

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491674 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.29(51) Int. Cl. C07D 215/48 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.12.28

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (5S)-{[2-(4-КАРБОКСИФЕНИЛ)ЭТИЛ][2-(2-{[3-ХЛОР-4'-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БИФЕНИЛ-4-ИЛ]МЕТОКСИ}ФЕНИЛ)ЭТИЛ]АМИНО}-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФОРМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ

(31) 21218163.0

(32) 2021.12.29

(33) EP

(86) PCT/EP2022/087952

(87) WO 2023/126436 2023.07.06

(71) Заявитель:

БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛШАФТ;

БАЙЕР ФАРМА

АКЦИЕНГЕЗЕЛШАФТ (DE)

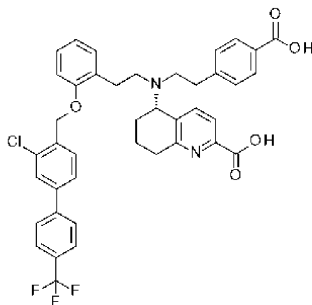
(72) Изобретатель:

Оленик Бритта, Кайль Биргит, Реслер
Бернд, Фей Петер, Ширмер Хайко,
Беккер Гвидо, Эггер Юлиан, Боте
Клеменс, Фабер Хелене (DE)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новому и усовершенствованному способу получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I)



и ее новых кристаллических форм, которые представляют собой, помимо прочего, псевдополиморфную форму моногидрата I (I-M-I) или псевдополиморфную форму моногидрата II (I-M-II), кроме того, настоящее изобретение относится к новому и селективному способу кристаллизации для получения псевдополиморфной формы моногидрата I (I-M-I) или псевдополиморфной формы моногидрата II (I-M-II), предпочтительно моногидрата I формулы (I-M-I), и к фармацевтическим композициям, содержащим моногидрат I формулы (I-M-I), и их применению для лечения и/или предотвращения заболеваний, в частности, для лечения и/или предотвращения легочных, сердечно-легочных и сердечно-сосудистых заболеваний.

A1

202491674

202491674

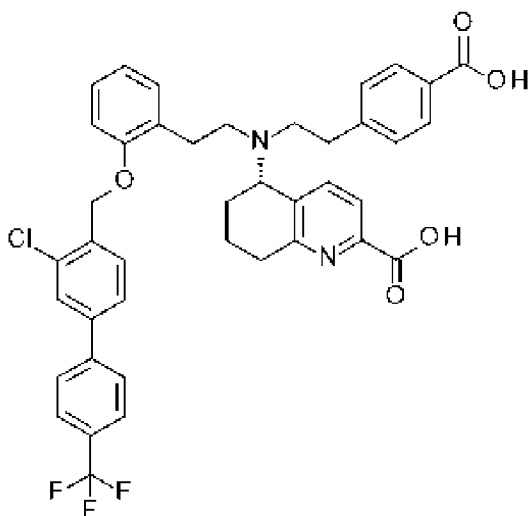
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581575EA/023

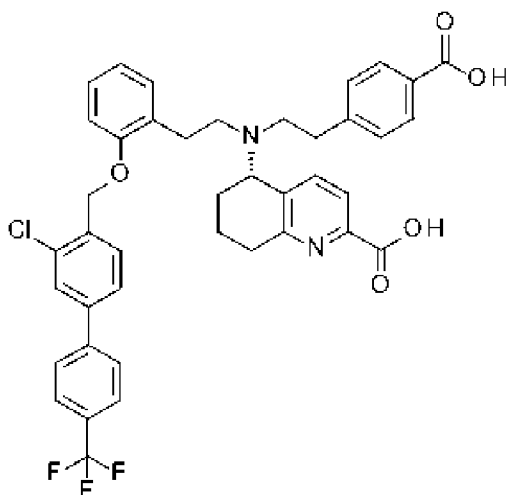
СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (5S)-{[2-(4-КАРБОКСИФЕНИЛ)ЭТИЛ][2-(2-{3-ХЛОР-4'-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БИФЕНИЛ-4-ИЛ]МЕТОКСИ}ФЕНИЛ)ЭТИЛ]АМИНО}-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФОРМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новому и усовершенствованному способу получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I)



(I)

и к ее новым кристаллическим формам, которые, помимо прочего, представляют собой псевдополиморфные формы моногидрата I (I-M-I) или моногидрата II (I-M-II),



x H₂O

(I-M-I), (I-M-II).

Кроме того, настоящее изобретение относится к новому и селективному способу кристаллизации для получения псевдополиморфной формы моногидрата I (I-M-I) или псевдополиморфной формы моногидрата II (I-M-II), предпочтительно моногидрата I формулы (I-M-I), и к фармацевтическим композициям, содержащим моногидрат I формулы

(I-M-I) или псевдополиморфную форму моногидрата II (I-M-II), предпочтительно моногидрат I формулы (I-M-I), и к их применению для лечения и/или предотвращения заболеваний, в частности, для лечения и/или предотвращения легочных, сердечно-легочный и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

В контексте этого изобретения (I-A) относится к соединению формулы (I) в аморфной форме; кристаллическая модификация I, моногидрат I, называется (I-M-I), а кристаллическая модификация II, моногидрат II, называется (I-M-II). Без дополнительного разграничения, соединение формулы (I) находится в одной или более модификациях или в виде сольвата, в частности, в виде гидрата.

В неопубликованных фармацевтических исследованиях неожиданно было обнаружено, что пример 23 из WO 2014/012934, а именно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы (I) по сравнению со сходными 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновыми кислотами, описанными в WO 2014/012934, обладает улучшенными фармакологическими свойствами, такими как, например, большая продолжительность действия. Следовательно, кислота формулы I подходит для применения в лечении сердечно-легочных заболеваний и применения в получении ингаляционных лекарственных средств для этих заболеваний.

В качестве предпочтительной лекарственной формы были выбраны сухие порошковые ингаляционные лекарственные формы благодаря их пригодности, удобству, а также соблюдению пациентом схемы лечения при нацеливании на легочные заболевания.

Однако, как описано в примере 23 из WO 14/012934-A1, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I) можно получить только в аморфной форме (смотрите сравнительный пример 11), которая не подходит для применения в ингаляционных лекарственных формах, вводимых с помощью ингаляторов сухого порошка.

Для разработки медицинской формы, в особенности в форме сухого порошка для ингаляции, содержащей (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I) в твердой форме, существует высокая потребность в воспроизводимом производстве и выделении соединения формулы (I) в одной определенной кристаллической форме.

Для кристаллизации соединения формулы I в определенную твердую форму были необходимы значительные усилия.

Обычно (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I проявляет тенденцию к отверждению в аморфном состоянии. Чтобы преодолеть это свойство, провели отбор солевых вариантов в попытке найти новый кристаллический материал с благоприятными свойствами. Все испытания приводили к получению аморфного или в высокой степени неупорядоченного материала, а образование соли не наблюдалось.

В качестве примера представлены РПД дифрактограммы полученного остатка из эксперимента с L-аргинином (смотрите Фиг. 4).

Неожиданно соединение формулы I было получено в нескольких псевдополиморфных формах, при этом не было обнаружено безводной кристаллической формы.

Были идентифицированы следующие кристаллические формы соединения формулы (I), которые являются псевдополиморфными формами моногидрата I и II ((I-M-I) и (I-M-II)), полугидрата, полуторагидрата, дигидрата и 1,25-гидрата (смотрите пример 6, Фиг. 5-32). В этом контексте модификации, полиморфные формы и полиморфы имеют одно и то же значение. Помимо этого существует аморфная форма. Вместе псевдополиморфные формы и аморфная форма представляют собой разные твердые формы соединения формулы (I).

Стабильность и однородность соединения является ключевым требованием для фармацевтики и предварительным условием для одобрения органами здравоохранения. Это повышает безопасность и качество препаратов и составов, содержащих соединение формулы (I), и, таким образом, снижает риск для пациента.

Однако из нескольких идентифицированных псевдополиморфных форм наиболее подходящую и стабильную форму нужно было идентифицировать на протяжении нескольких стадий.

Было обнаружено, что дигидрат подвергается аморфизации во время процессов сушки (смотрите Фиг. 10a). Кристаллическая решетка полугидрата демонстрирует неупорядоченность (смотрите Фиг. 5), которая способствует фазовым переходам и/или аморфизации при механической обработке, например, в процессах составления. Кристаллизацию полуторагидрата было невозможно масштабировать из-за очень долгих процедур перемешивания.

Было обнаружено, что оба моногидрата не обладают этими нежелательными свойствами разных псевдополиморфных форм. Однако в итоге оказалось, что только одна из этих моногидратных форм является стабильной во время микронизации и поэтому является наиболее подходящей формой, например, для применения в получении ингаляционного лекарственного средства, особенно в виде ингаляционного лекарственного средства на основе сухого порошка. Неожиданно во время микронизации было обнаружено, что моногидрат II в зависимости от условий микронизации демонстрировал либо частичную аморфизацию (смотрите пример 8b, Фиг. 42), либо, помимо этого, превращение

в моногидрат I (смотрите пример 8a, Фиг. 43). Кроме того, было замечено, что моногидрат II демонстрировал превращение в моногидрат I также во время хранения (смотрите пример 7b, Фиг. 40 и 41). Таким образом, псевдополиморфная форма моногидрата I является подходящей и предпочтительной по сравнению с другими твердыми формами соединения формулы I для применения в фармацевтической области, в частности, для фармацевтических композиций, особенно для сухих порошковых ингаляционных лекарственных форм.

В частности, форма моногидрата I соединения формулы (I) гарантирует предотвращение нежелательного превращения в другую форму соединения формулы (I) и связанного с этим изменения свойств, как описано выше.

Соединения формул (I), (I-M-I) и (I-M-II) действуют как активаторы растворимой гуанилатциклазы и могут применяться в качестве агентов для профилактики и/или лечения легочных, сердечно-легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, например, для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), в частности, оно относится к способу лечения сердечно-легочного нарушения, такого как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как ЛГ-ХОБЛ и ЛГ-ИИП.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой прогрессирующее заболевание легких, которое в отсутствие лечения приводит к смерти в течение нескольких лет после постановки диагноза. Легочная гипертензия определяется повышением среднего давления в легочной артерии (сДЛА) (нормальное значение < 20 мм рт. ст. в состоянии покоя). Патопфизиология легочной гипертензии характеризуется вазоконстрикцией и ремоделированием легочных сосудов. При хронической ЛГ происходит неомускуляризация преимущественно немускулизованных легочных сосудов, а сосудистые мышцы уже мускулизованных сосудов увеличиваются в окружности. Эта нарастающая облитерация легочного кровообращения приводит к прогрессирующей нагрузке на правые отделы сердца, что приводит к снижению продуктивности правых отделов сердца и в конечном итоге заканчивается правосердечной недостаточностью [M. Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol. 2004, 43, 13S-24S]. Идиопатическая (или первичная) легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ) представляет собой очень редкое нарушение, в то время как вторичная легочная гипертензия (не-ЛАГ ЛГ) встречается очень часто, при этом считается, что в настоящее время последняя является третьей по распространенности группой сердечно-сосудистых нарушений после ишемической болезни сердца и системной гипертензии. С 2008 г. легочная гипертензия классифицируется в соответствии с классификацией Дана-Пойнт на различные подгруппы в зависимости от этиологии [M. Humbert and V.V. McLaughlin, J. Am. Coll. Cardiol. 2009, 54 (1), S1-S2; D. Montana and G.

Simonneau, в: A.J. Peacock et al. (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206; обновленная классификация Ницца Gérald Simonneau, David Montani, David S. Celermajer, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams, Rogerio Souza: Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension, in: *European Respiratory Journal*, 2018; DOI: 10.1183/13993003.01913-2018].

Несмотря на все достижения в терапии ЛГ, на данный момент не существует перспектив излечения этого серьезного нарушения. Находящиеся в продаже стандартные варианты терапии (например, аналоги простациклина, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы) способны улучшать качество жизни, переносимость физических нагрузок и прогноз пациентов. Это терапевтические меры, которые в основном применяются системно (помимо ингаляционного трепростинила и ингаляционного илопроста или NO) и действуют преимущественно гемодинамически, модулируя тонус сосудов. Применимость этих препаратов ограничена из-за побочных эффектов, некоторые из которых являются серьезными, и/или сложных форм введения. Период, в течение которого можно улучшить или стабилизировать клиническую ситуацию пациентов за счет специфической монотерапии, ограничен (например, из-за развития толерантности). В конечном итоге терапевтическая доза возрастает, и поэтому применяют комбинированную терапию, при которой необходимо одновременно принимать несколько лекарственных средств. В настоящее время эти стандартные терапевтические средства одобрены только для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). В случае вторичных форм ЛГ, связанных с заболеваниями легких (ЛГ группы 3), таких как ЛГ-ХОБЛ или ЛГ-ИИП, эти терапевтические меры (например, силденафил, бозентан) не были успешными в клинических исследованиях, поскольку в результате неселективного расширения сосудов они приводят к снижению (десатурации) содержания кислорода в артериальной крови у пациентов. Возможной причиной этого является неблагоприятный эффект на вентиляционно-перфузионную адаптацию в легких при гетерогенных легочных нарушениях вследствие системного применения неселективных сосудорасширяющих средств [I. Blanco et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, 181, 270-278; D. Stolz et al., *Eur. Respir. J.* 2008, 32, 619-628].

