная кристаллическая форма В предпочтительно имеет следующие характеристические пики при значениях углов  $2\theta$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ , при этом диапазон погрешностей значений углов  $2\theta$  составляет  $\pm 0,20^\circ$ :

Номер пика	$2\theta$ [°]	Номер пика	$2\theta$ [°]
1	9,48	13	23,40
2	10,78	14	24,10
3	12,08	15	25,41
4	14,68	16	26,22
5	15,44	17	28,16
6	18,10	18	29,18
7	19,18	19	29,58
8	19,80	20	30,13
9	20,60	21	30,92
10	21,34	22	33,02
11	22,10	23	35,50
12	22,94	24	41,28

предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы В по существу такая, как показано на фиг. 5;



предпочтительно кристаллическая форма В представляет собой гидрат моногидрохлорида соединения формулы I, такой как моногидрат моногидрохлорида соединения формулы I;

5 предпочтительно профиль ДСК кристаллической формы В по существу такой, как показано на фиг. 6;

предпочтительно профиль ТГА кристаллической формы В по существу такой, как показано на фиг. 7;

10 предпочтительно кристаллическая форма В представляет собой кристалл с неупорядоченной морфологией; размер частиц кристаллической формы В предпочтительно составляет не более 20 мкм;

предпочтительно изображение кристаллической формы В, полученное с помощью поляризационного микроскопа (PLM), по существу такое, как показано на фиг. 8.

15 6. Кристаллическая форма С моногидрохлорида соединения формулы I по п. 1, при этом указанная кристаллическая форма С имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $14,74\pm 0,20^\circ$ ,  $17,80\pm 0,20^\circ$ ,  $20,08\pm 0,20^\circ$  и  $21,98\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

20 указанная кристаллическая форма С предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $14,74\pm 0,20^\circ$ ,  $17,80\pm 0,20^\circ$ ,  $19,58\pm 0,20^\circ$ ,  $20,08\pm 0,20^\circ$ ,  $21,98\pm 0,20^\circ$ ,  $22,94\pm 0,20^\circ$  и  $25,92\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

25 указанная кристаллическая форма С предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $14,74\pm 0,20^\circ$ ,  $17,80\pm 0,20^\circ$ ,  $19,58\pm 0,20^\circ$ ,  $20,08\pm 0,20^\circ$ ,  $21,98\pm 0,20^\circ$ ,  $22,94\pm 0,20^\circ$ ,  $25,92\pm 0,20^\circ$  и  $33,48\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

указанная кристаллическая форма С предпочтительно имеет следующие характеристические пики при значениях углов  $2\theta$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ , при этом диапазон погрешностей значений углов  $2\theta$  составляет  $\pm 0,20^\circ$ :

30

Номер пика	$2\theta$ [°]	Номер пика	$2\theta$ [°]
1	10,00	14	21,98
2	10,52	15	22,94
3	11,96	16	24,80

4	12,48	17	25,92
5	13,62	18	27,46
6	14,74	19	29,06
7	15,58	20	30,30
8	17,80	21	31,54
9	18,58	22	32,10
10	18,90	23	33,48
11	19,58	24	33,94
12	20,08	25	36,16
13	21,06	26	42,06

предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы С по существу такая, как показано на фиг. 9;

5 предпочтительно кристаллическая форма С представляет собой ангидрат моногидрохлорида соединения формулы I;

предпочтительно профиль ДСК кристаллической формы С по существу такой, как показано на фиг. 10;

предпочтительно профиль ТГА кристаллической формы С по существу такой, как показано на фиг. 11;

10 предпочтительно кристаллическая форма С представляет собой кристалл с неупорядоченной морфологией; размер частиц кристаллической формы С предпочтительно составляет не более 20 мкм;

предпочтительно изображение кристаллической формы С, полученное с помощью поляризационного микроскопа (PLM), по существу такое, как показано на фиг. 12.

15

7. Кристаллическая форма D моногидрохлорида соединения формулы I по п. 1, при этом указанная кристаллическая форма D имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $15,74\pm 0,20^\circ$ ,  $16,58\pm 0,20^\circ$ ,  $21,98\pm 0,20^\circ$  и  $23,82\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

20 указанная кристаллическая форма D предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $10,16\pm 0,20^\circ$ ,  $11,90\pm 0,20^\circ$ ,  $15,74\pm 0,20^\circ$ ,  $16,58\pm 0,20^\circ$ ,  $19,22\pm 0,20^\circ$ ,  $20,24\pm 0,20^\circ$ ,  $21,98\pm 0,20^\circ$  и  $23,82\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

указанная кристаллическая форма D предпочтительно имеет характеристические

пики при значениях углов  $2\theta$   $10,16\pm 0,20^\circ$ ,  $11,90\pm 0,20^\circ$ ,  $12,60\pm 0,20^\circ$ ,  $15,74\pm 0,20^\circ$ ,  $16,58\pm 0,20^\circ$ ,  $19,22\pm 0,20^\circ$ ,  $19,80\pm 0,20^\circ$ ,  $21,98\pm 0,20^\circ$ ,  $22,66\pm 0,20^\circ$ ,  $23,18\pm 0,20^\circ$ ,  $23,82\pm 0,20^\circ$ ,  $24,94\pm 0,20^\circ$ ,  $26,24\pm 0,20^\circ$ ,  $26,80\pm 0,20^\circ$  и  $27,50\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

5           указанная кристаллическая форма D предпочтительно имеет следующие характеристические пики при значениях углов  $2\theta$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ , при этом диапазон погрешностей значений углов  $2\theta$  составляет  $\pm 0,20^\circ$ :

Номер пика	$2\theta$ [°]	Номер пика	$2\theta$ [°]
1	10,16	13	23,82
2	11,90	14	24,94
3	12,60	15	25,60
4	15,74	16	26,24
5	16,58	17	26,80
6	19,22	18	27,50
7	19,80	19	29,36
8	20,24	20	29,88
9	21,12	21	31,00
10	21,98	22	32,48
11	22,66	23	36,20
12	23,18	24	36,76

10           предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы D по существу такая, как показано на фиг. 13;

              предпочтительно кристаллическая форма D представляет собой сольват моногидрохлорида соединения формулы I, например, дихлорметановый сольват  
15           моногидрохлорида соединения формулы I, такой как монодихлорметановый сольват моногидрохлорида соединения формулы I;

              предпочтительно профиль ДСК кристаллической формы D по существу такой, как показано на фиг. 14;

              предпочтительно профиль ТГА кристаллической формы D по существу такой, как  
20           показано на фиг. 15;

              предпочтительно кристаллическая форма D представляет собой кристалл с

неупорядоченной морфологией; размер частиц кристаллической формы D предпочтительно составляет не более 10 мкм;

предпочтительно изображение кристаллической формы D, полученное с помощью поляризационного микроскопа (PLM), по существу такое, как показано на фиг. 16.

5

8. Кристаллическая форма E моногидрохлорида соединения формулы I по п. 1, при этом указанная кристаллическая форма E имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $9,36\pm 0,20^\circ$ ,  $15,22\pm 0,20^\circ$ ,  $16,88\pm 0,20^\circ$  и  $22,10\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

10 указанная кристаллическая форма E предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $7,20\pm 0,20^\circ$ ,  $9,36\pm 0,20^\circ$ ,  $15,22\pm 0,20^\circ$ ,  $16,88\pm 0,20^\circ$ ,  $21,10\pm 0,20^\circ$ ,  $22,10\pm 0,20^\circ$  и  $23,68\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

15 указанная кристаллическая форма E предпочтительно имеет характеристические пики при значениях углов  $2\theta$   $7,20\pm 0,20^\circ$ ,  $9,36\pm 0,20^\circ$ ,  $15,22\pm 0,20^\circ$ ,  $16,88\pm 0,20^\circ$ ,  $18,78\pm 0,20^\circ$ ,  $21,10\pm 0,20^\circ$ ,  $22,10\pm 0,20^\circ$ ,  $23,68\pm 0,20^\circ$ ,  $26,04\pm 0,20^\circ$  и  $27,86\pm 0,20^\circ$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ ;

20 указанная кристаллическая форма E предпочтительно имеет следующие характеристические пики при значениях углов  $2\theta$  согласно порошковой рентгеновской дифрактометрии с использованием излучения Cu-K $\alpha$ , при этом диапазон погрешностей значений углов  $2\theta$  составляет  $\pm 0,20^\circ$ :

Номер пика	$2\theta$ [°]	Номер пика	$2\theta$ [°]
1	7,20	12	22,10
2	9,36	13	22,70
3	11,32	14	23,68
4	12,98	15	26,04
5	15,22	16	26,90
6	16,88	17	27,86
7	17,90	18	29,38
8	18,78	19	30,56
9	19,18	20	33,28
10	19,92	21	37,54
11	21,10		

предпочтительно порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы Е по существу такая, как показано на фиг. 17;

предпочтительно кристаллическая форма Е представляет собой сольват моногидрохлорида соединения формулы I, такой как моноизопропанольный сольват моногидрохлорида соединения формулы I.