Новые варианты комбинированной терапии являются одним из наиболее перспективных будущих терапевтических вариантов лечения легочной гипертензии. В связи с этим особый интерес представляет поиск новых фармакологических механизмов для лечения ЛГ [Ghofrani et al., *Herz* 2005, 30, 296-302; E.B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* 2006, 11, 609-619; T. Ito et al., *Curr. Med. Chem.* 2007, 14, 719-733]. В частности, новые терапевтические подходы, которые можно комбинировать с уже имеющимися на рынке концепциями терапии, могут стать основой для более эффективного лечения и, таким образом, будут обеспечивать большое преимущество для пациентов. Кроме того, селективная легочная применимость такого нового принципа действия может

обеспечить возможность не только использовать его для лечения ЛАГ, но и, в частности, обеспечить первый вариант терапии для пациентов, страдающих вторичными формами ЛГ (ЛГ группы 3), поскольку он позволяет избежать неселективного системного расширения сосудов за счет нацеленного применения в отношении вентилируемых участков легких посредством ингаляционного применения.

В животной модели легочной гипертензии было продемонстрировано, что ингаляционное введение активатора sGC BAY 58-2667 (цинацигуат) в форме микрочастиц приводит к дозозависимому селективному снижению давления в легочной артерии. В этой модели внутривенное введение 1*H*-1,2,4-оксадиазоло[4,3-*a*]хиноксалин-1-она (ОДХ), который окисляет простетическую гемовую группу sGC, снижало сосудорасширяющий эффект ингаляционного NO (iNO), тогда как BAY 58-2267 его усиливал. Эти результаты позволили предположить, что ингаляционное введение активатора sGC может представлять собой новый эффективный способ лечения для пациентов, страдающих легочной гипертензией, в частности, если ответ этих пациентов на iNO и/или на ингибиторы PDE5 снижен вследствие недостатка NO или окисления sGC [O.V. Evgenov et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 176, 1138-1145]. Однако в этой модели цинацигуат, со своей стороны, не имел достаточной продолжительности действия, и вдобавок более высокие дозы приводили к нежелательным системным побочным эффектам.

Компания Merck Sharp Dohme разрабатывает стимулятор sGC для ингаляционного применения в виде сухого порошка (МК5475; NCT04609943) для лечения ЛАГ. Однако, как и при ЛГ и других заболеваниях легких, реакция на ингаляционные оксид азота (iNO) и стимуляторы sGC может быть нарушена из-за окисления sGC. Ингаляционный активатор sGC, нацеленный на легкие, может преодолеть это ограничение.

В связи с этим должно быть возможно комбинировать (5*S*)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту с одобренной, утвержденной терапией легочной гипертензии, а также с основными терапевтическими препаратами для хронических болезней легких, например ХОБЛ и ИИП, при вторичных формах ЛГ.

Пероральное применение часто является предпочтительным путем введения активного препарата. При сердечно-легочных показаниях предпочтительно местное применение препарата в отношении целевого органа - легких, чтобы повысить эффективность за счет увеличения местной концентрации препарата и избежать системных побочных эффектов препарата, вызванных системной доступностью. В целом, желательной является схема с менее частым введением доз, например, для улучшения соблюдения пациентом режима терапии, но при этом для обеспечения устойчивой эффективности гемодинамически активных препаратов в течение интервала введения доз необходимо обеспечивать 24-часовое покрытие. В случае многих нацеленных на легкие ингаляционных препаратов необходимы схемы с частым применением (например, илопрост/вентавис) вследствие их, например, короткого времени полужизни и/или времени удержания в

легких, что требует многократного ежедневного применения для 24-часового покрытия. В частности, предпочтительным является однократное ежедневное применение из-за удобства для пациента и по причинам соблюдения режима. Однако этой цели иногда трудно достигнуть в зависимости от конкретного поведения и свойств лекарственного вещества, особенно его селективности в отношении легких и времени удержания в легких.

Другой способ системного введения, инъекция, еще больше связан с многочисленными недостатками (например, неудобство, связанное с необходимостью посещения клиники, дискомфорт, неприятие пациентами игольных способов доставки, реакции на препарат в месте введения), давая еще больше оснований для поиска альтернативных путей введения.

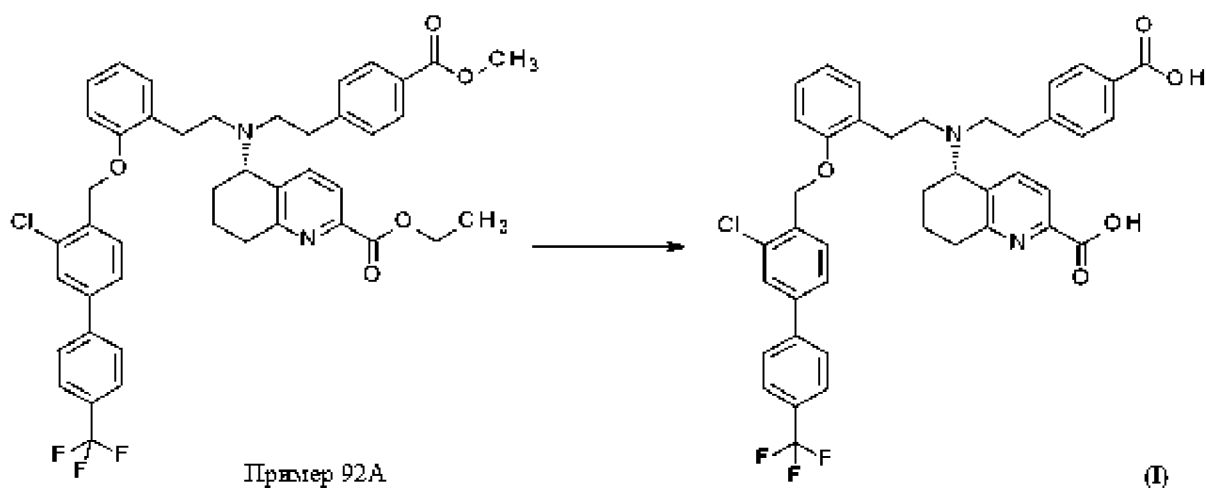
Легочная доставка путем ингаляции является одним из таких альтернативных путей введения, который может обеспечить ряд преимуществ по сравнению с пероральным и инъекционным введением. Эти преимущества заключаются, прежде всего, в более высокой эффективности за счет повышения местной концентрации и потенциального снижения побочных эффектов при системном введении препаратов, но также включают удобное самостоятельное применение пациентом, простоту доставки путем ингаляции, отказ от использования игл и т. п.

В случае фармацевтических препаратов для ингаляций, когда нет необходимости в адьювантах, особенно в случае твердых препаратов для суспензионной ингаляции, препараты могут состоять только из активного ингредиента. Однако по практическим причинам, например, для облегчения лекарственной доставки очень низких доз активных ингредиентов, препараты часто представляют собой лекарственные средства, которые, помимо активного ингредиента, содержат один или более фармакологически неактивных и физиологически приемлемых эксципиентов или носителей. Обзор различных подходящих препаратов и соответствующих вспомогательных средствах для введения можно найти, например, в R. Stangl, «An Overview of Innovative Inhalation Devices», *European Pharmaceutical Review*, страницы 50-55, (2002) и цитируемой там литературе. В 2019 г. Moon et al опубликовали обновленный обзор по технологиям доставки для пероральных ингаляционных продуктов (Moon et al., *AAPS PharmSciTech* 20, 2019 117 pp 1-17).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Соединение формулы (I) в аморфной форме (смотрите сравнительный пример 11) и способ его получения описаны в патентной заявке WO 2014/012934 (смотрите пример 23), начиная с предшественника этил-5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]{2-[4-(метоксикарбонил)-фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (пример 92A в WO 2014/012934), и приведены на схеме 1 ниже.

Схема 1: получение соединения формулы (I) в соответствии с WO 2014/012934

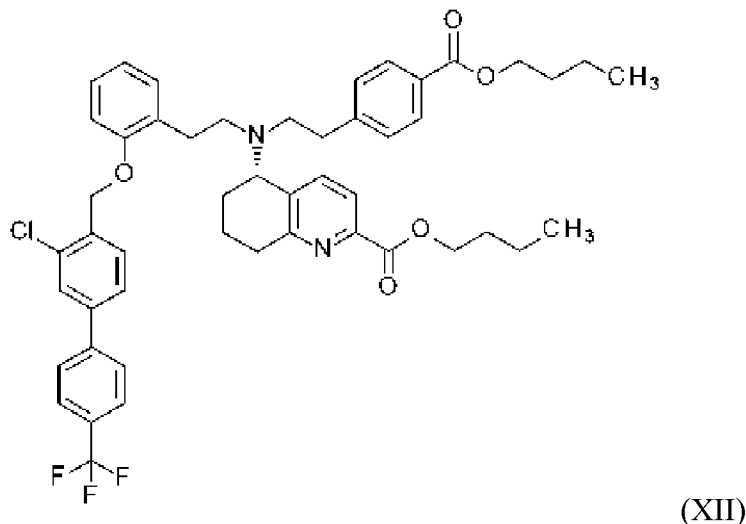


Соединение формулы (I) (мослицигуат) было получено в виде аморфного твердого вещества путем концентрирования хроматографических фракций. Определенный способ кристаллизации финальной стадии для корректировки полиморфизма до сих пор не был описан.

Еще одним недостатком этого способа производства является то, что он приводит к повышенному образованию моновалентной соли, обладающей низкой растворимостью (смотрите, например, сравнительный пример 12). Невозможно преобразовать эту моновалентную соль в свободную кислоту путем добавления дополнительной кислоты. Это приводит к образованию большого количества неиспользованной моновалентной соли, которая является неприемлемой с точки зрения требований к качеству лекарственного вещества и должна быть отфильтрована, что снижает выход соединения формулы I.

Кроме того, в способе, описанном в WO 2014/012934, в качестве растворителя используют диоксан, что не соответствует руководствам ИСН. В отличие от этого в предложенном способе диоксан заменен на ТГФ.

Усовершенствованный синтез другого предшественника соединения формулы (I), а именно **бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (соединение XII)**



был описан в WO2021/233783. Однако сам подход синтеза в отношении соединения формулы (I) не был описан в этой ссылке.

Следовательно, существовала потребность в усовершенствованном синтезе, практически реализуемом в больших промышленных масштабах, который позволяет получать соединение формулы (I) и в особенности кристаллические моногидраты I (I-M-1) и/или II (I-M-II), предпочтительно моногидрат I формулы (I-M-I), воспроизводимым образом с большим общим выходом, с низкими затратами на производство и высокой степенью чистоты, которая соответствует всем регуляторным требованиям.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

СПОСОБ

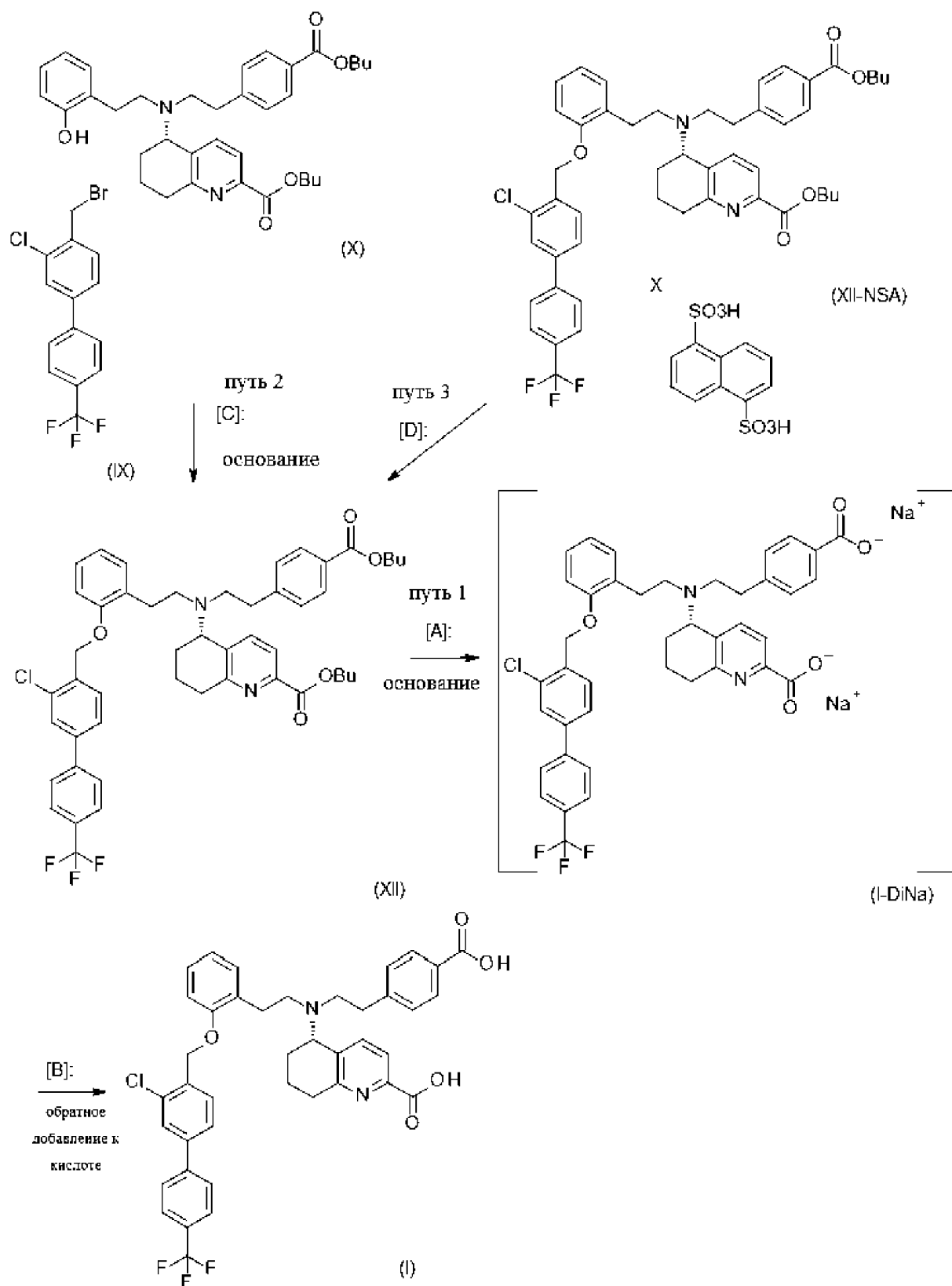
Способ в соответствии с настоящим изобретением, показанный на схеме 2, отличается тем, что этапы очистки промежуточных соединений проводят посредством образования соли/экстракции/осветлительной фильтрации и за счет этого избегают этапов хроматографической очистки. Кроме того, способ в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает высокую гибкость, поскольку целевое соединение формулы (I) можно создавать тремя путями:

A) путь 1 начинается со сложного эфира формулы (XII) (этапы способа [A] и [B]=путь 1),

B) путь 2 начинается с промежуточного соединения формулы (X) (WO2021/233783) телескопического способа (этапы способа [C], [A] и [B]=путь 2),

C) путь 3 начинается с твердой соли NSA формулы (XII-NSA) (этапы способа [D], [A] и [B]=путь 3).

Схема 2: способ получения соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением, включая пути способа 1, 2 и 3



Основной способ (путь 1), включающий этапы [A] и [B], используют во всех трех альтернативных путях. Этот способ в соответствии с настоящим изобретением имеет несколько преимуществ по сравнению со способом известного уровня техники, описанным в WO 2014/012934. Нескольких побочных продуктов, которые неминуемо были включены в продукт формулы I при получении в соответствии с процедурой известного уровня

техники, можно избежать или, по меньшей мере, их легче отделить. Авторы настоящего изобретения идентифицировали образование целевой кислоты формулы (I) из динатриевой соли формулы (I-diNa) на этапе [B] как основную проблему. Критически важно проводить этот этап инверсным образом, контролируя pH реакционной смеси. Следовательно, на этапе способа [B] необходимо инверсное добавление промежуточной динатриевой соли формулы (I-DiNa) до эквимолярного количества кислотных эквивалентов. За счет этого инверсного добавления значительно снижается образование умеренно растворимой однонатриевой соли соединения формулы (I) по сравнению со способом известного уровня техники (смотрите сравнительный пример 11). При этом изначально образующиеся низкие количества однонатриевой соли, а также другие умеренно растворимые примеси можно отделять посредством осветлительной фильтрации раствора динатриевой соли. Кроме того, инверсное добавление позволяет избежать появления дополнительных побочных продуктов, таких как гидрохлориды.

В альтернативном варианте соединение формулы (I) можно получать без выделения промежуточных соединений, начиная с соединений (X) и (XI), путем сочетания, последующего расщепления сложного диэфира (показано в качестве примера на этапе способа [C], [A] и [B], смотрите схему 2 (путь 2)).

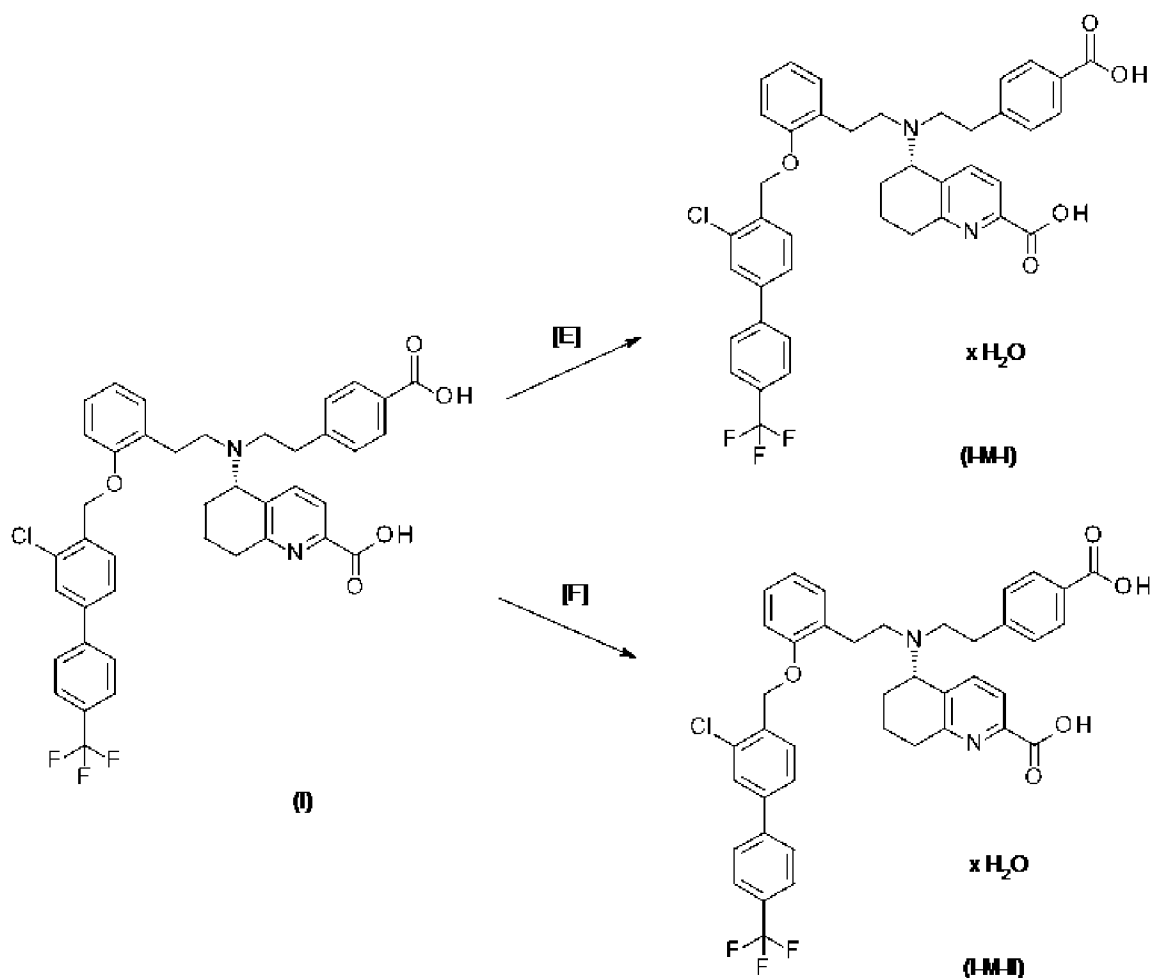
В альтернативном пути 3) соединение формулы (I) можно получать через его NSA-соль, при этом на первом этапе [D] сложный дибутиловый эфир должен высвобождаться из соли NSA формулы (XII-NSA), а затем дополнительно превращаться в свободную кислоту за два этапа (основная сапонификация сложного дибутилового эфира (этап [A]) и последующее инверсное добавление в кислоту для высвобождения свободной кислоты формулы (I) (этап [B])).

Следовательно, способ в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I) с увеличенным выходом и высокой степенью чистоты в отличие от способа, описанного в WO 2014/012934.

Чтобы обеспечить необходимую кристаллическую форму моногидрата I формулы (I-M-I) с высокой степенью чистоты, был необходим селективный способ кристаллизации.

Селективный способ кристаллизации в соответствии с настоящим изобретением, показанный на схеме 3, отличается тем, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I) получают в кристаллической чистой форме, в частности, в форме моногидрата модификации I (I-M-I) или моногидрата модификации II (I-M-II), предпочтительно моногидрата модификации I (I-M-I).

Схема 3: селективная кристаллизация кислоты формулы (I) для получения ее моногидратных форм



В зависимости от используемого растворителя образуется либо моногидрат (I-M-I), либо моногидрат (I-M-II). Неожиданно кристаллизация из смеси ацетона, метанола и воды или метанола и воды (способ [E]) селективно приводила к получению моногидрата I, соединения формулы (I-M-I), тогда как кристаллизация из смеси ацетона и воды (способ [F]) селективно приводила к получению моногидрата II, соединения формулы (I-M-II).

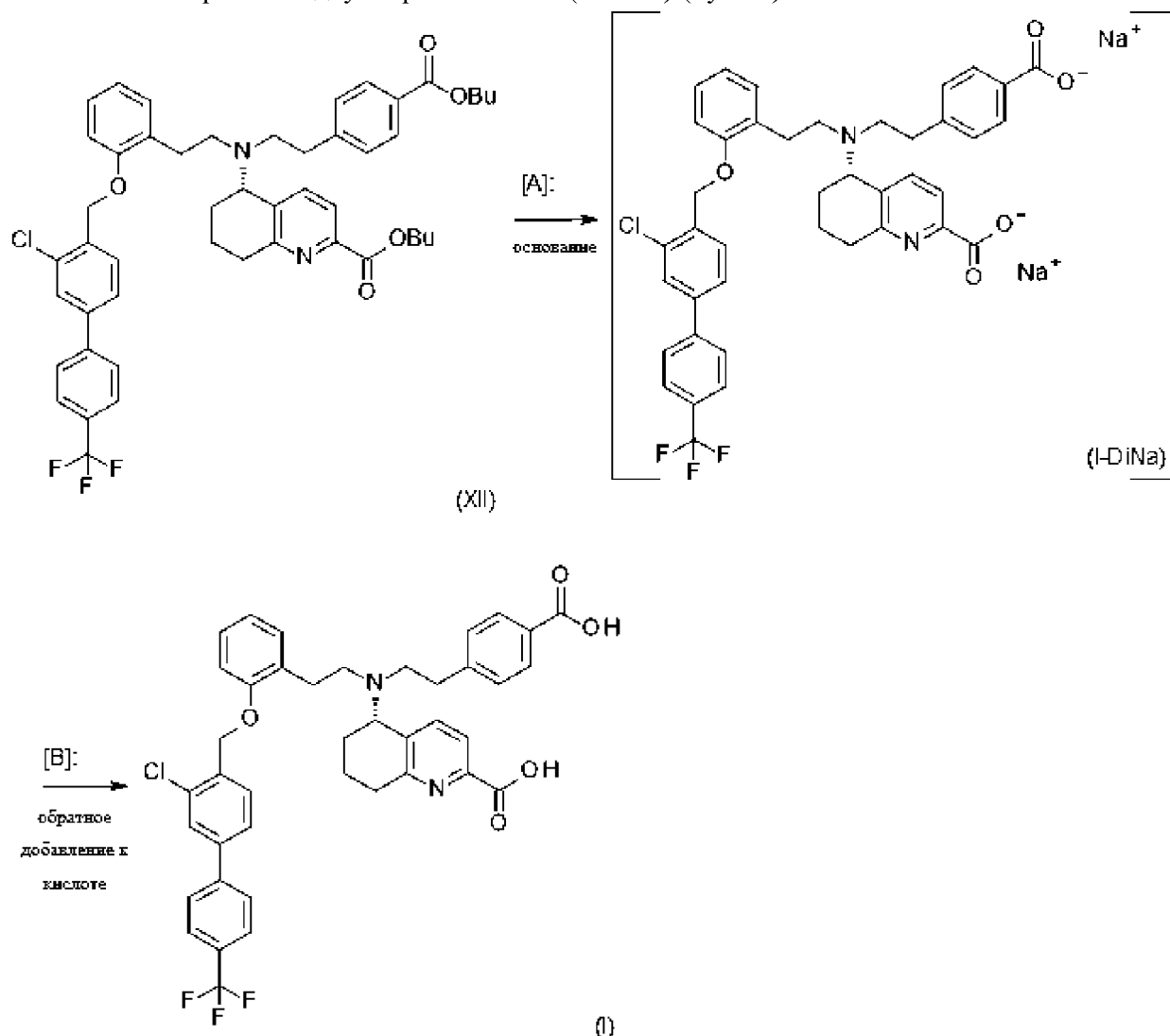
Описанный способ производства, включая все три пути способа 1, 2 и 3, в соответствии с настоящим изобретением (смотрите схему 2) можно преимущественно комбинировать с описанным способом кристаллизации (смотрите схему 3), чтобы селективно и с высокими выходом и степенью чистоты получать кристаллические формы кислоты формулы (I), предпочтительно моногидрат I формулы (I-M-I), используя кристаллизацию из смеси метанола и воды (способ [E]).

Таким образом, способ в соответствии с настоящим изобретением подходит для производства кислоты формулы (I), особенно в форме моногидрата модификации I (I-M-I) или моногидрата модификации II (I-M-II), предпочтительно моногидрата модификации I, (I-M-I) воспроизводимым образом, с высокими выходом и степенью чистоты посредством синтеза в промышленном масштабе.