9. Способ получения кристаллической формы А, кристаллической формы В, кристаллической формы С, кристаллической формы D или кристаллической формы Е по любому из п.п. 4-8, где:

способ получения кристаллической формы А включает один из способов, выбранных из следующих способов:

способа 1, включающего: растворение соединения формулы I в спиртовом растворителе, добавление раствора HCl в спиртовом растворителе с образованием соли, а затем добавление *n*-алкана для кристаллизации с получением кристаллической формы А;

при этом спиртовой растворитель предпочтительно выбран из этанола и/или изопропанола;

*n*-алкан предпочтительно выбран из *n*-гексана и/или *n*-гептана;

отношение массы к объему соединения формулы I, спиртового растворителя и *n*-алкана предпочтительно составляет 1 г:(10-30) мл:(10-30) мл;

концентрация раствора HCl в спиртовом растворителе предпочтительно составляет от 1 до 3 моль/л; и

способа 2, включающего: нагревание и перемешивание моногидрохлорида соединения формулы I в спиртовом растворителе и *n*-алкане до полного растворения, а затем кристаллизацию с получением кристаллической формы А;

при этом спиртовой растворитель предпочтительно выбран из этанола и/или изопропанола;

*n*-алкан предпочтительно выбран из *n*-гексана и/или *n*-гептана;

отношение массы к объему моногидрохлорида соединения формулы I, спиртового растворителя и *n*-алкана предпочтительно составляет 1 г:(10-30) мл:(10-30) мл;

температура нагрева предпочтительно составляет от 45 до 75 °С;

способ получения кристаллической формы В включает: размещение кристаллической формы А по п. 4 в условиях высокой влажности с получением кристаллической формы В;

условия высокой влажности предпочтительно включают температуру от 30 до 50 °C и влажность от 60% до 98%;

условия высокой влажности предпочтительно включают температуру 40°C и влажность от 75% до 95%;

5 способ получения кристаллической формы С включает: растворение соединения формулы I в спиртовом растворителе, добавление раствора HCl в спиртовом растворителе с образованием соли, а затем добавление растворителя в виде простого эфира или в виде сложного эфира для кристаллизации с получением кристаллической формы С;

10 спиртовой растворитель предпочтительно выбран из метанола, этанола или изопропанола;

растворитель в виде простого эфира предпочтительно выбран из метилового эфира, диэтилового эфира, пропилового эфира или метил-*трет*-бутилового эфира;

растворитель в виде сложного эфира предпочтительно выбран из этилацетата или изопропилацетата;

15 отношение массы к объему соединения формулы I, спиртового растворителя и растворителя в виде простого эфира или в виде сложного эфира предпочтительно составляет 1 г:(2-8) мл:(20-40) мл;

20 концентрация раствора HCl в спиртовом растворителе предпочтительно составляет от 1 до 3 моль/л; массовое соотношение соединения формулы I и раствора HCl в спиртовом растворителе составляет 1 г:(0,5-1,5) г;

способ получения кристаллической формы D включает: суспендирование и перемешивание моногидрохлорида соединения формулы I в галогеналкане при комнатной температуре для кристаллизации с получением кристаллической формы D;

25 галогеналкан предпочтительно выбран из дихлорметана, трихлорметана или тетрахлорметана;

отношение массы к объему моногидрохлорида соединения формулы I и галогеналкана предпочтительно составляет 1 г:(15-35) мл;

30 способ получения кристаллической формы E включает: суспендирование и перемешивание моногидрохлорида соединения формулы I в спиртовом растворителе при комнатной температуре для кристаллизации с получением кристаллической формы E;

спиртовой растворитель предпочтительно выбран из метанола, этанола или изопропанола;

отношение массы к объему моногидрохлорида соединения формулы I и спиртового растворителя предпочтительно составляет 1 г:(15-35) мл.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одну из фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I, кристаллической формы А, кристаллической формы В, кристаллической формы С, кристаллической формы D и кристаллической формы Е по любому из п.п. 1-8 и, необязательно, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество;

где указанная фармацевтическая композиция предпочтительно находится в форме препарата.

10 11. Применение по меньшей мере одной из фармацевтически приемлемой соли соединения формулы I, кристаллической формы А, кристаллической формы В, кристаллической формы С, кристаллической формы D и кристаллической формы Е по любому из п.п. 1-8 или фармацевтической композиции по п. 10 для получения лекарственного препарата для предотвращения и/или лечения заболевания или

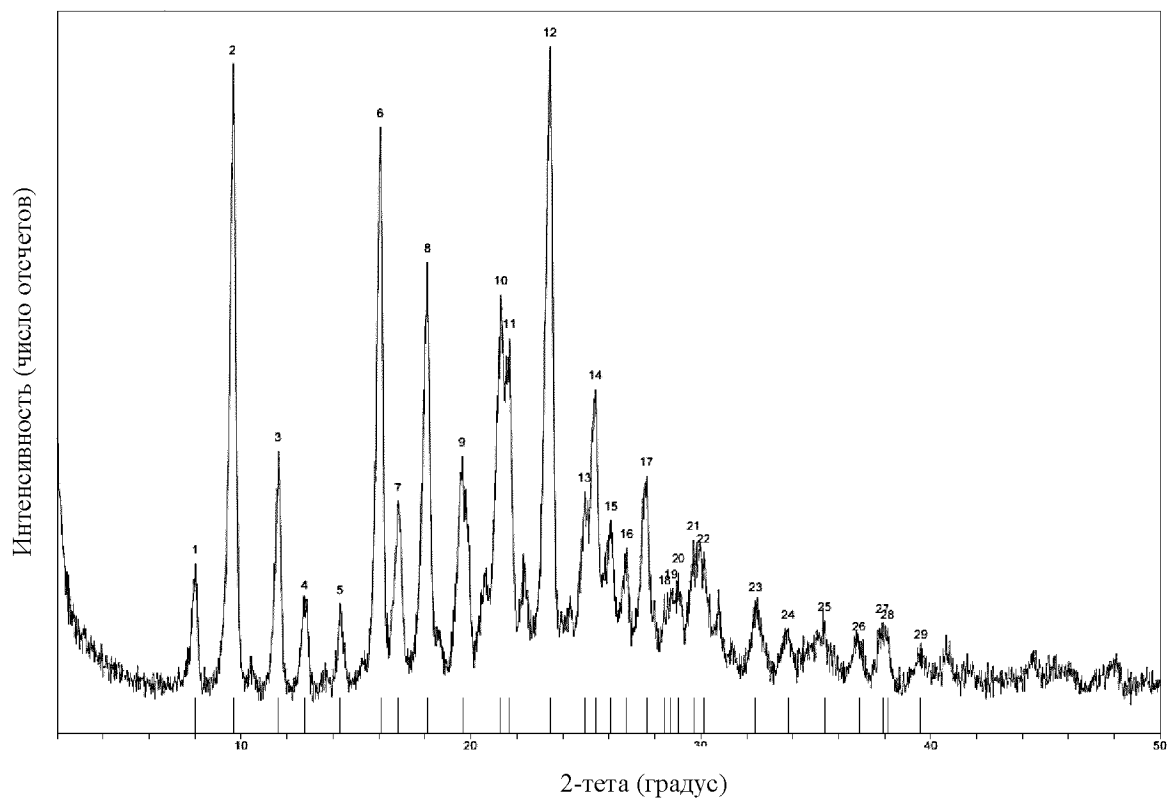
15 расстройства, опосредованного фактором В комплемента; при этом

указанное заболевание или расстройство, опосредованное фактором В комплемента, предпочтительно выбрано из по меньшей мере одного из следующих: пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), первичного гломерулонефрита (IgAN), мембранной нефропатии (MN), гломерулонефрита С3 (С3G), возрастной макулярной дегенерации

20 (AMD), географической атрофии (GA), атипичного гемолитико-уремического синдрома (aHUS), гемолитико-уремического синдрома (HUS), диабетической ретинопатии (DR), осложнений гемодиализа, гемолитической анемии или гемодиализа, оптиконевромиелита (NMO), артрита, ревматоидного артрита, воспалений, связанных с печенью, дерматомиозита и бокового амиотрофического склероза, миастении гравис (МГ),

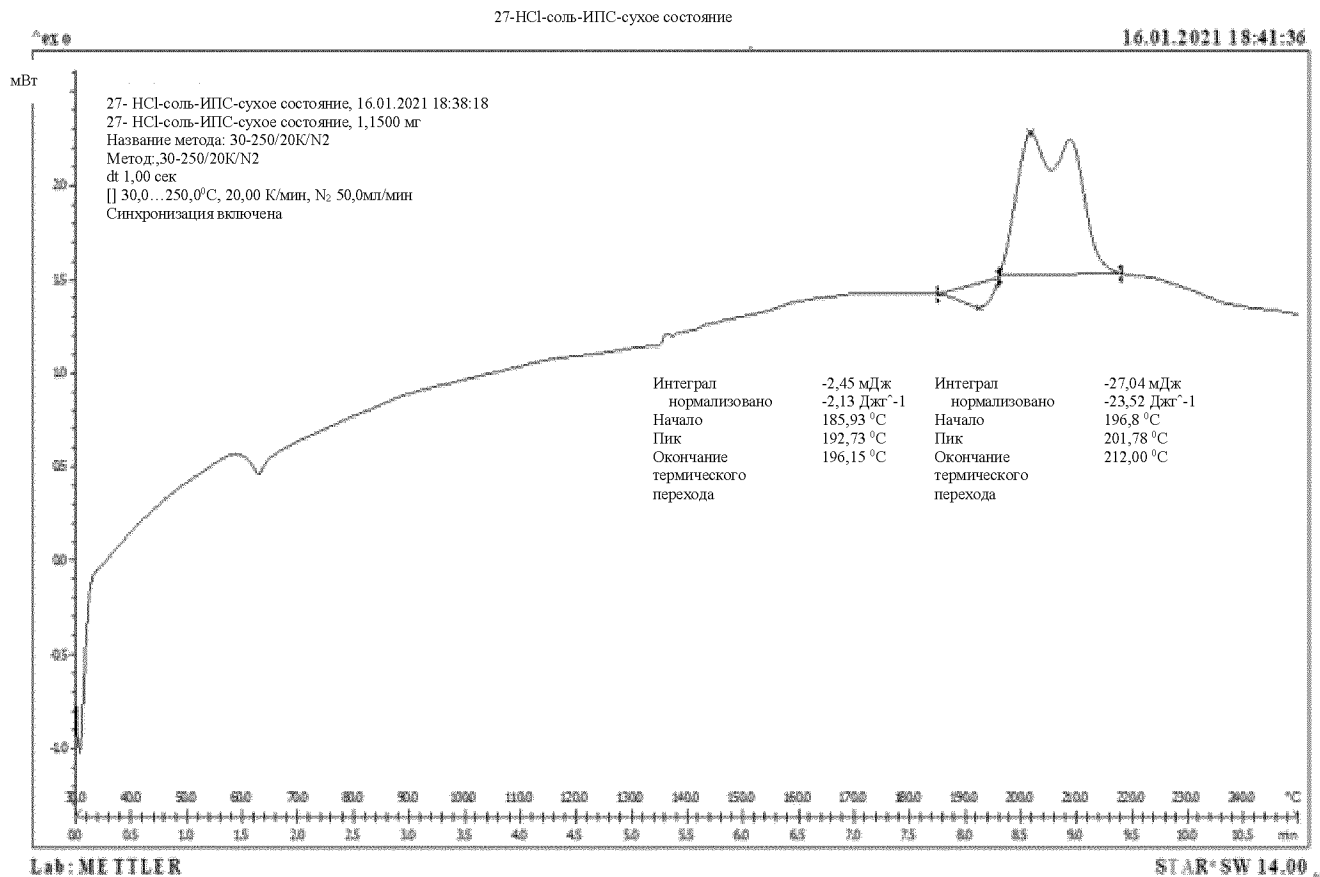
25 респираторных заболеваний и сердечно-сосудистых заболеваний.