Схемы 4, 5 и 6 ниже иллюстрируют способ в соответствии с настоящим изобретением: (путь 1), (путь 2) и путь 3 в виде примера.

Схема 4: способ получения соединения формулы (I) посредством обратного

кислотного титрования двуназатриевой соли (I-DiNa) (путь 1)



Этот способ включает следующие этапы: основное расщепление диэфира соединения формулы (XII) (этап [A]), например, дибутилового эфира формулы (XII), и последующее кислотное высвобождение конечной кислоты формулы (I) на этапе [B] способа, схема 4). Этот способ отличается тем, что двуназатриевую соль (I-DiNa) частями добавляют в раствор минеральной кислоты в подходящем растворителе, например ТГФ, при этом внимательно следят за тем, чтобы конечное значение pH раствора оставалось в пределах диапазона значений pH от 3,8 до 4,2.

Этап [A] способа

Чтобы получить целевую кислоту формулы (I) из диэфира (XII), диэфир (XII) сначала расщепляют.

Соединение формулы (XII) можно получить, например, с помощью реакции сочетания его предшественника (X) с 4-(бромометил)-3-хлор-4'-(трифторметил)бифенилом (XI) в инертном полярном растворителе (описано в WO2021/233783, пример 11).

Для расщепления сложного эфира (XII) → (I-DiNa) (этап [A]), соединение формулы (XII) растворяют в ТГФ или диоксане, предпочтительно ТГФ, и в избытке добавляют

подходящее основание, например гидроксид натрия, гидроксид калия или раствор гидроксида лития, предпочтительно раствор гидроксида натрия, особенно предпочтительно 4% раствор гидроксида натрия (1 н.), предпочтительно в 4-кратном молярном избытке, и перемешивают при температуре от 20°C до 70°C, предпочтительно 60°C, до полного превращения в динатриевую соль, дилитиевую соль или двукалиевую соль соединения формулы (I). Для очистки реакционной смеси добавляют подходящий сложный эфир в качестве растворителя, предпочтительно этилацетат, и, необязательно, деионизованную воду, предпочтительно при температуре от 10°C до 40°C, предпочтительно 23°C, и отделяют водную фазу, содержащую соль ди-щелочного металла (I-DiM), например (I-DiNa), (I-DiK) или (I-DiLi), предпочтительно (I-DiNa). Экстракцию предпочтительно проводят снова с помощью подходящего сложного эфира, предпочтительно этилацетата. Остаточный эфирный растворитель в водной фазе отгоняют при пониженном давлении при температуре не более 40°C, предпочтительно 36°C. Необязательно, реакционную смесь можно фильтровать, фильтровальный остаток отбрасывать. Фильтрат используют на следующем этапе.

Этап [B] способа

Высвобождение дикарбоновой кислоты формулы (I) из соли ди-щелочного металла (I-DiM), например (I-DiNa), (I-DiK) или (I-DiLi), предпочтительно динатриевой соли соединения формулы (I) (I-DiNa), неожиданно невозможно обеспечить количественно путем добавления минеральной кислоты в раствор динатриевой соли соединения формулы (I). Это приводит к неполному превращению и образованию значительных количеств моонатриевой соли соединения формулы (I), которая выпадает в осадок и не может быть превращена в соединение формулы (I) даже при дополнительном добавлении минеральных кислот.

Неожиданно было обнаружено, что получение соединения формулы (I) возможно путем добавления раствора динатриевой соли соединения формулы (I) (I-DiNa) в определенное количество кислоты до тех пор, пока не установится узко определенное значение pH. С помощью способа, описанного ниже («обратный процесс»), реакция (I-DiNa) → (I) возможна с высокой степенью эффективности.

Предоставляют смесь ТГФ и минеральной кислоты, предпочтительно хлористоводородной кислоты.

Поскольку реакция с избытком хлористоводородной кислоты приводит к образованию нежелательного гидрохлорида соединения формулы (I), а недостаток хлористоводородной кислоты приводит к остаточному количеству натриевых солей, очень важно отрегулировать количество кислоты до эквимольного. Следовательно, поскольку соединение формулы I содержит две основные карбоксилатные функциональные группы, его необходимо привести в реакцию с 2 эквивалентами кислоты, например, предпочтительно с 2 эквивалентами хлористоводородной кислоты. В соответствии со способом по настоящему изобретению основной предшественник дибутиловый эфир формулы (XII) может быть предоставлен в нескольких формах: а) в определенном

содержании (например, путем выделения из соли NSA) или b) в виде промежуточного раствора, полученного в результате телескопического процесса. Следовательно, необязательно с целью определения содержания раствора натриевой соли и расчета соответствующих необходимых количеств кислоты, небольшое количество раствора натриевой соли можно растереть с определенным количеством раствора кислоты, предпочтительно хлористоводородной кислоты.

Расход раствора двуназатриевой соли затем устанавливают по отношению к количеству используемой хлористоводородной кислоты и рассчитывают количество хлористоводородной кислоты для превращения дополнительных частичных количеств, соответственно.

pH изначально используемой смеси соляная кислота/ТГФ составляет менее 3,8. В эту смесь несколькими частями добавляют раствор соединения формулы (I-DiNa), полученный на этапе [A], при этом внимательно следят за тем, чтобы конечное значение pH раствора оставалось в пределах диапазона значений pH от 3,8 до 4,2. Затем отделяют органическую фазу реакционной смеси.

Отделение предпочтительно проводят после добавления в реакционную смесь хлорида натрия и ТГФ и последующего перемешивания.

Для выделения/очистки и/или кристаллизации целевого соединения формулы (I) органическую фазу концентрируют. Концентрирование органической фазы предпочтительно проводят при пониженном атмосферном давлении, более предпочтительно при 200 мбар, и предпочтительно при температуре от 20 до 50°C, более предпочтительно при 40°C.

Необязательно целевое соединение формулы I можно выделять в виде твердого вещества, например, путем сушки при повышенных температурах, например, при 60°C в потоке азота в вакууме, при пониженном атмосферном давлении, более предпочтительно при 200 мбар.

В настоящем изобретении также предложены комбинации частичных реакций, представленных выше, для получения соединения формулы (I) в кристаллической модификации I моногидрата I формулы (I-M-I) или модификации II моногидрата II формулы (I-M-II), предпочтительно моногидрата I формулы (I-M-I).

Вместо производного дибутилового эфира в вышеупомянутом «обратном» процессе в качестве исходного материала на этапе щелочного гидролиза с использованием раствора гидроксида натрия можно использовать и другие эфирные производные.

По сравнению со способом согласно известному уровню техники (WO 2014/012934, пример 23) преимущество нового способа состоит в том, что образование малорастворимой моноватриевой соли снижается (смотрите, например, сравнительный пример 12). Поскольку эту моноватриевую соль невозможно преобразовать в свободную кислоту путем дополнительного добавления кислоты, это приводит к образованию большого количества неиспользованной моноватриевой соли, которую необходимо отфильтровать, что снижает выход соединения формулы I. Этот неожиданный результат обеспечивают путем обратного

добавления раствора динатриевой соли к 2 эквивалентам минеральной кислоты.

Кроме того, соединения формулы I получают с высокой степенью чистоты. Таким образом, в отличие от известного уровня техники (WO 2014/012934) можно отказаться от сложной хроматографии. Кроме того, в представленном способе остаточные натриевые соли можно отделять путем фильтрации перед кристаллизацией.

Кроме того, в способе, описанном в WO 2014/012934, в качестве растворителя используют диоксан, что не соответствует руководствам ICH. В отличие от этого в предложенном способе диоксан заменен на ТГФ.

Неожиданно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I получают в определенных кристаллических формах: а) моногидрата I формулы (I-M-1) и б) моногидрата II формулы (I-M-II), в зависимости от выбора растворителя. В отличие от этого в результате синтеза согласно известному уровню техники соединения формулы I можно получать только в аморфной форме.

Неожиданно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I получают в одной определенной кристаллической форме в виде моногидрата I формулы (I-M-1) при кристаллизации из смеси растворителей, содержащей метанол, ацетон и воду или метанол и воду.

Неожиданно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I получают в одной определенной кристаллической форме в виде моногидрата II формулы (I-M-II) при кристаллизации из смеси растворителей, содержащей ацетон и воду.

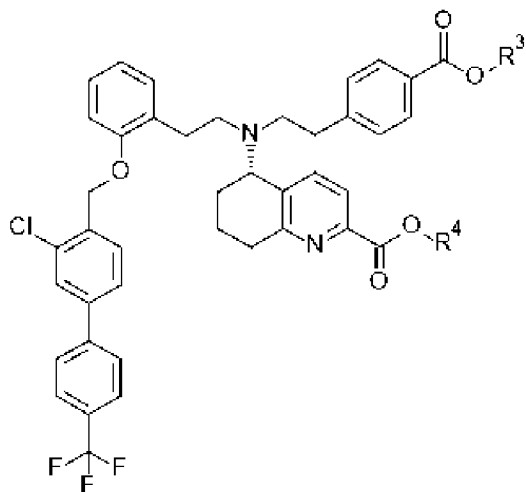
Было обнаружено, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота, полученная с помощью описанного выше способа кристаллизации, селективно кристаллизуется с высокими выходом и степенью чистоты в форме моногидрата I формулы (I-M-1).

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота образуется не в аморфной форме, а в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-1) с высоким общим выходом, включая этапы сапонификации, образования динатриевой соли и последующего превращения в свободную кислоту формулы I и, наконец, очистку и кристаллизацию, например, 71% от теоретического, в особенности в крупном масштабе. Начиная с биарилбензилбромида формулы XI был достигнут общий выход 67% от теоретического. Кроме того, соединения получают с высокой степенью чистоты, например, натриевые соли можно разделять посредством фильтрации перед кристаллизацией, гидрохлориды и другие примеси отделяют посредством процесса кристаллизации в соответствии с настоящим изобретением.

Таким образом, в отличие от известного уровня техники (WO 2014/012934) можно отказаться от сложной хроматографии и получать целевое соединение кислоты формулы I с высокими степенью чистоты и выходом в форме, например, кристаллического моногидрата I формулы (I-M-I).

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 1 (путь 1)

В настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы (I), отличающийся тем, что на первом этапе [A] соединение формулы (XII-1)



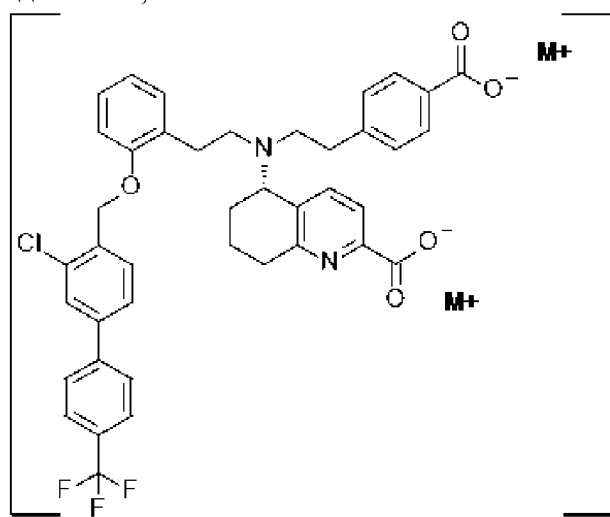
(XII-1),

где

R_3 и R_4 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил,

солюбилизированное в подходящем растворителе, приводят в реакцию с основанием, выбранным из раствора гидроксида натрия, лития или калия, с получением соли дичеслочного металла (I-DiM),

где $M = Na, Li$ или K

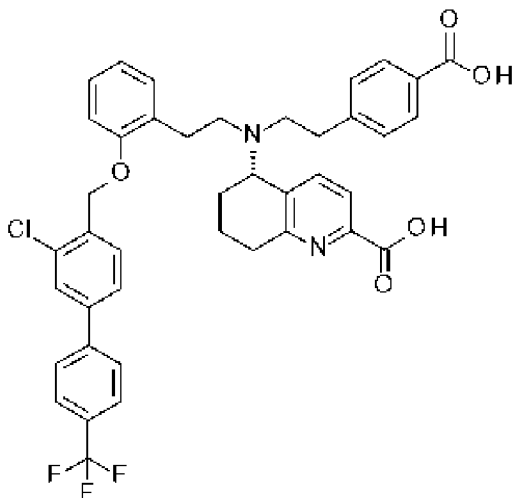


(I-DiM),

которую после экстрактивной очистки, но без дальнейшего выделения, приводят в реакцию на втором этапе [B]

путем добавления частями реакционного раствора в смесь минеральной кислоты в подходящем растворителе до достижения значения pH от 3,8 до 4,2, при этом значение pH

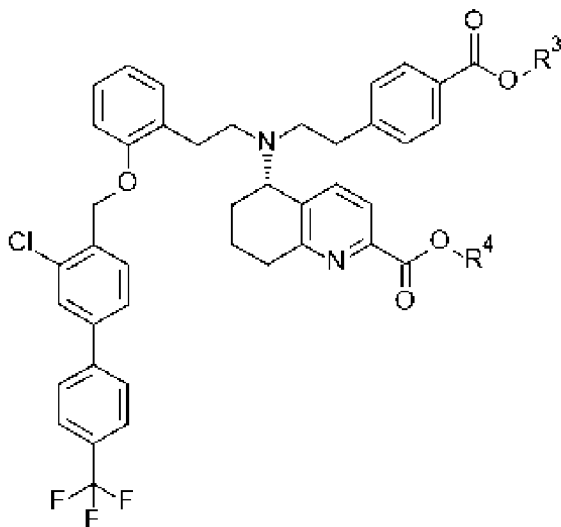
изначально используемой смеси минеральной кислоты имеет значение менее 3,8, а смесь содержит не более двух эквивалентов кислоты относительно динатриевой соли, с получением в конечном итоге соединения формулы (I)



(I).

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I),

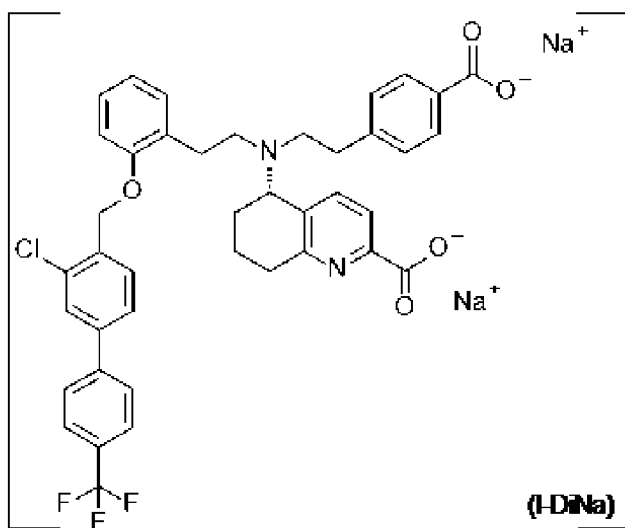
отличающийся тем, что на первом этапе [A] соединение формулы (XII-1) в соответствии с вариантом осуществления 1



(XII-1),

где

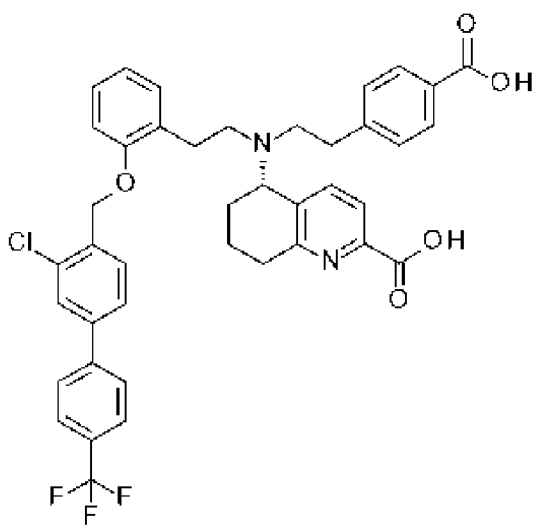
R_3 и R_4 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил, солюбилизированное в подходящем растворителе, приводят в реакцию с раствором гидроксида натрия с получением динатриевой соли (I-DiNa),



(I-DiNa),

которую после экстрактивной очистки, но без дальнейшего выделения, приводят в реакцию на втором этапе [B]

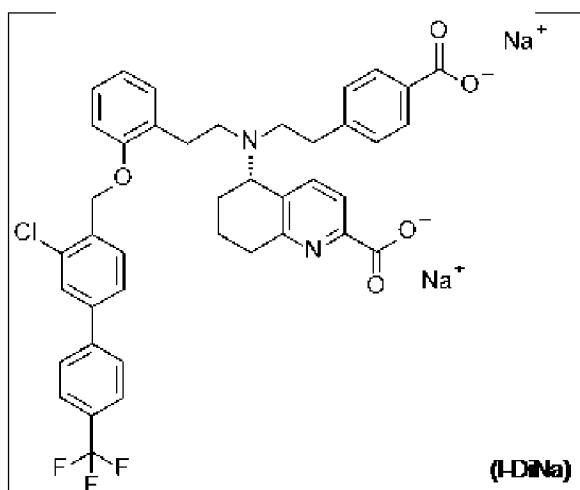
путем добавления частями реакционного раствора в смесь минеральной кислоты в подходящем растворителе до достижения значения pH от 3,8 до 4,2, при этом значение pH изначально используемой смеси минеральной кислоты имеет значение менее 3,8, а смесь содержит не более двух эквивалентов кислоты относительно динатриевой соли,



(I).

с получением в конечном итоге соединения формулы (I)

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что раствор гидроксида натрия используют в качестве основания на этапе [A] для получения динатриевой соли



в качестве промежуточного соединения.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где в формуле (XII-1) остатки R3 и R4 являются идентичными, в частности предпочтительно, когда R3=R4=бутил.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где растворитель на первом этапе [A] представляет собой тетрагидрофуран или диоксан, предпочтительно тетрагидрофуран.

Другой целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на первом этапе [A] используют раствор гидроксида натрия или гидроксида калия, предпочтительно 4% раствор гидроксида натрия (1 н.), в избытке в расчете на соединение формулы (XII-1), предпочтительно 4 эквивалента.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где первый этап [A] происходит при температуре от 40°C до 70°C, предпочтительно 60°C.

В настоящем изобретении также предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где раствор динатриевой соли очищают посредством экстракции органическим растворителем, предпочтительно этилацетатом.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где минеральная кислота со второго этапа [B] представляет собой хлористоводородную кислоту.

В настоящем изобретении также предложен способ получения соединения формулы

(I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на втором этапе [B] слой органического продукта отделяют после добавления в смесь хлорида натрия.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где концентрирование слоя органического продукта проводят при пониженном атмосферном давлении, предпочтительно при 200 мбар, и предпочтительно при температуре от 20 до 50°C, более предпочтительно при 40°C.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что соединение формулы (I) выделяют в виде твердого вещества, в альтернативном варианте слой органического продукта концентрируют до остаточного объема.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где целевое соединение формулы I можно выделять в виде твердого вещества, например, путем сушки при повышенных температурах, например при 60°C, в потоке азота в вакууме, при пониженном атмосферном давлении, более предпочтительно при 200 мбар.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что соединение формулы (I) выделяют в виде твердого вещества.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что соединение формулы (I) выделяют в виде твердого вещества посредством фильтрации или в виде концентрированного остаточного объема,

отличающийся тем, что

слой органического продукта отделяют от смеси,

слой органического продукта концентрируют, при этом твердое вещество отделяется,

твердое вещество отделяют посредством фильтрации и отделенное твердое вещество высушивают.

В альтернативном варианте слой органического продукта концентрируют до остаточного объема.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что

органический растворитель отделяют после добавления солевого раствора.

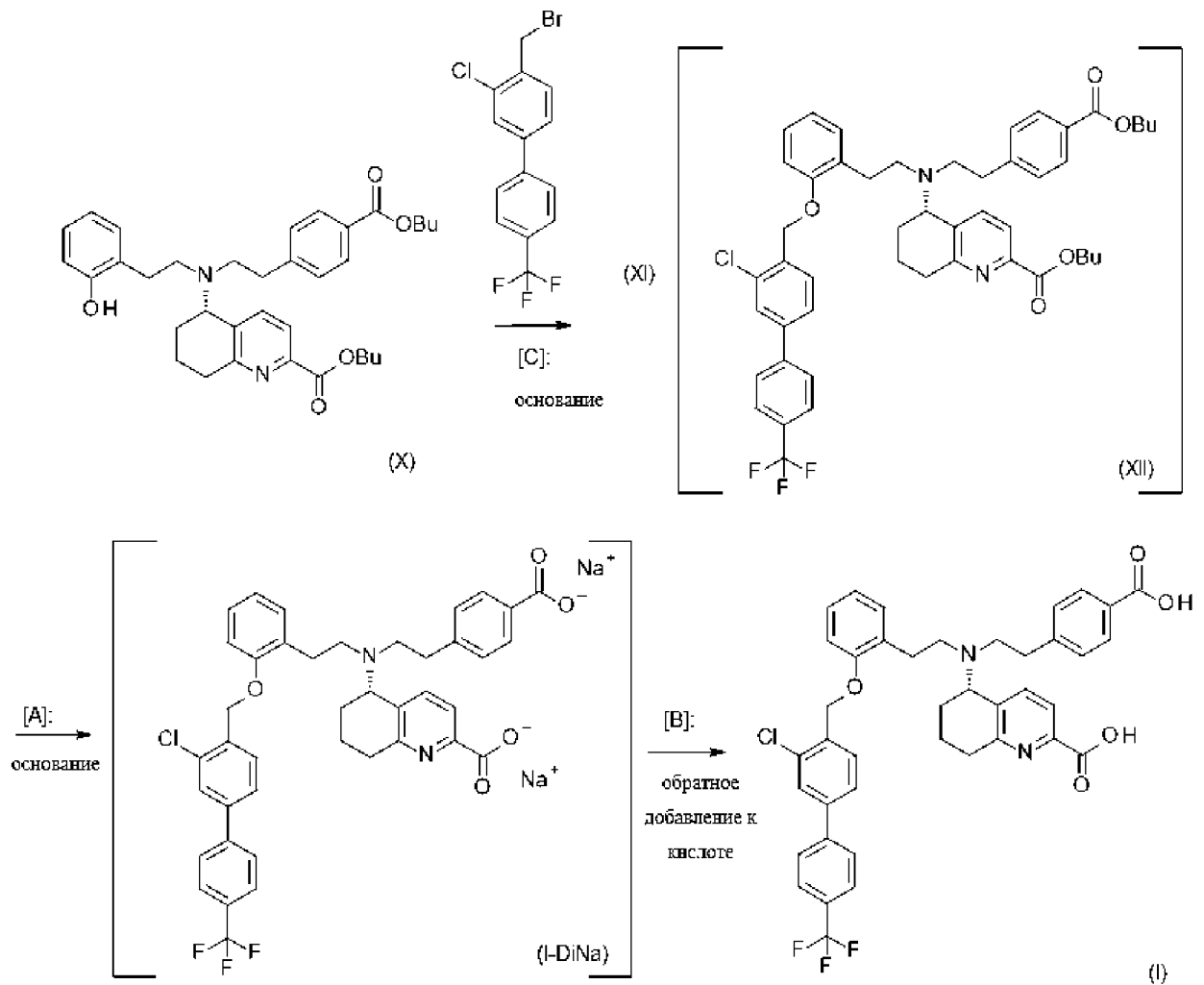
В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где концентрирование органического растворителя проводят при пониженном атмосферном давлении, предпочтительно при 200 мбар, и предпочтительно при температуре от 20 до 50°C, более предпочтительно при 40°C.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что твердые вещества отделяют посредством фильтрации.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 1 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что твердые вещества сушат при температурах от 40°C до 50°C и при пониженном атмосферном давлении от 40 мбар до 30 мбар.

В альтернативном варианте соединение формулы (I) можно получать без выделения промежуточных соединений, начиная с соединений (X) и (XI), путем сочетания, последующего расщепления сложного диэфира (показано в качестве примера как путь 2, включающий этапы способа [C], [A] и [B] (смотрите схему 5).

Схема 5: способ получения соединения формулы (I) без выделения дибутилового эфира (XII) (путь 2)



Ниже подробно описан альтернативный способ в соответствии с изобретением для получения соединения (I).

Этап [C] способа

В альтернативном варианте соединение формулы (I) можно получать из соединения формулы (X) без выделения промежуточных соединений (телескопический процесс). С этой целью происходит реакция сочетания (этап [C]), аналогично этапу способа 11 на схеме 2, как описано в WO2021/233783.

Соединение формулы (X) можно получать, например, посредством реакции кислотной этерификации его предшественника в н-бутаноле в качестве растворителя (описано в WO2021/233783, пример 10).

Для получения соединения формулы (XII) бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-гидроксифенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолино-2-карбоксилат формулы (X) солюбилизируют в инертном полярном растворителе, например, в эфире, ацетоне или ацетонитриле, предпочтительно в ацетонитриле, при температуре от 10°C до 40°C, предпочтительно при 25°C. Предпочтительно реакционную смесь отгоняют при температуре от 40°C до 60°C и пониженном давлении, предпочтительно при давлении от 80 мбар до 120 мбар, более предпочтительно при 120 мбар, и дополнительно добавляют ацетонитрил. Эту процедуру

можно повторять.

Добавляют 4-(бромометил)-3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил] формулы (XI), предпочтительно в количестве от 1 экв. до 2 экв., более предпочтительно в количестве 1,2 экв., относительно соединения (X). В раствор добавляют основание, при этом основание выбрано из группы, состоящей из карбонатов щелочных металлов, например, карбоната натрия, карбоната калия или карбоната цезия, или гидроксидов щелочных металлов, например, гидроксида натрия или гидроксида калия, или карбоната тетраалкиламмония, предпочтительно карбоната цезия. Основание добавляют в молярном избытке, предпочтительно в количестве от 2 экв. до 4 экв. и более предпочтительно 2 экв. относительно соединения (X). Реакционную смесь перемешивают до завершения реакции с получением соединения (XII). Предпочтительно в реакционную смесь при непрерывном перемешивании добавляют дополнительное количество основания, предпочтительно карбоната цезия. Полученную суспензию фильтруют. Перед тем как отбросить остаток с фильтра (осадок), его предпочтительно промывают ацетонитрилом. Жидкую реакционную смесь можно дополнительно приводить в реакцию без выделения соединения формулы (XII), например, на этапе реакции [A].