[27-НСI-соль-ИПС(изопропиловый спирт)-сухое состояние НЕОЧИЩЕННОЕ]

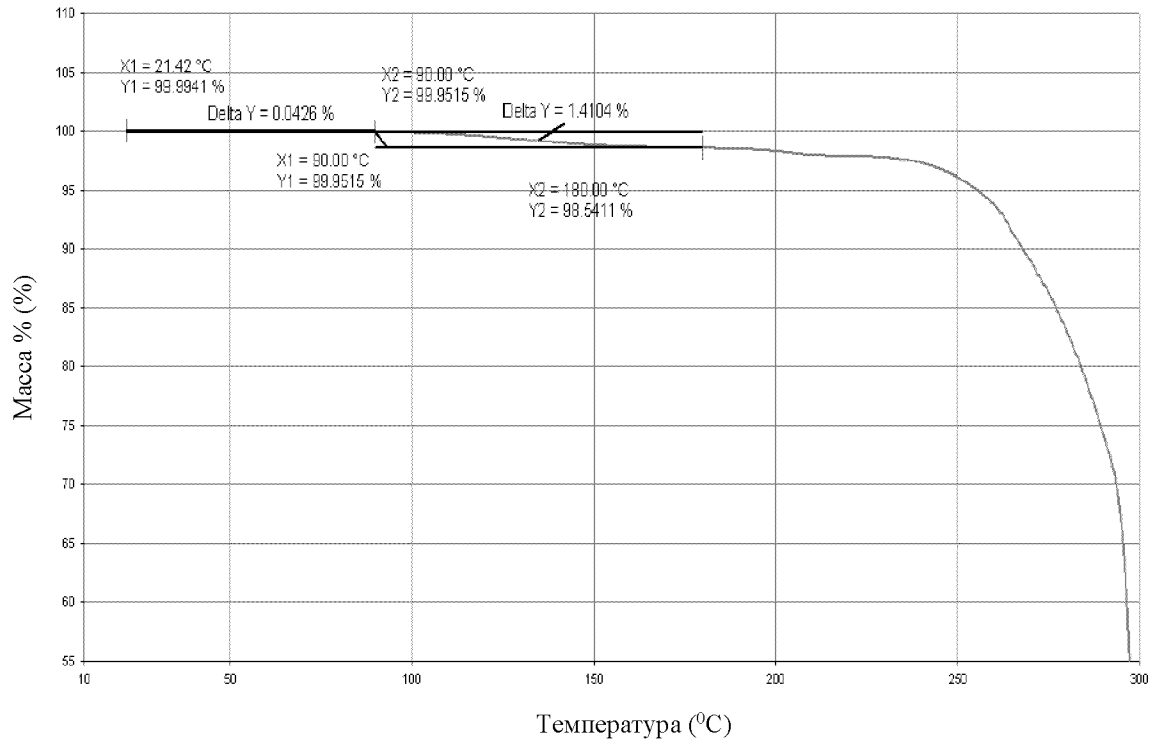


ФИГ. 1





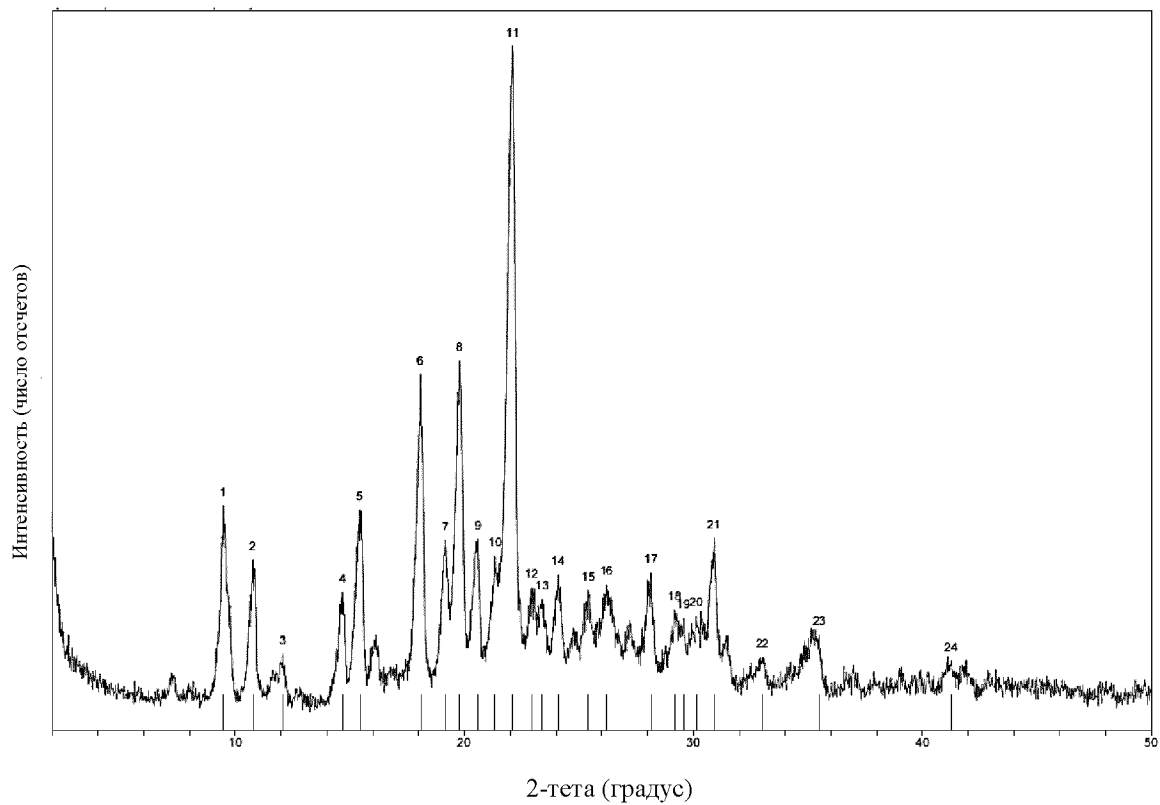
ФИГ. 2



ФИГ. 3

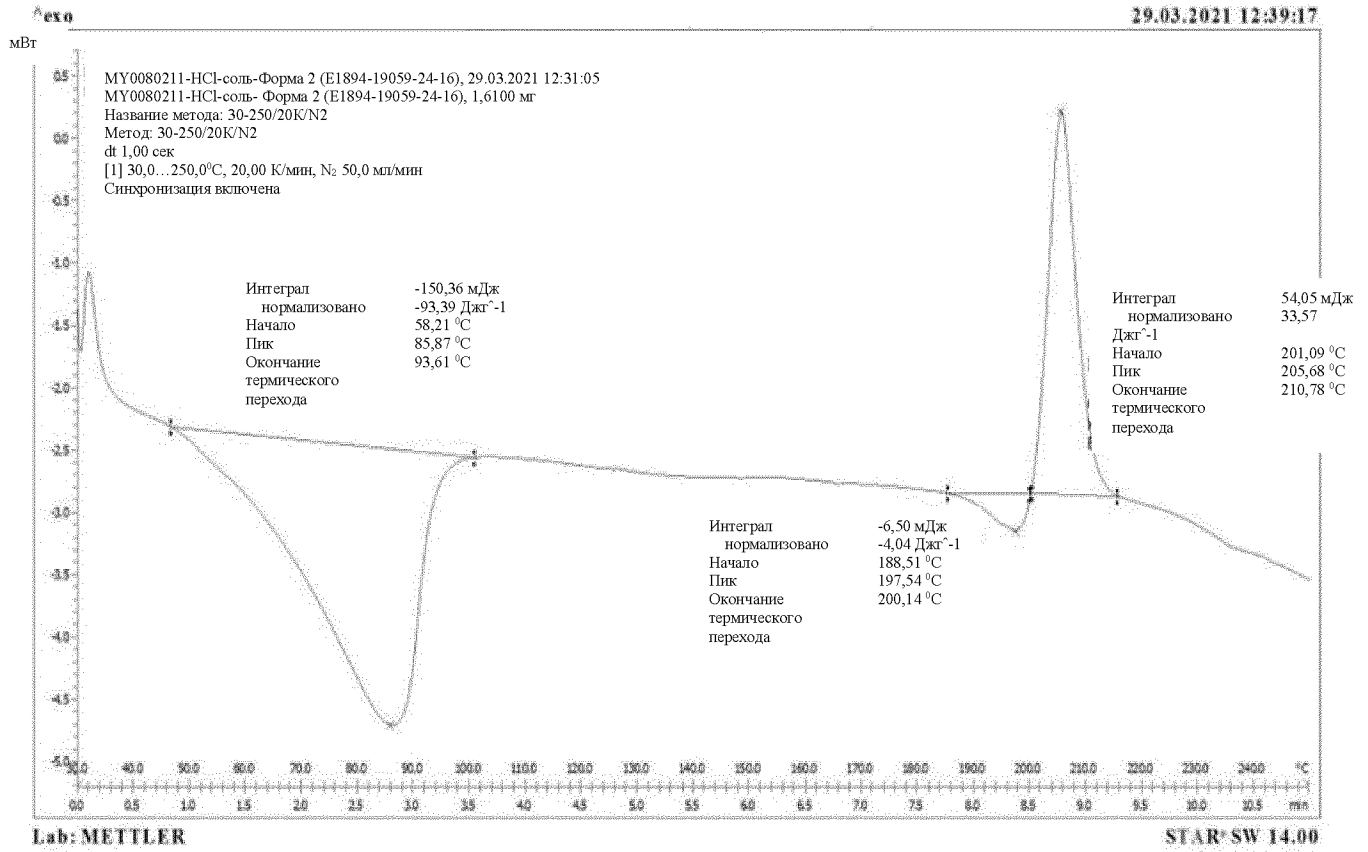


ФИГ. 4

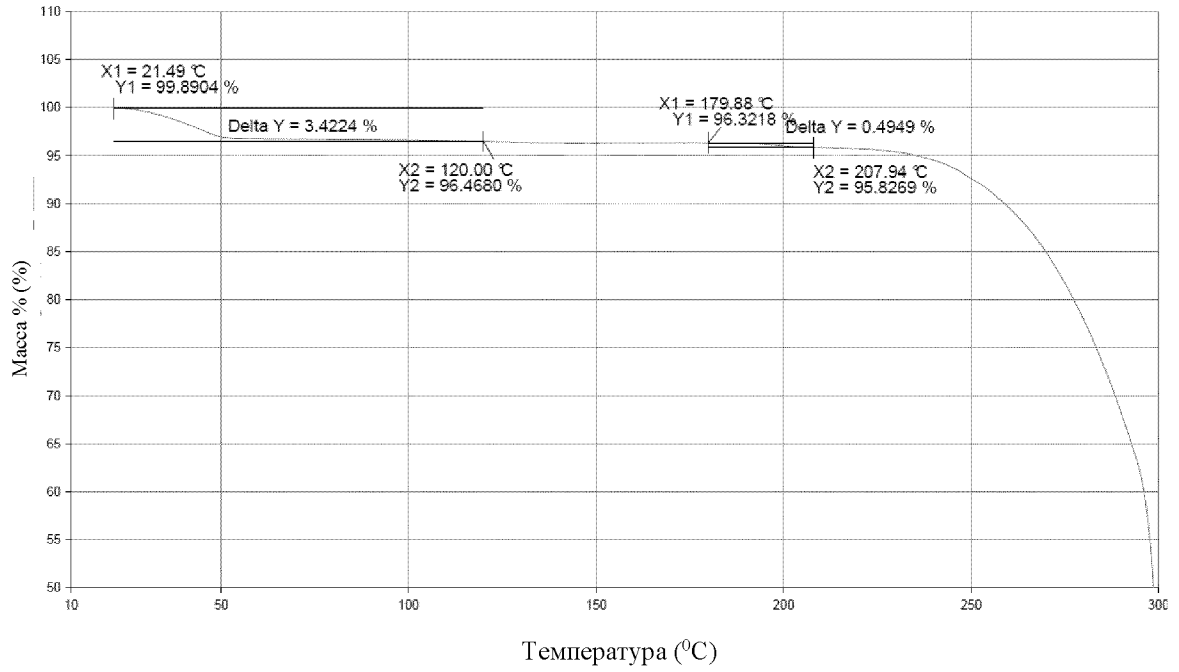


ФИГ. 5

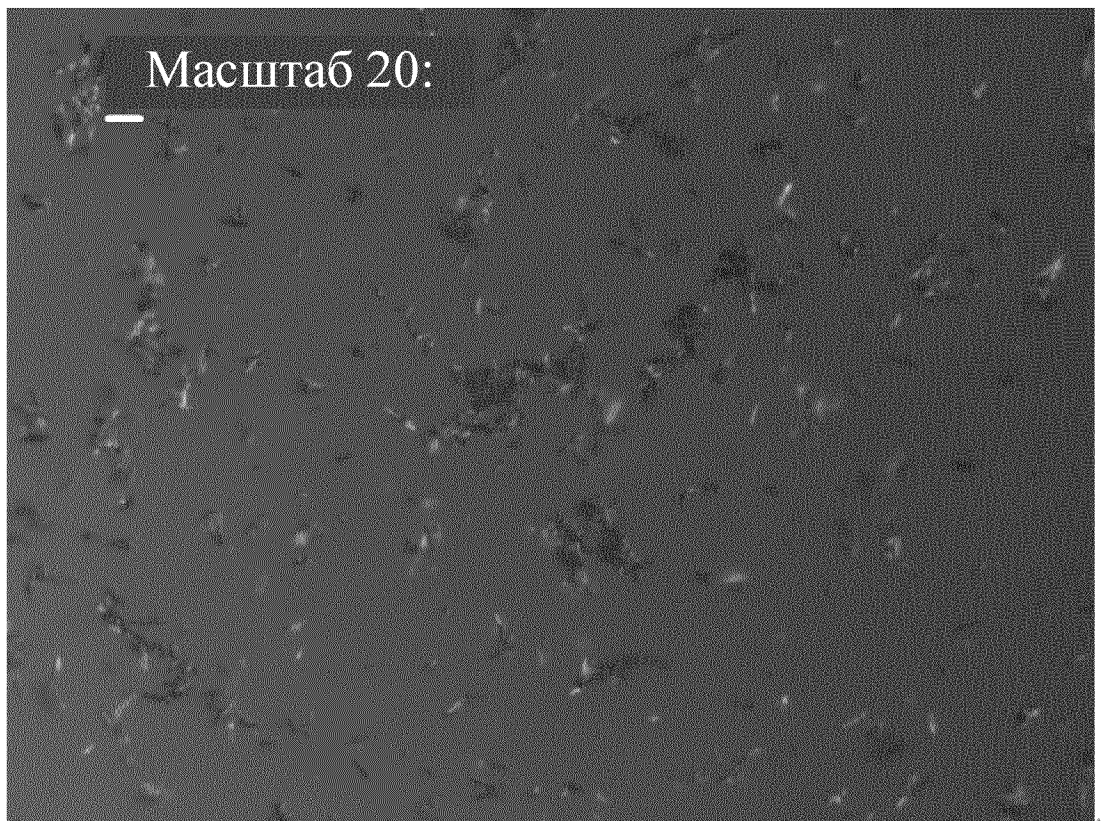
## МУ0080-НСI-соль-форма 2 (E1894-19059-24-16)