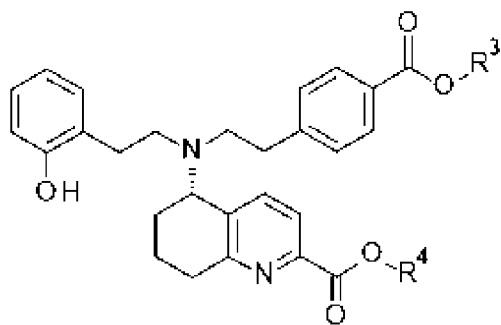
В альтернативном варианте соединение формулы (XII) можно выделять в виде масла, после его можно приводить в реакцию на дополнительном этапе реакции, например этапе реакции [A]. Для выделения масла смесь концентрируют до получения масла, предпочтительно после промывки ацетонитрилом, при температуре от 15°C до 60°C, более предпочтительно от 30°C до 50°C, особенно предпочтительно при 40°C. Концентрирование предпочтительно проводят при пониженном атмосферном давлении.

Жидкий реакционный раствор используют в виде масла на следующей стадии без выделения соединения формулы (XII), сначала заменяя растворитель на ТГФ или диоксан посредством дистилляции, при этом предпочтительно используют ТГФ.

Затем проводят этап [A] расщепления сложного эфира аналогично этапу способа [A], описанному выше, и выделение дикарбоновой кислоты формулы (I) из динатриевой соли формулы (I-DiNa), и этап [B] этапу способа [B], описанному выше.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 2 (путь 2)

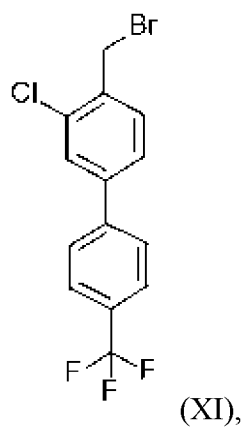
В настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы (I), отличающийся тем, что на первом этапе [C] соединение формулы (X-1)



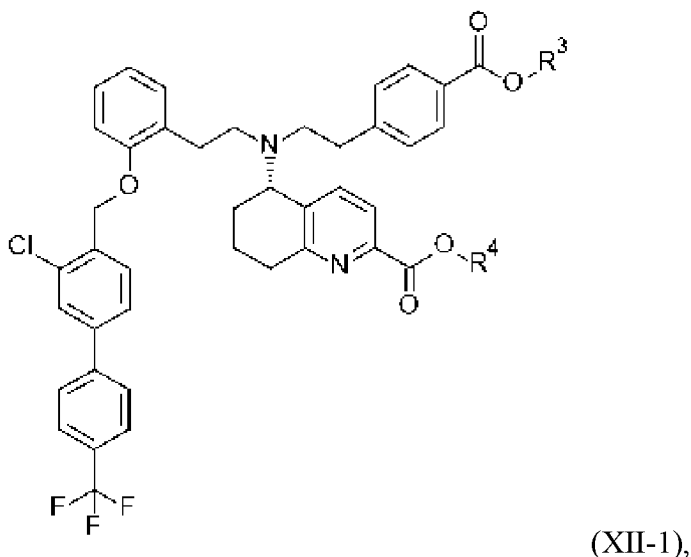
(X-1),

где

R_3 и R_4 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил, приводят в реакцию в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из карбоната щелочного металла, гидроксида щелочного металла или карбоната тетраалкиламмония, с соединением формулы (XI),



с получением соединения формулы (XII-1),

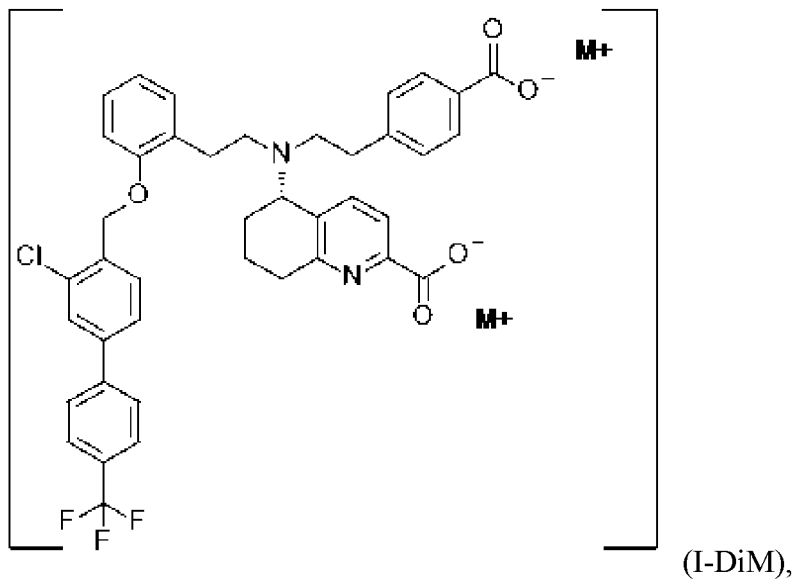


где

R_3 и R_4 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил, дополнительно отличающийся тем, что соединение формулы (XII-1) приводят в реакцию без очистки на втором этапе [A],

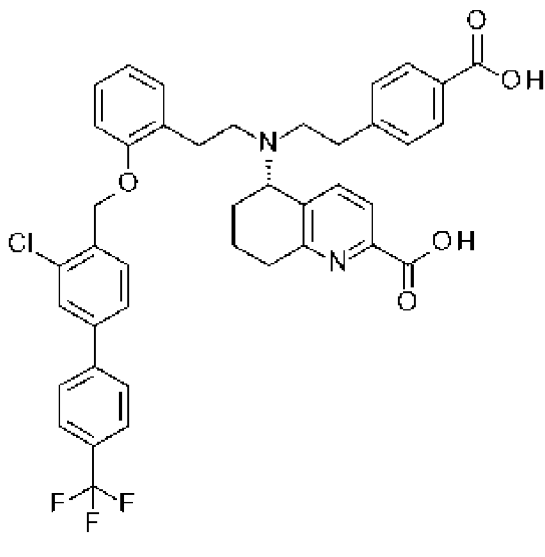
солюбилизированное в подходящем растворителе, с основанием, выбранным из раствора гидроксида натрия, лития или калия, с получением соли дищелочного металла (I-DiM),

где $M = Na, Li$ или K

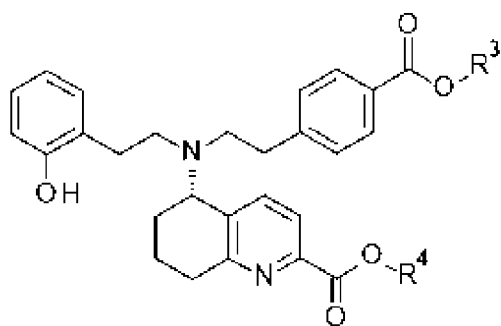


которую после экстрактивной очистки, но без дальнейшего выделения, приводят в реакцию на втором этапе [B]

путем добавления частями реакционного раствора в смесь минеральной кислоты в подходящем растворителе до достижения значения pH от 3,8 до 4,2, при этом значение pH изначально используемой смеси минеральной кислоты имеет значение менее 3,8, а смесь содержит не более двух эквивалентов кислоты относительно динатриевой соли, с получением в конечном итоге соединения формулы (I)



В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 2, отличающийся тем, что на первом этапе [C] соединение формулы (X-1)

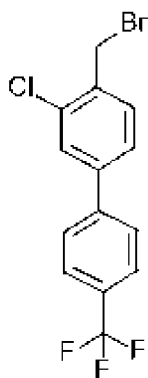


(X-1),

где

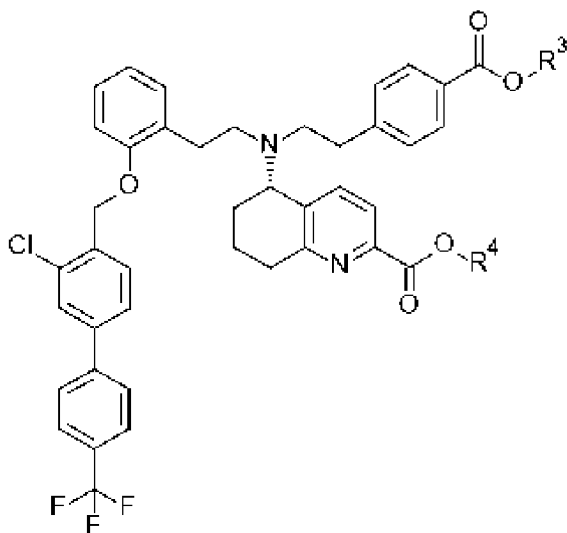
R_3 и R_4 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил,

приводят в реакцию в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из карбоната щелочного металла, гидроксида щелочного металла или карбоната тетраалкиламмония, с соединением формулы (XI),



(XI),

с получением соединения формулы (XII-1),

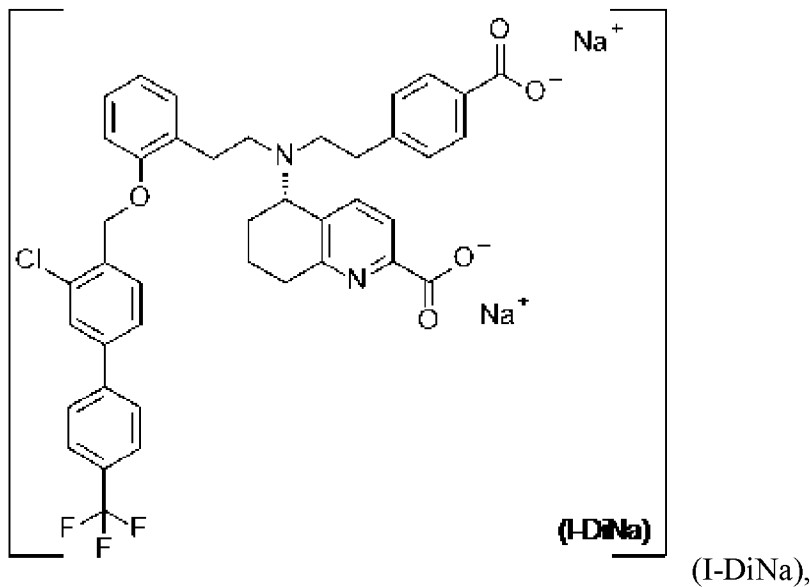


(XII-1),

где

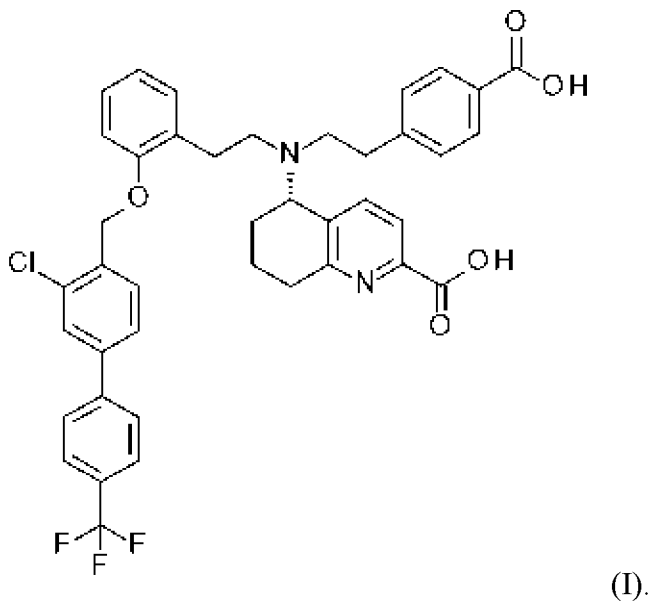
R_3 и R_4 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил,

дополнительно отличающийся тем, что соединение формулы (XII-1) приводят в реакцию без очистки на втором этапе [A], солюбилизированное в подходящем растворителе, с раствором гидроксида натрия с получением двуназатриевой соли (I-DiNa)



которую после экстрактивной очистки, но без дальнейшего выделения, приводят в реакцию на втором этапе [B]

путем добавления частями реакционного раствора в смесь минеральной кислоты в подходящем растворителе до достижения значения pH от 3,8 до 4,2, при этом значение pH изначально используемой смеси минеральной кислоты имеет значение менее 3,8, а смесь содержит не более двух эквивалентов кислоты относительно двунатриевой соли, с получением в конечном итоге соединения формулы (I)



В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где в формуле (XII-1) остатки R₃ и R₄ являются идентичными, в частности предпочтительно, когда R₃=R₄=бутил.

Другой целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что на

первом этапе [С] используют подходящий растворитель, выбранный из группы, состоящей из эфира, ацетона или ацетонитрила, предпочтительно ацетонитрила.

Другой целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что на первом этапе [С] используют подходящее основание, выбранное из группы, состоящей из карбонатов щелочных металлов, например, карбоната натрия, карбоната калия или карбоната цезия, предпочтительно карбонат цезия.

Другой целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что на первом этапе [С] основание представляет собой гидроксид щелочного металла, выбранный из группы, состоящей из гидроксида натрия или гидроксида калия.

Другой целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что на первом этапе [С] в качестве основания используют карбонат тетраалкиламмония.

Другой целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что на первом этапе [С] основание, выбранное из группы, состоящей из карбонатов щелочных металлов, гидроксидов щелочных металлов или карбоната тетраалкиламмония, используют в молярном избытке, предпочтительно в количестве от 2 экв. до 4 экв. относительно соединения формулы (X), особенно предпочтительно 2 экв. относительно соединения (X).