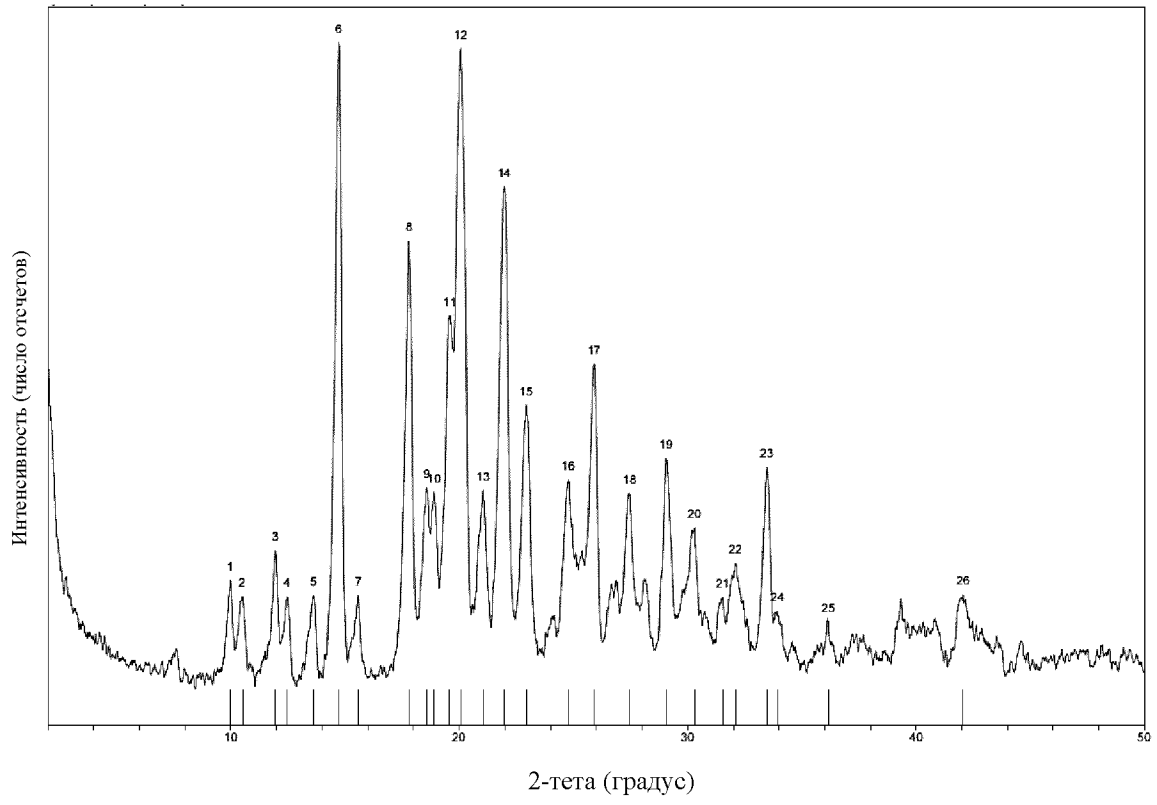
ФИГ. 6



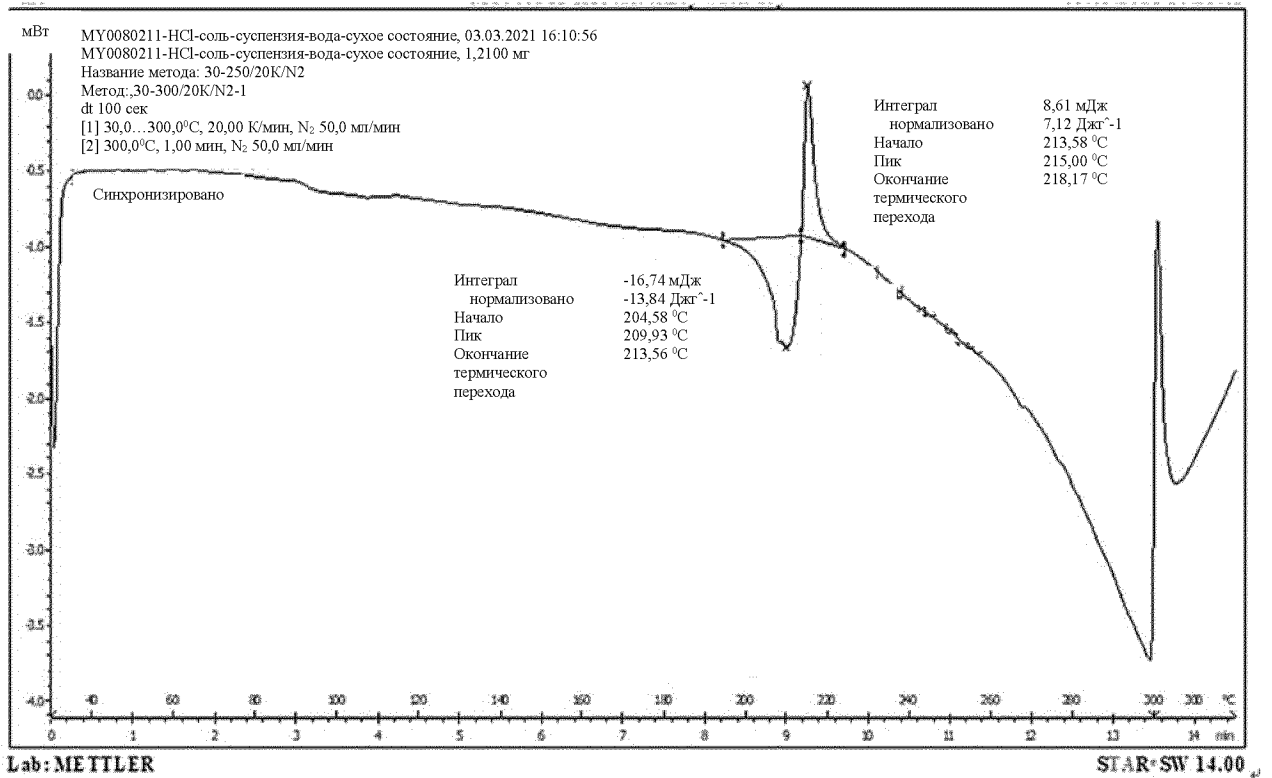
ФИГ. 7



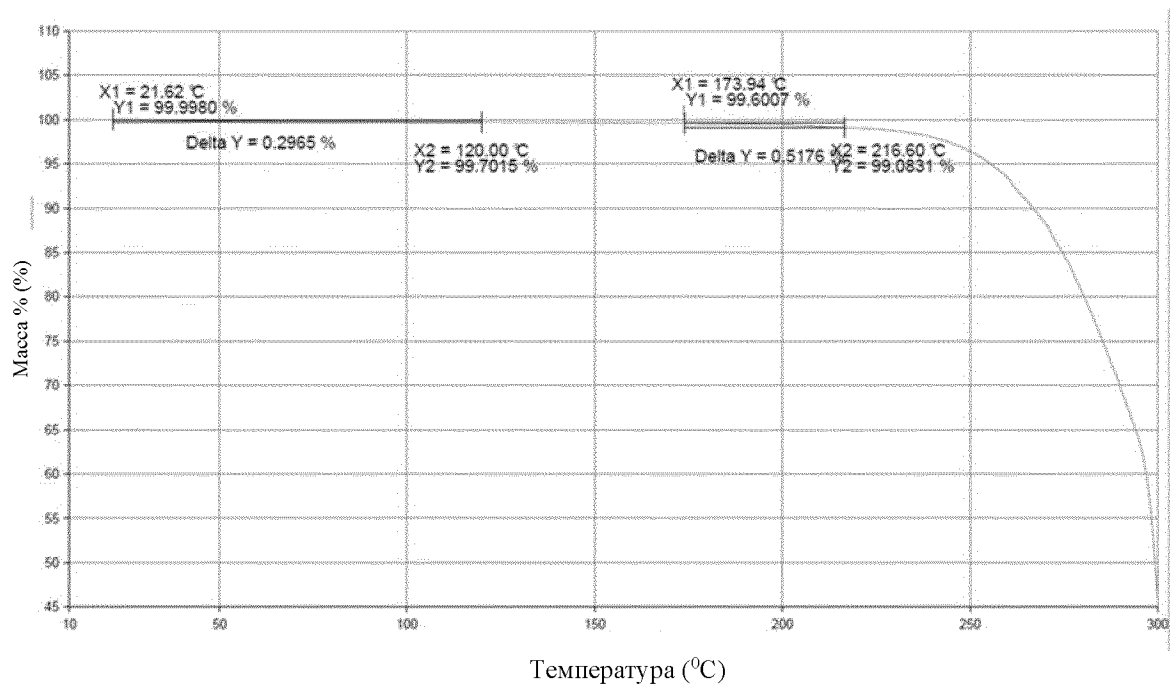
ФИГ. 8



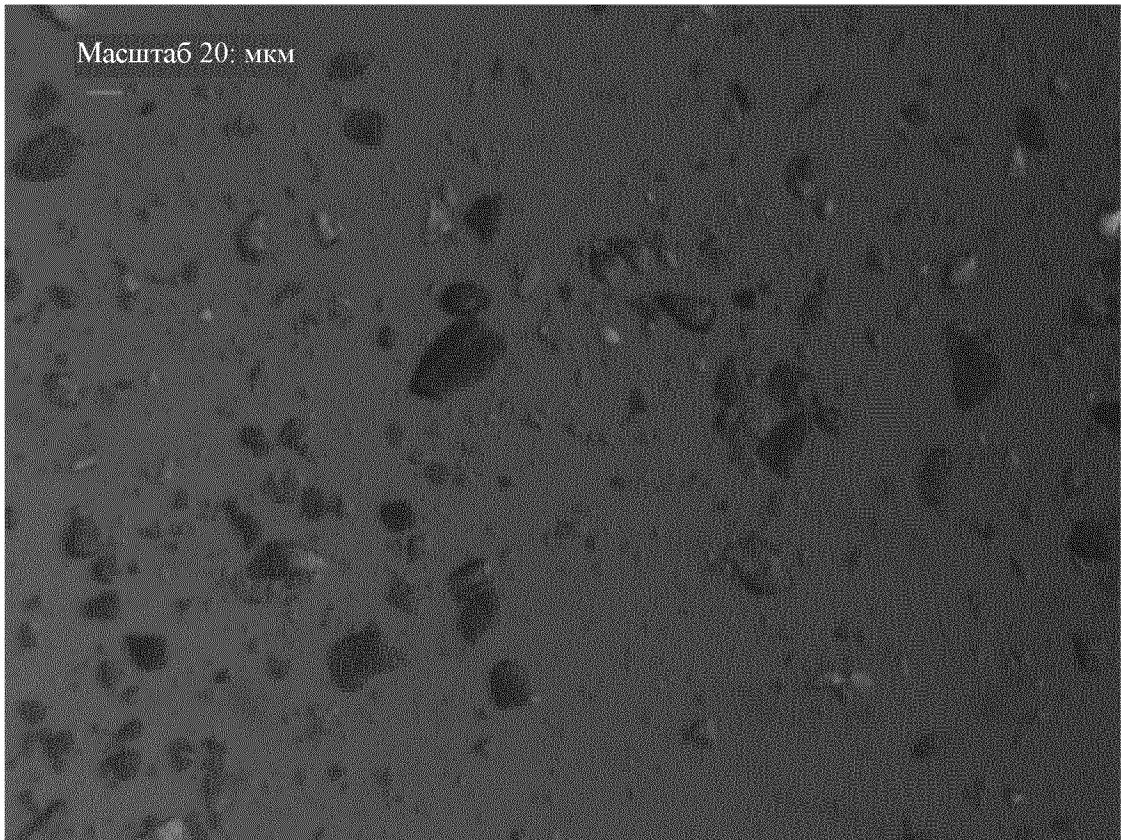
ФИГ. 9



ФИГ. 10

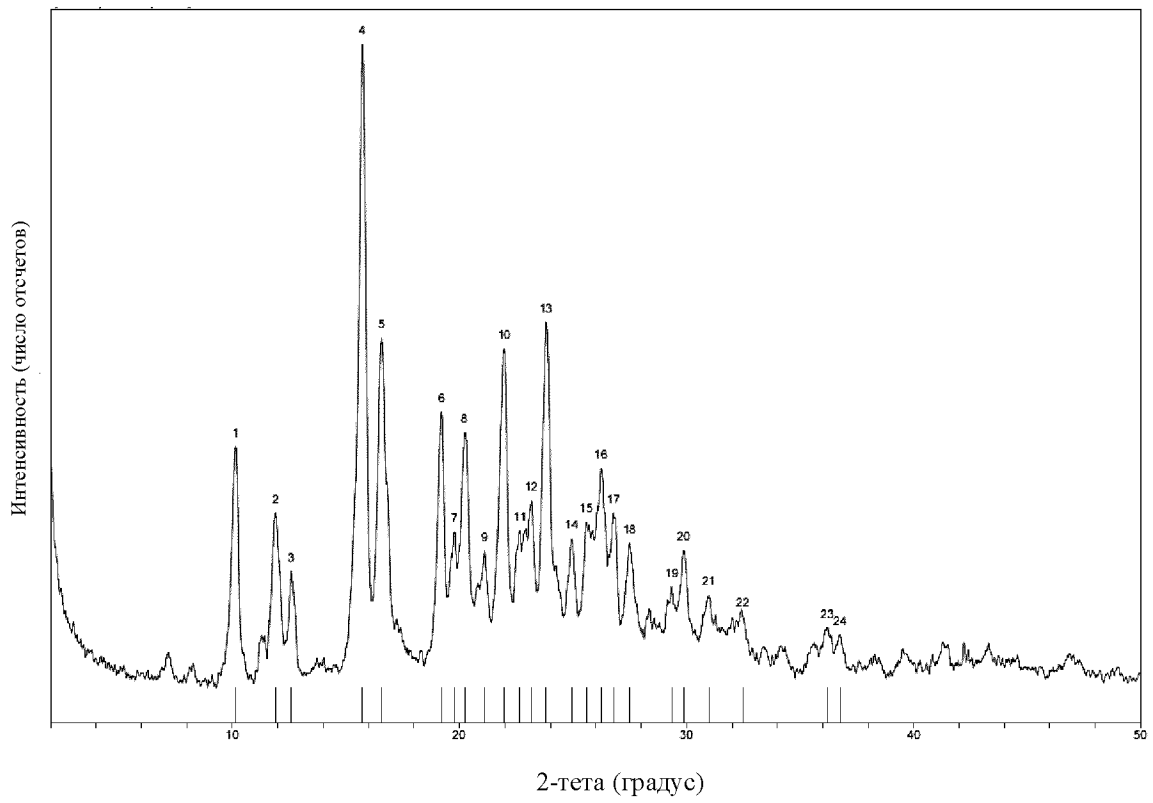


ФИГ. 11



ФИГ. 12

[12-суспензия-ДХМ-сухое состояние НЕОЧИЩЕННОЕ]