Другой целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что на первом этапе [С] соединение формулы (XI) предпочтительно используют в молярном соотношении от 1:1 до 2:1 относительно соединения формулы (X), особенно предпочтительно в молярном соотношении 1,2:1 относительно соединения формулы (X).

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на втором этапе [A] растворитель представляет собой тетрагидрофуран или диоксан, предпочтительно тетрагидрофуран.

Другой целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на втором этапе [A] используют раствор гидроксида натрия или гидроксида калия, предпочтительно 4% раствор гидроксида натрия (1 н.), в избытке в расчете на соединение формулы (XII-1),

предпочтительно 4 эквивалента.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на втором этапе [A] этот этап происходит при температуре от 40°C до 70°C, предпочтительно 60°C.

В настоящем изобретении также предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где раствор динатриевой соли очищают посредством экстракции органическим растворителем, предпочтительно этилацетатом.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на третьем этапе [B] минеральная кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

В настоящем изобретении также предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на третьем этапе [B] слой органического продукта отделяют после добавления в смесь хлорида натрия.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где целевое соединение формулы I можно выделять в виде твердого вещества, например, путем сушки при повышенных температурах, например при 60°C, в потоке азота в вакууме, при пониженном атмосферном давлении, более предпочтительно при 200 мбар.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что соединение формулы (I) выделяют в виде твердого вещества, в альтернативном варианте слой органического продукта концентрируют до остаточного объема.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что соединение формулы (I) выделяют в виде твердого вещества посредством фильтрации или в виде концентрированного остаточного объема,

отличающийся тем, что

слой органического продукта отделяют от смеси,

слой органического продукта концентрируют, при этом твердое вещество отделяется,

твердое вещество отделяют посредством фильтрации и отделенное твердое вещество высушивают.

В альтернативном варианте слой органического продукта концентрируют до остаточного объема.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что органический растворитель отделяют после добавления солевого раствора.

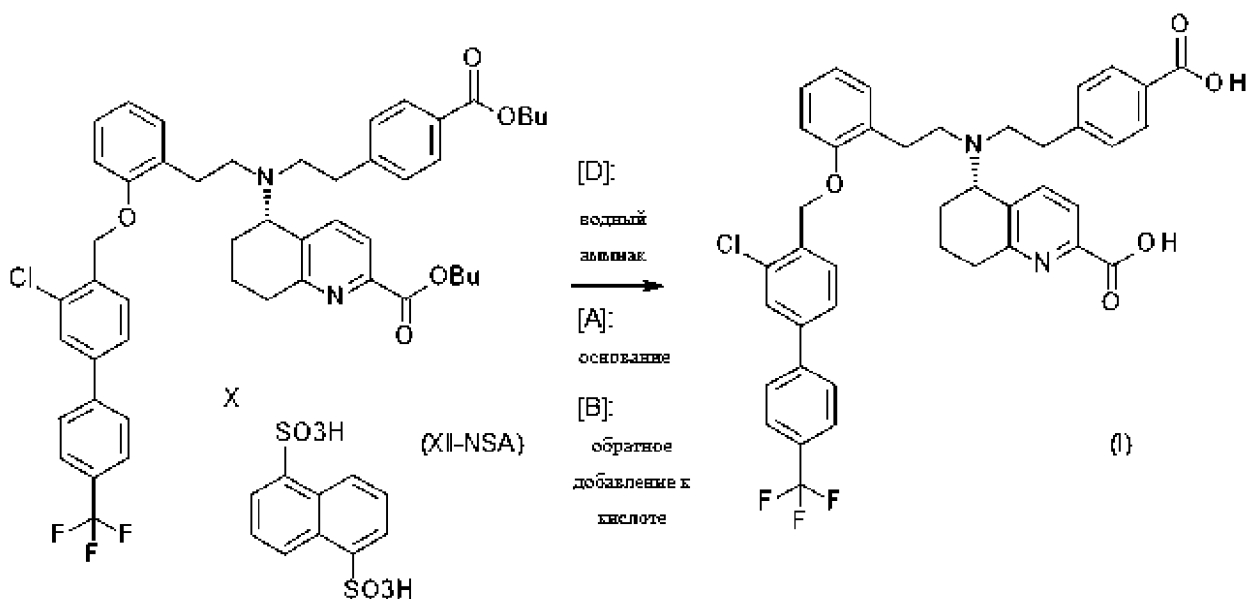
В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где концентрирование органического растворителя проводят при пониженном атмосферном давлении, предпочтительно при 200 мбар, и предпочтительно при температуре от 20 до 50°C, более предпочтительно при 40°C.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что твердые вещества отделяют посредством фильтрации.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 2 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что твердые вещества сушат при температурах от 40°C до 50°C и при пониженном атмосферном давлении от 40 мбар до 30 мбар.

Другой альтернативный путь способа для производства целевого соединения формулы (I) через соль NSA формулы (XII-NSA) приведен на схеме 6.

Схема 6: способ получения соединения формулы (I) через соль NSA формулы (XII-NSA) (путь 3)



Этот способ отличается тем, что твердая соль NSA формулы (XII-NSA) (полученная на этапе реакции [G], смотрите схему 7) превращается в свободную кислоту в три этапа

(первый: основное выделение дибутилового эфира формулы (XII) (этап [D]), второй: основное расщепление дибутилового эфира (этап [A]) и последующее обратное присоединение двуназиевой соли формулы (I-DiNa) к кислоте (этап [B]).

Этап [D] способа

Для получения соединения формулы (I) из соединения формулы (XII-NSA) на первом этапе соединение формулы (XII) выделяют из соли [этап D]. Поэтому соединение формулы (XII-NSA) обрабатывают подходящим эфиром, предпочтительно ТГФ, и перемешивают с водой и водным аммиаком при температуре от 10°C до 25°C, в результате чего достигается значение pH от 7,8 до 8,2. Добавление не смешивающегося с водой органического растворителя, например и предпочтительно диизопропилового эфира, обеспечивает разделение фаз.

Неожиданно разделение фаз возможно только при использовании водного аммиака в качестве основания. Другие основания, например, карбонат калия, гидроксид калия или гидроксид натрия, не дали результата из-за образования большого слоя мелких примесей.

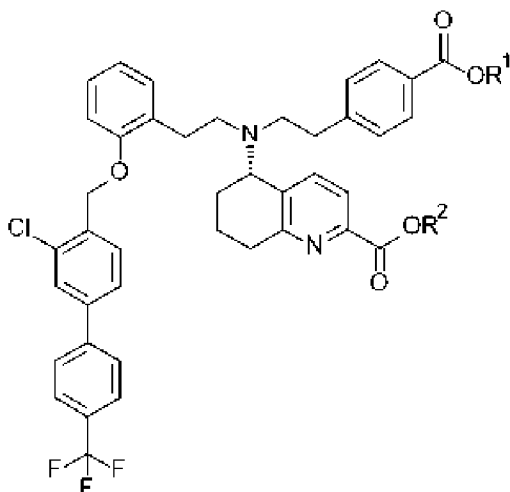
Водную фазу отбрасывают. Органическую фазу концентрируют до сухого остатка, предпочтительно после промывки смесью воды и водного аммиака (значение pH от 7,8 до 8,2) и сушки над сульфатом натрия. Полученный сухой остаток приводят в реакцию на следующем этапе. Концентрирование проводят при температуре максимум 40°C при пониженном атмосферном давлении.

Неожиданно преимуществом способа образования и выделения соли NSA является то, что маслянистый дибутиловый эфир можно превратить в твердое вещество. Это делает общую обрабатываемость еще более удобной. Неожиданно мы обнаружили, что, несмотря на другие обычные кислоты, например, толуолсульфокислоту, хлористоводородную кислоту, только с NSA образуется стабильное твердое вещество.

Этап [A] способа

Для расщепления сложного эфира (XII) \rightarrow (I-DiNa) (этап реакции [A]) диэфир формулы (XII), полученный на этапе [D], растворяют в ТГФ или диоксане, предпочтительно в ТГФ, и в избытке добавляют подходящее основание, например, раствор гидроксида натрия, гидроксида калия или гидроксида лития, предпочтительно раствор гидроксида натрия, особенно предпочтительно 4% по массе раствор гидроксида натрия, предпочтительно 4 эквивалента при температуре от 40°C до 70°C, предпочтительно при 60°C. Реакционную смесь перемешивают до полного превращения в двуназиевую соль, двулитиевую соль или двукалиевую соль соединения формулы (I).

Для описанной реакции также можно использовать диэфир формулы (XII-1) вместо соединения формулы (XII)



(XII-1),

где R_1 и R_2 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил.

Для очистки реакционной смеси добавляют подходящий сложный эфир в качестве растворителя, предпочтительно этилацетат, и, необязательно, деионизированную воду, предпочтительно при температуре от 10°C до 40°C , предпочтительно 23°C , и отделяют водную фазу, содержащую соль ди-щелочного металла (I-DiM), например (I-DiNa), (I-DiK) или (I-DiLi), предпочтительно (I-DiNa). Предпочтительно повторяют экстракцию тем же сложным эфиром. Остаточный эфирный растворитель в водной фазе отгоняют при пониженном давлении при температурах максимум 40°C , предпочтительно при 36°C . Необязательно, реакционную смесь можно фильтровать, при этом фильтровальный остаток отбрасывают. Реакционную смесь используют на следующем этапе реакции (этап способа [B]).

Этап [B] способа

Высвобождение дикарбоновой кислоты формулы (I) из соли ди-щелочного металла (I-DiM), например (I-DiNa), (I-DiK) или (I-DiLi), предпочтительно динатриевой соли соединения формулы (I) (I-DiNa), неожиданно невозможно обеспечить количественно путем добавления минеральной кислоты в раствор динатриевой соли соединения формулы (I). Это приводит к неполному превращению и образованию значительных количеств моонатриевой соли соединения формулы (I), которая выпадает в осадок и не может быть превращена в соединение формулы (I) даже при дополнительном добавлении минеральных кислот.

Неожиданно было обнаружено, что получение соединения формулы (I) возможно путем добавления раствора динатриевой соли соединения формулы (I) (I-DiNa) в избыточное количество кислоты до тех пор, пока не установится узко определенное значение pH. С помощью способа, описанного ниже («обратный процесс»), реакция (I-DiNa) \rightarrow (I) возможна с высокой степенью эффективности.

Предоставляют смесь ТГФ и минеральной кислоты, предпочтительно хлористоводородной кислоты.

Поскольку реакция с избытком хлористоводородной кислоты приводит к образованию нежелательного гидрохлорида соединения формулы (I), а недостаток

хлористоводородной кислоты приводит к остаточному количеству натриевых солей, очень важно отрегулировать количество кислоты до эквимолярного. Следовательно, поскольку соединение формулы I содержит две основные карбоксилатные функциональные группы, его необходимо привести в реакцию с 2 эквивалентами кислоты, например, предпочтительно с 2 эквивалентами хлористоводородной кислоты. Следовательно, необязательно с целью определения содержания раствора натриевой соли и расчета соответствующих необходимых количеств кислоты, небольшое количество раствора натриевой соли можно растереть с определенным количеством раствора кислоты, предпочтительно хлористоводородной кислоты.

Расход раствора двуназриевой соли затем устанавливают по отношению к количеству используемой хлористоводородной кислоты и рассчитывают количество хлористоводородной кислоты для превращения дополнительных частичных количеств, соответственно.

pH изначально используемой смеси соляная кислота/ТГФ составляет менее 3,8. Раствор соединения формулы (I-DiNa), полученный на этапе [A], добавляют в эту смесь несколькими частями до достижения pH от 3,8 до 4,2. Затем отделяют органическую фазу реакционной смеси.

Отделение предпочтительно проводят после добавления в реакционную смесь хлорида натрия и ТГФ и последующего перемешивания.

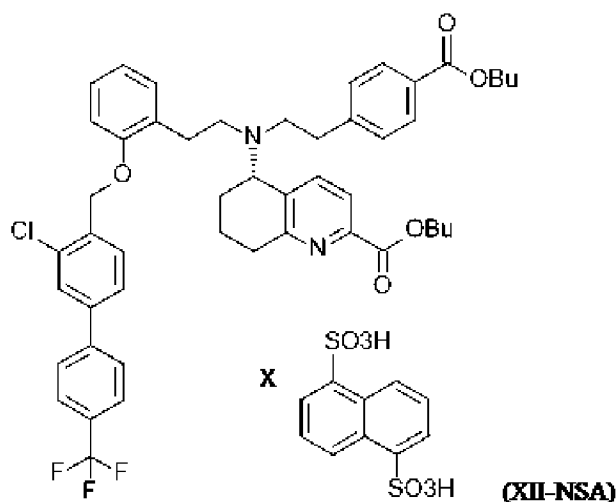
Для выделения/очистки и/или кристаллизации целевого соединения формулы (I) органическую фазу концентрируют. Концентрирование органической фазы предпочтительно проводят при пониженном атмосферном давлении, более предпочтительно при 200 мбар, и предпочтительно при температуре от 20 до 50°C, более предпочтительно при 40°C.