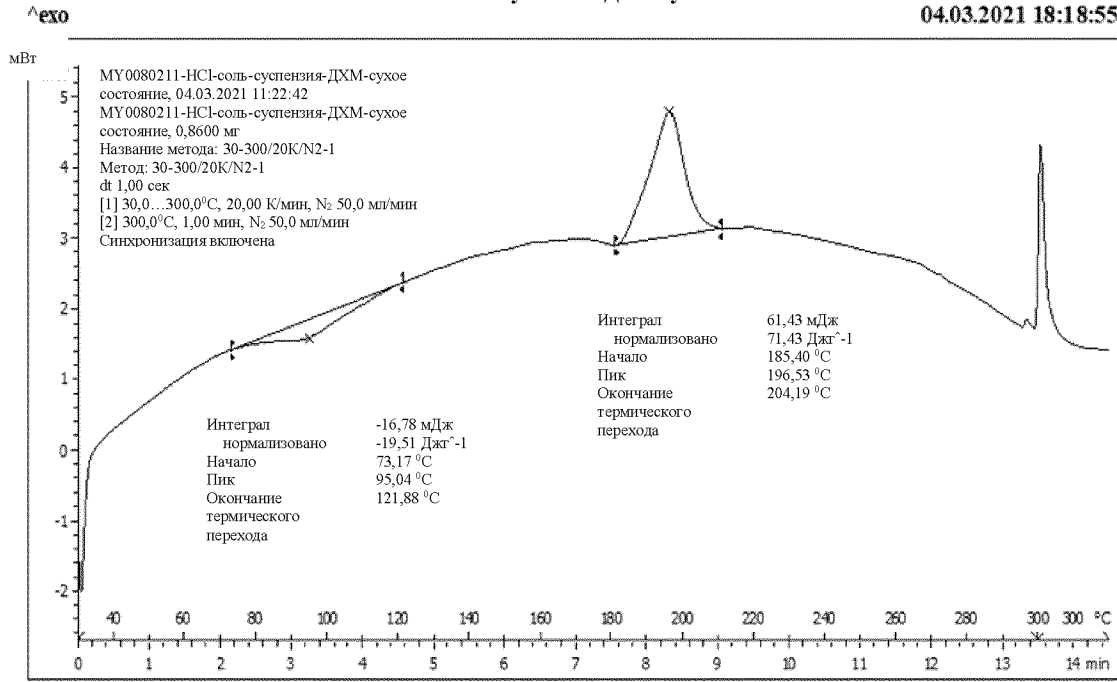


ФИГ. 13

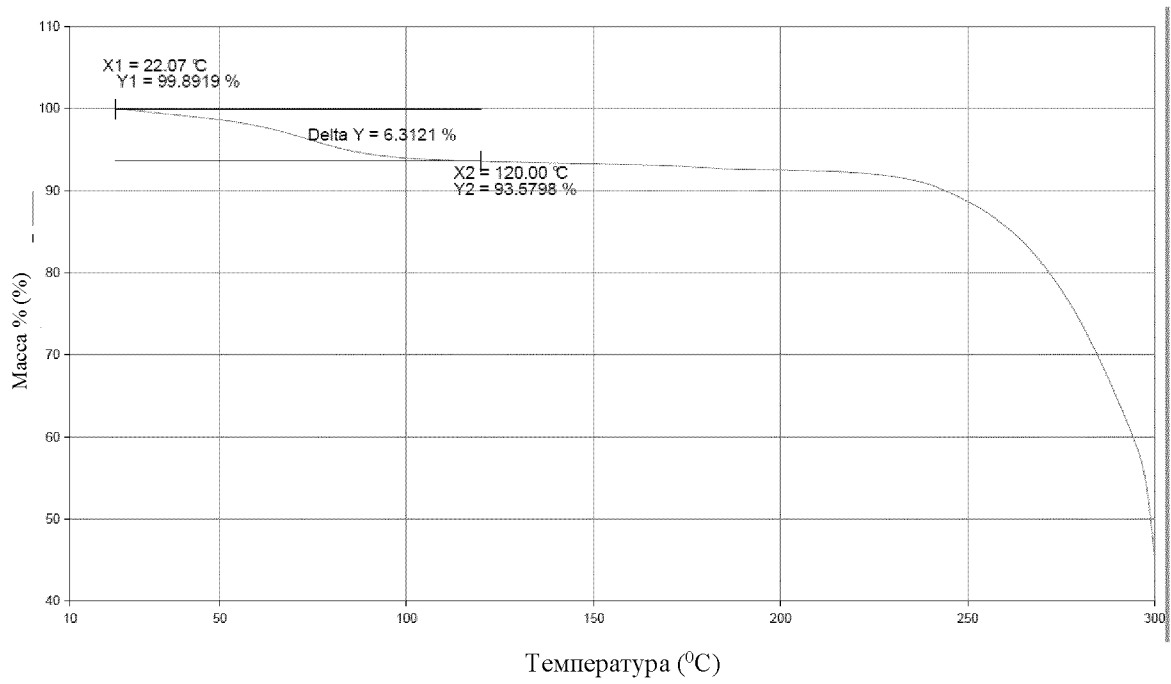


МУ0080211-НСІ-соль-суспензия-ДХМ-сухое состояние

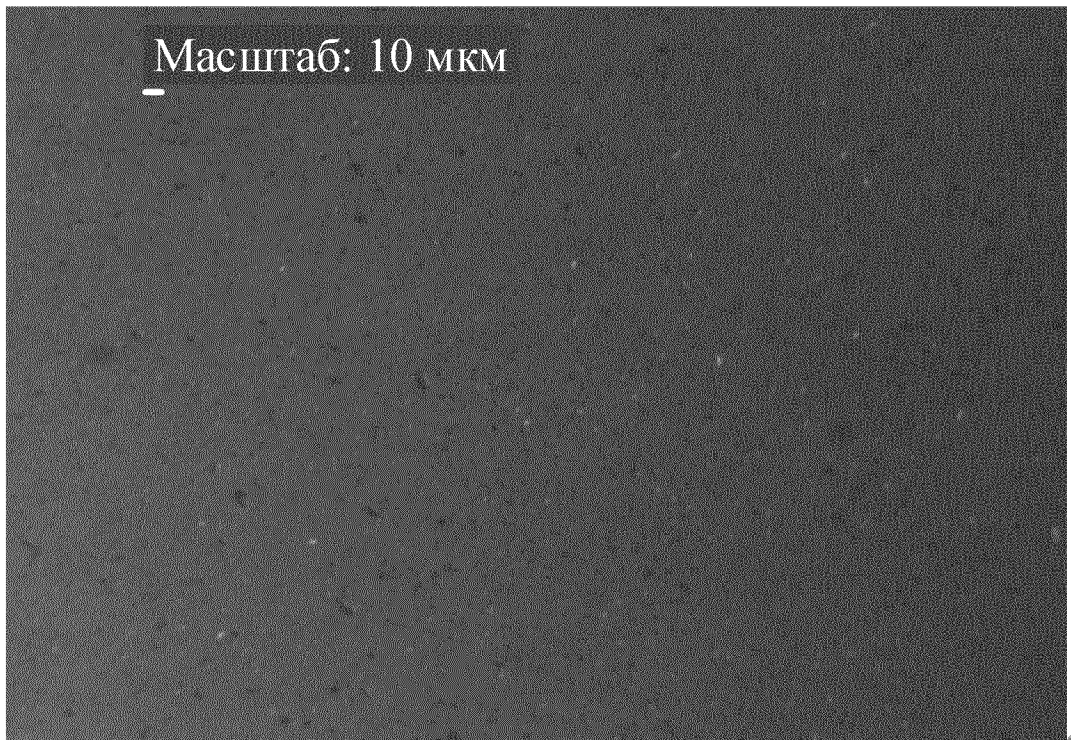
04.03.2021 18:18:55



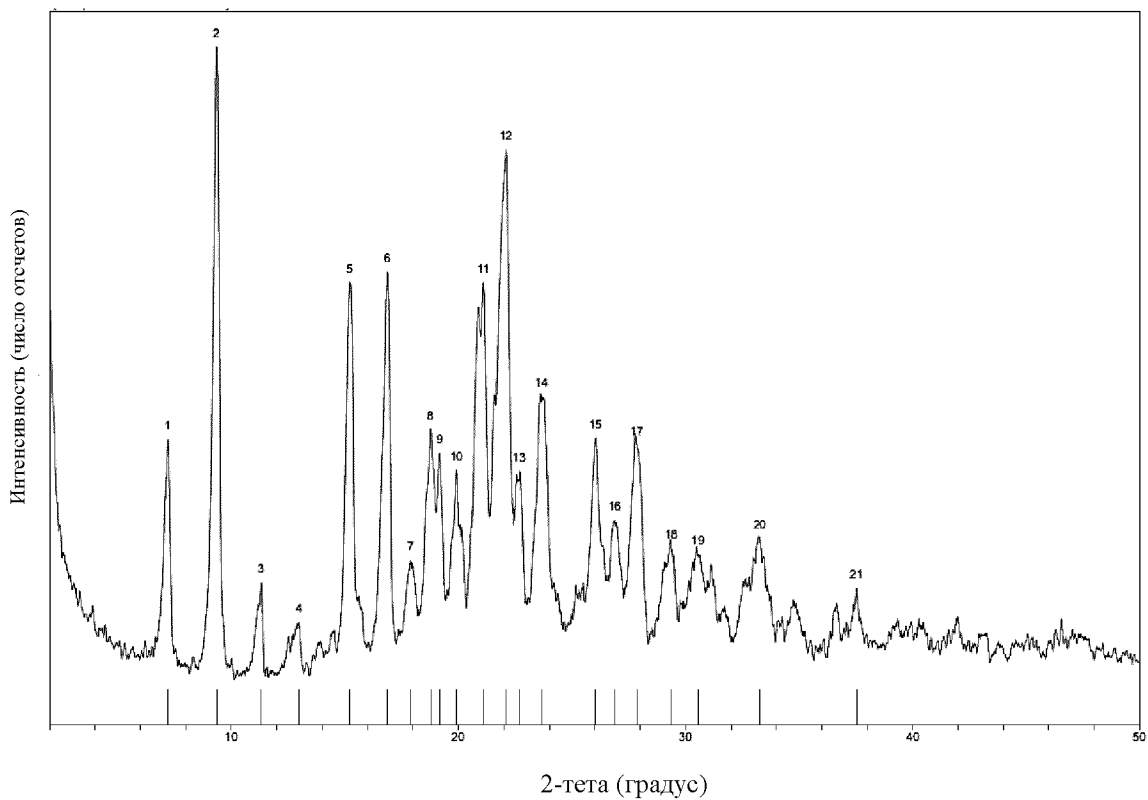
ФИГ. 14



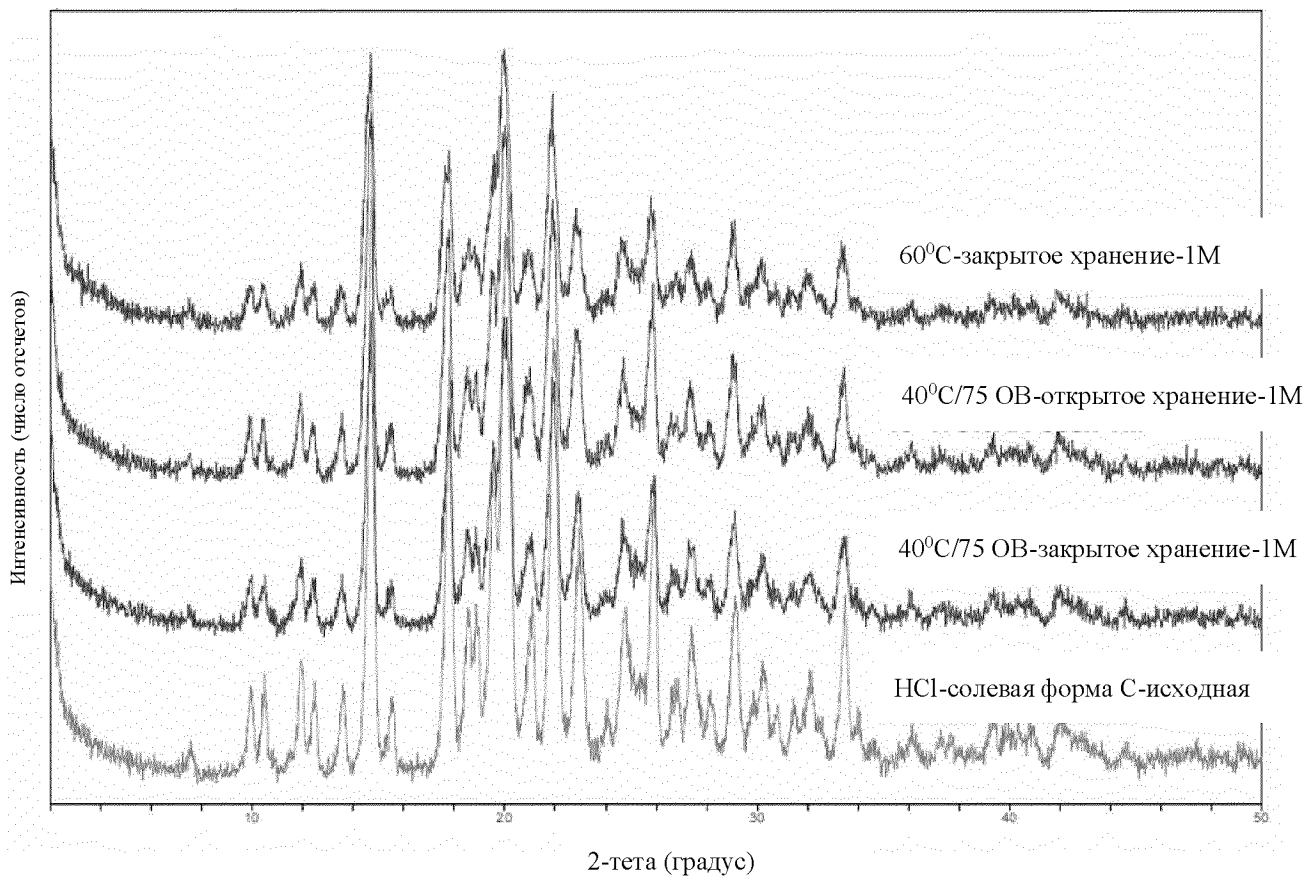
ФИГ. 15



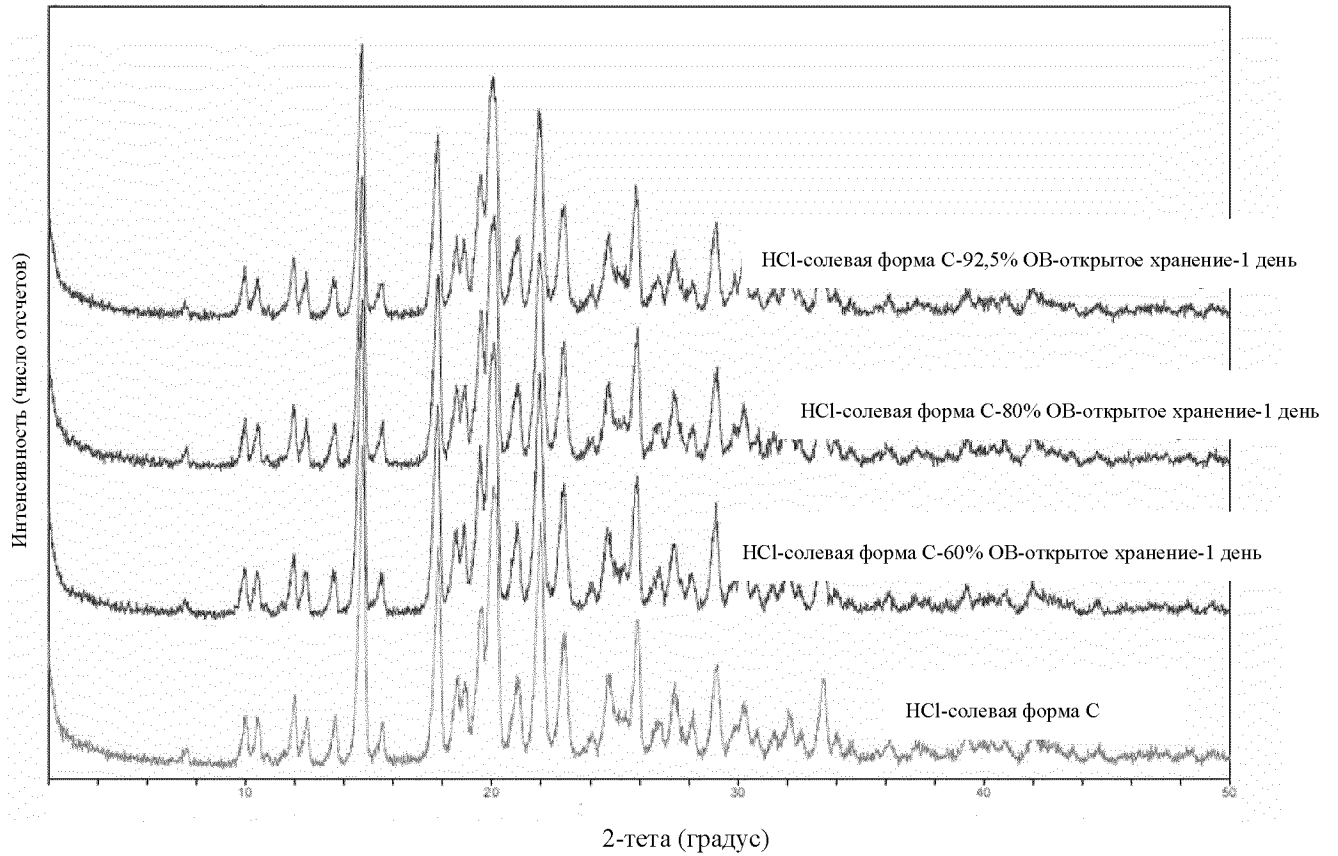
ФИГ. 16



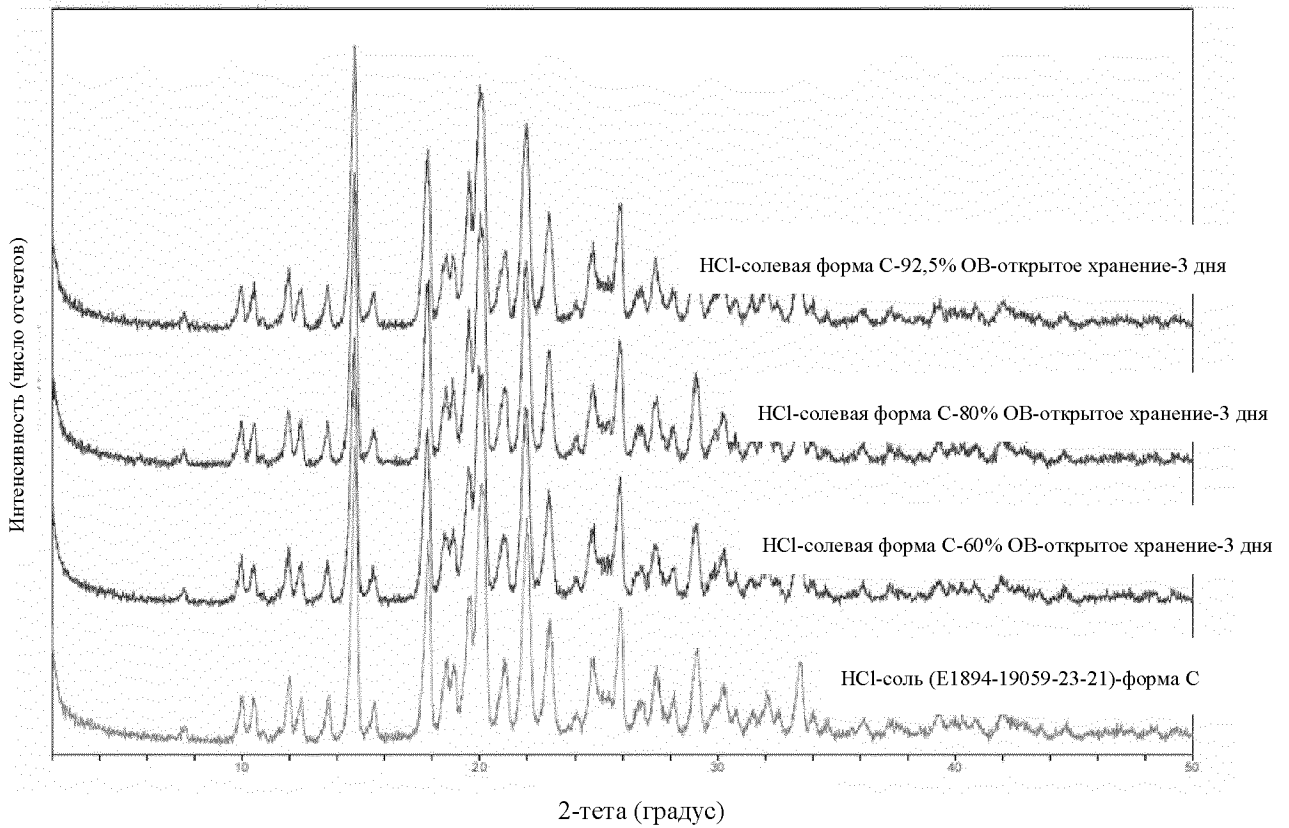
ФИГ. 17



ФИГ. 18

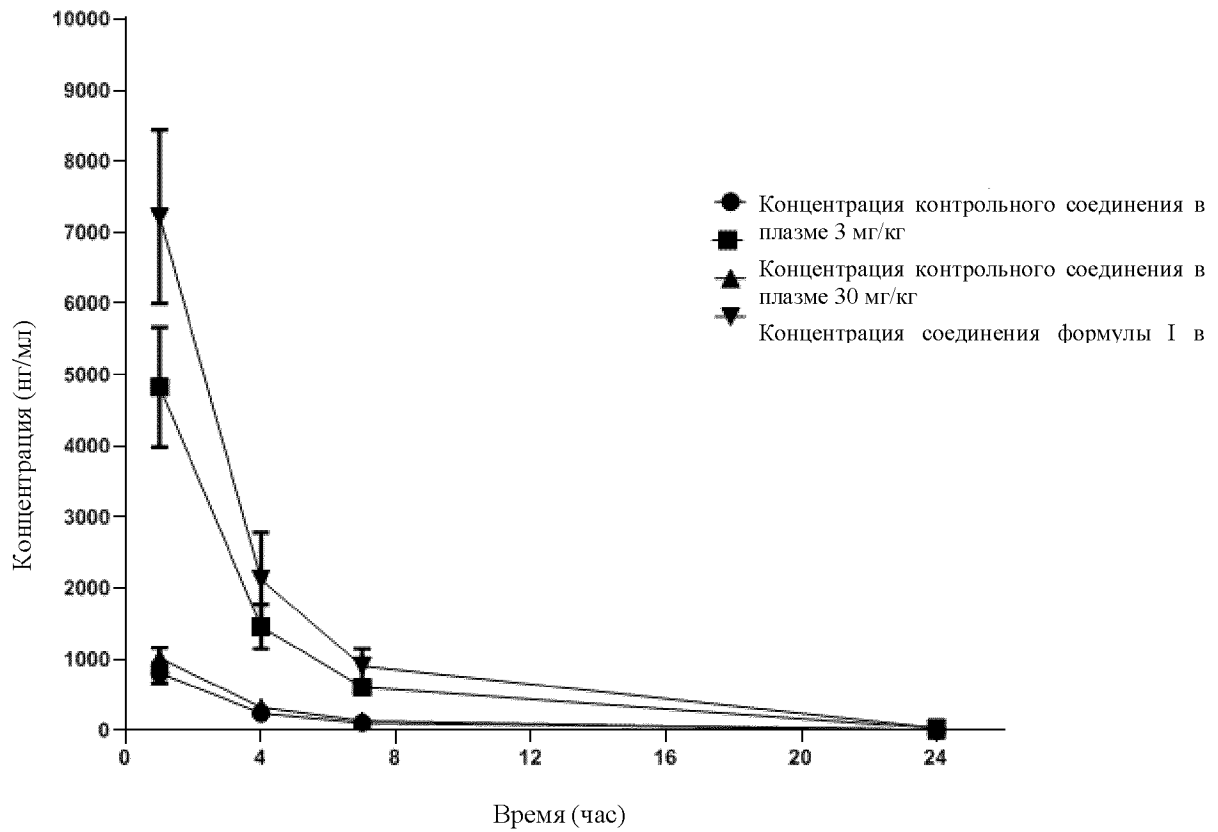


ФИГ. 19

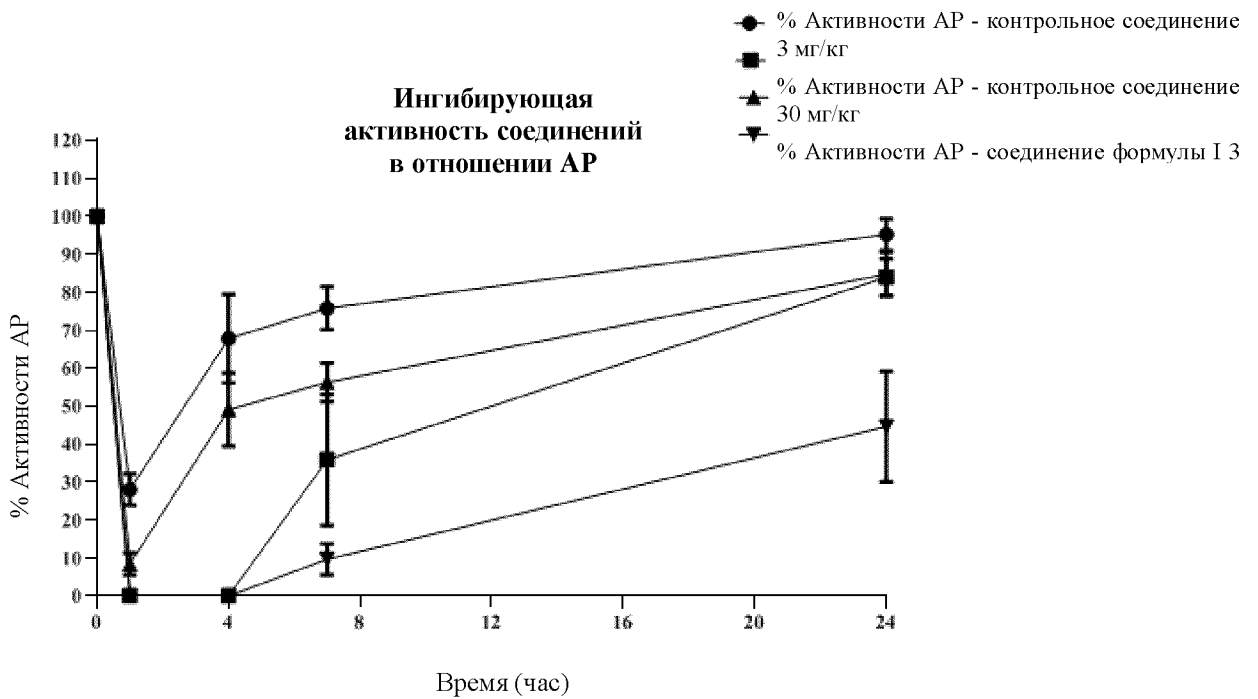


ФИГ. 20

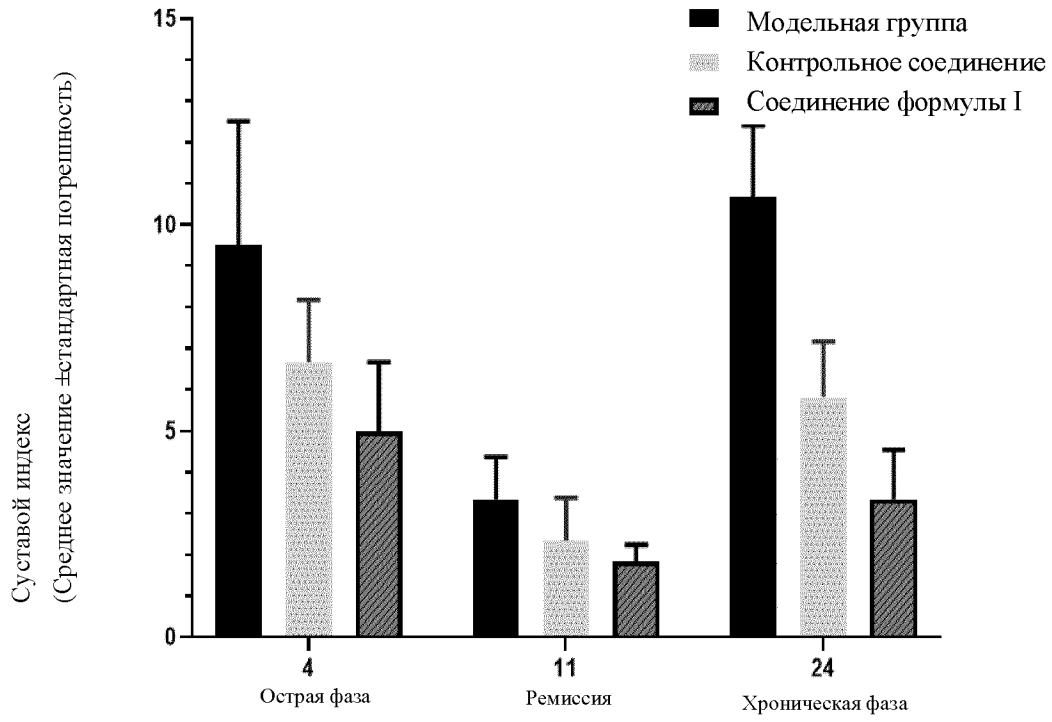
## Кривые зависимости концентрации соединений в плазме от времени



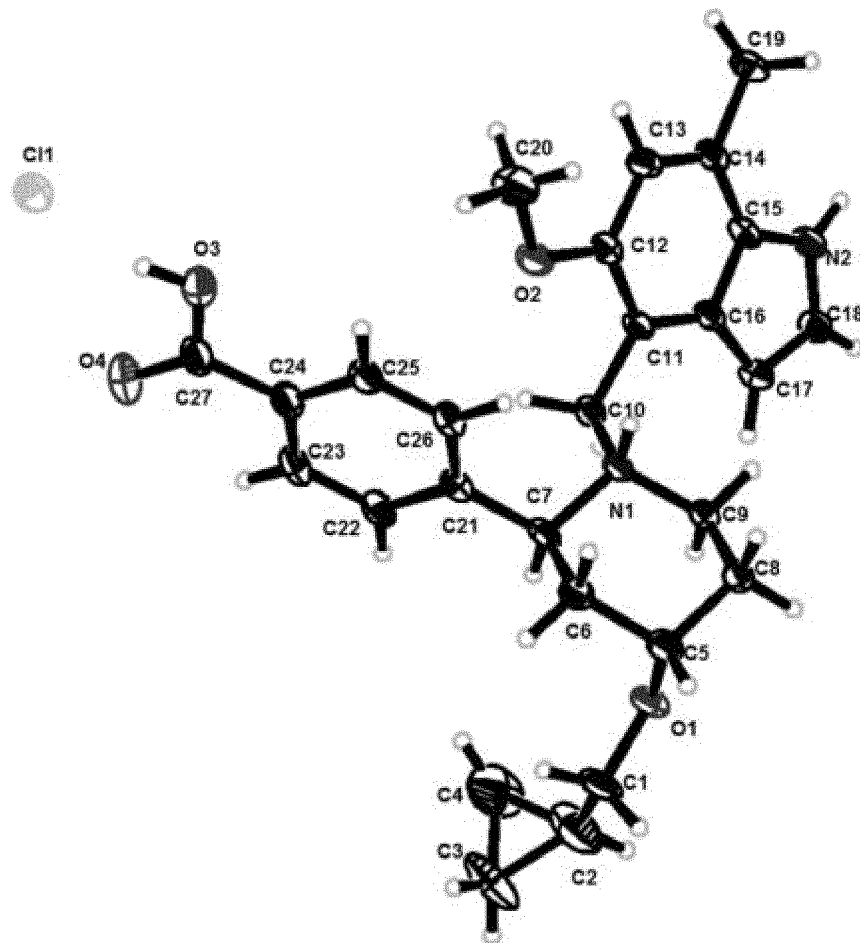
ФИГ. 21



Фиг. 22



ФИГ. 23



ФИГ. 24