Необязательно целевое соединение формулы I можно выделять в виде твердого вещества, например, путем сушки при повышенных температурах, например, при 60°C в потоке азота в вакууме, при пониженном атмосферном давлении, более предпочтительно при 200 мбар.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 3 (соль NSA)

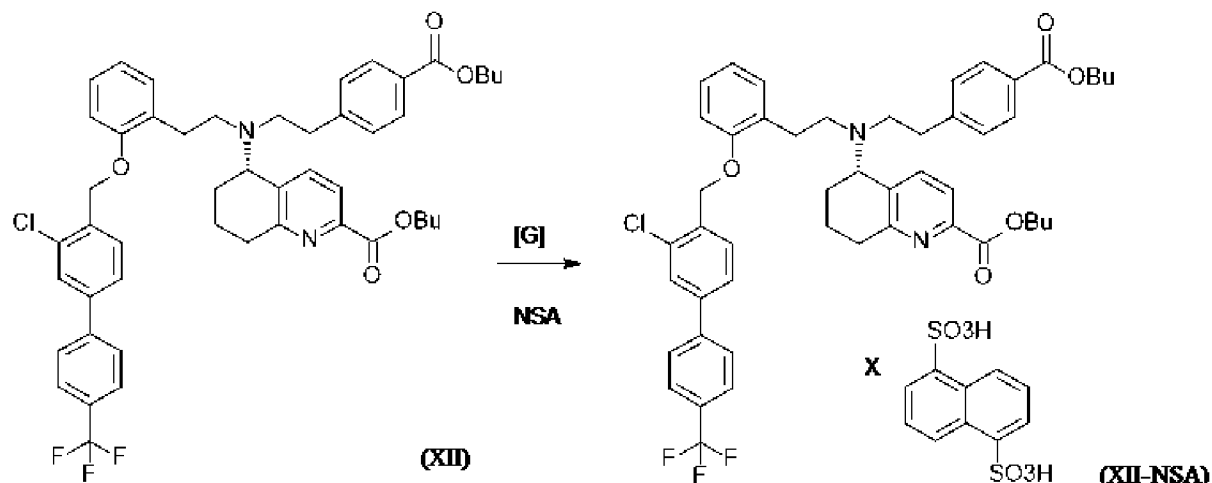
Соль NSA формулы (XII-NSA) является новой.

Еще одним вариантом осуществления изобретения является соль NSA формулы



Синтез соли NSA формулы (XII-NSA) приведен на схеме 7 ниже.

Схема 7: синтез соли NSA формулы (XII-NSA)

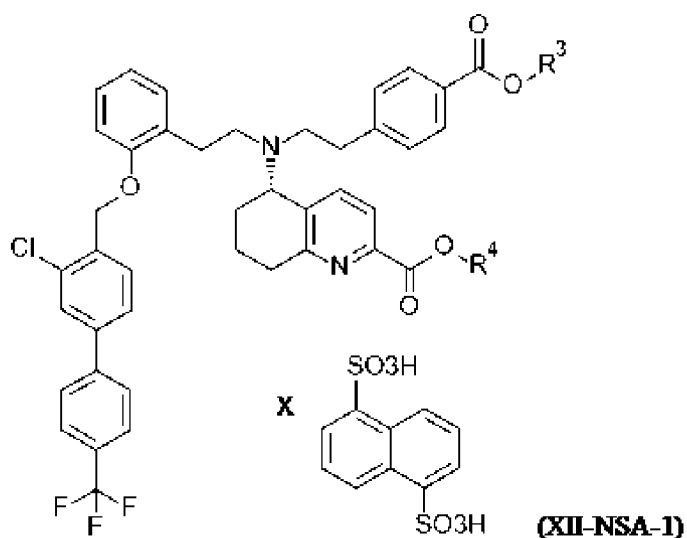


Этап [G] способа

Для получения соединения формулы (XII-NSA) на этапе реакции [G] (схема 7) соединение формулы (XII) сольбилизируют в ТГФ при температуре от 15°C до 40°C, предпочтительно при 25°C, добавляют нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту и перемешивают до завершения реакции. Реакционную смесь концентрируют при температуре от 15°C до 60°C, предпочтительно от 30°C до 50°C, более предпочтительно при 40°C, и наконец остаток сушат при тех же температурах до достижения постоянной массы. Процесс сушки предпочтительно проводят в инертном газе, предпочтительно в азоте, и/или при пониженном атмосферном давлении.

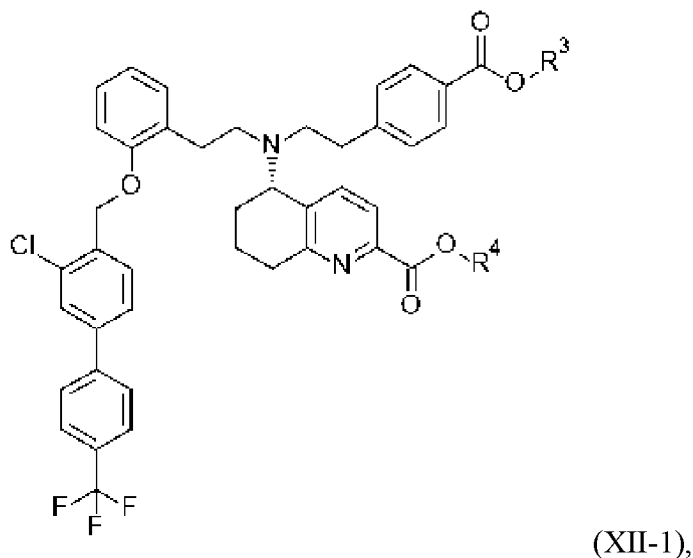
ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 4 (путь 3)

В настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы (I), отличающийся тем, что на первом этапе [D] соль NSA формулы (XII-NSA-1),



где R_1 и R_2 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил.

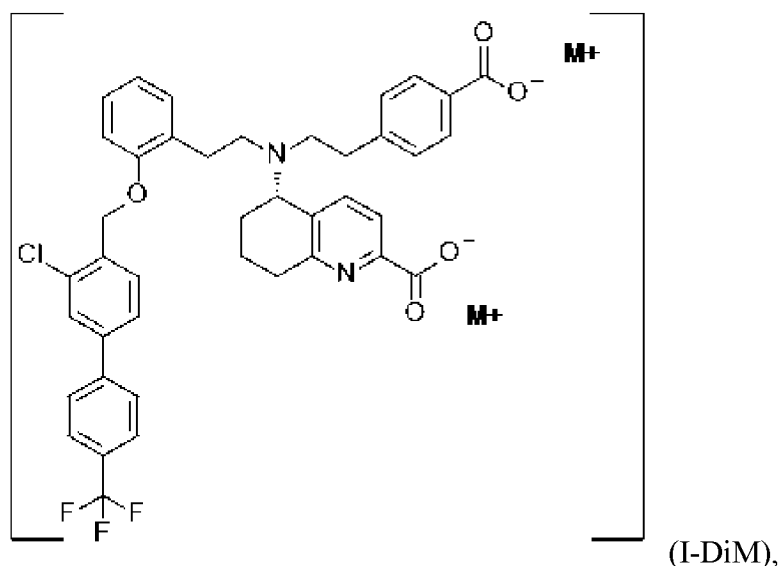
обрабатывают подходящим эфиром и перемешивают с водой и водным аммиаком при температуре от 10°C до 25°C , в результате чего достигается значение pH от 7,8 до 8,2, после этого реакционную смесь обрабатывают не смешивающимся с водой органическим растворителем, фазы разделяют и наконец концентрируют органическую фазу, дополнительно отличающийся тем, что на втором этапе [A] соединение формулы (XII-1)



где R_1 и R_2 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил.

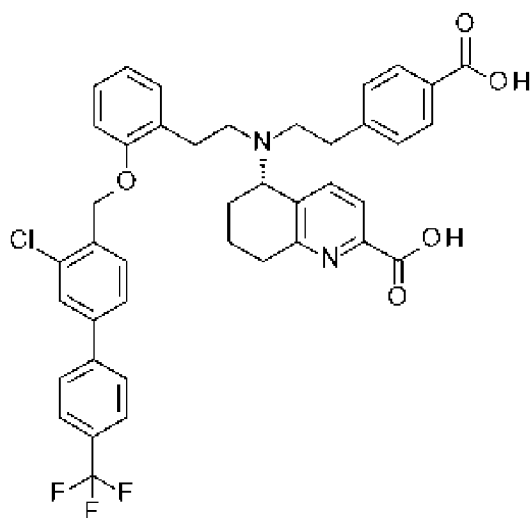
солюбилизированное в подходящем растворителе, приводят в реакцию с основанием, выбранным из раствора гидроксида натрия, лития или калия, с получением соли дищелочного металла (I-DiM),

где $M = \text{Na}, \text{Li}$ или K



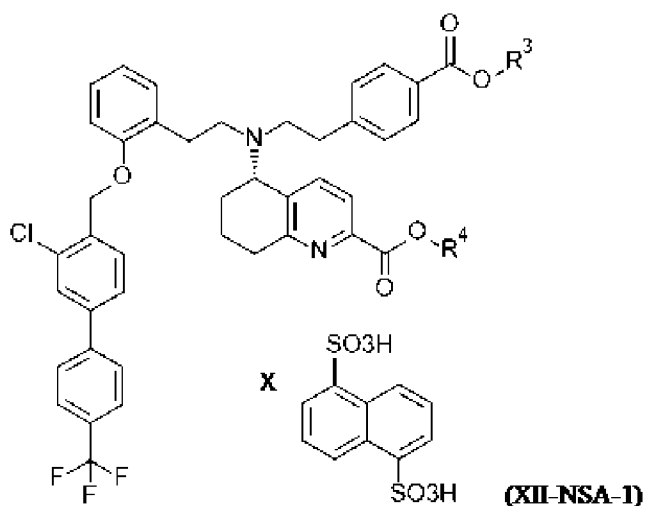
которую после экстрактивной очистки, но без дальнейшего выделения, приводят в реакцию на третьем этапе [B]

путем добавления частями реакционного раствора в смесь минеральной кислоты в подходящем растворителе до достижения значения pH от 3,8 до 4,2, при этом значение pH изначально используемой смеси минеральной кислоты имеет значение менее 3,8, а смесь содержит не более двух эквивалентов кислоты относительно динатриевой соли, с получением в конечном итоге соединения формулы (I)

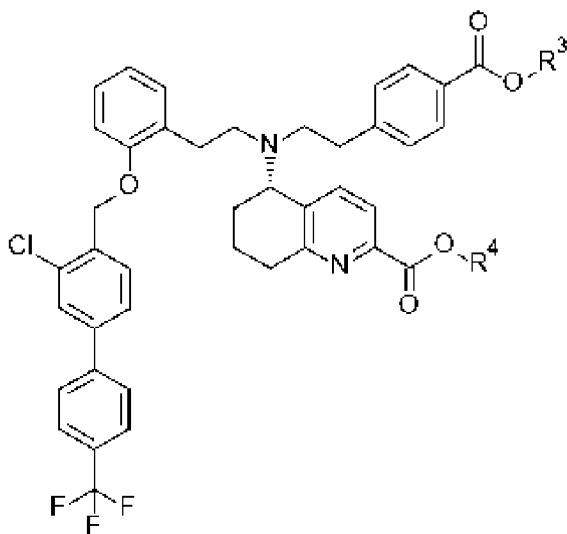


(I).

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 4, отличающийся тем, что на первом этапе [D] соль NSA формулы (XII-NSA-1),

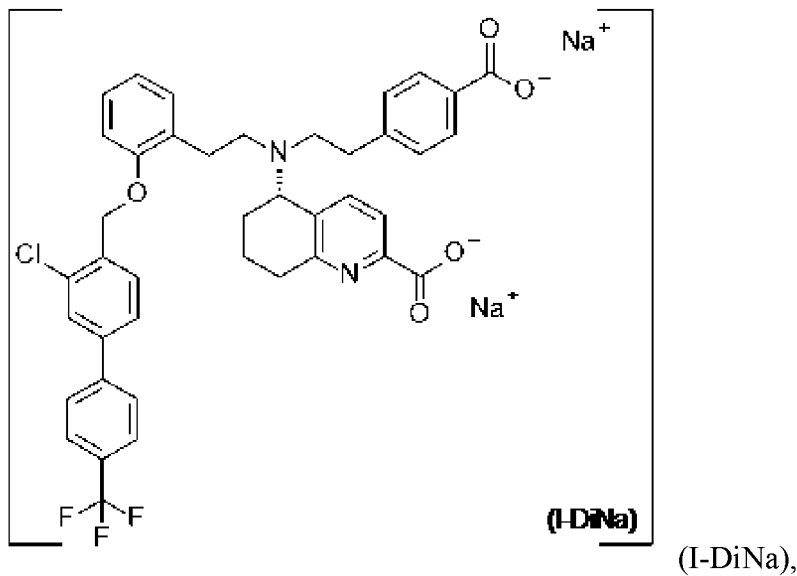


где R_1 и R_2 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил,
 обрабатывают подходящим эфиром и перемешивают с водой и водным аммиаком
 при температуре от 10°C до 25°C , в результате чего достигается значение pH от 7,8 до 8,2,
 после этого реакционную смесь обрабатывают не смешивающимся с водой органическим
 растворителем, фазы разделяют и наконец концентрируют органическую фазу,
 дополнительно отличающийся тем, что
 на втором этапе [A] соединение формулы (XII-1)



(XII-1),

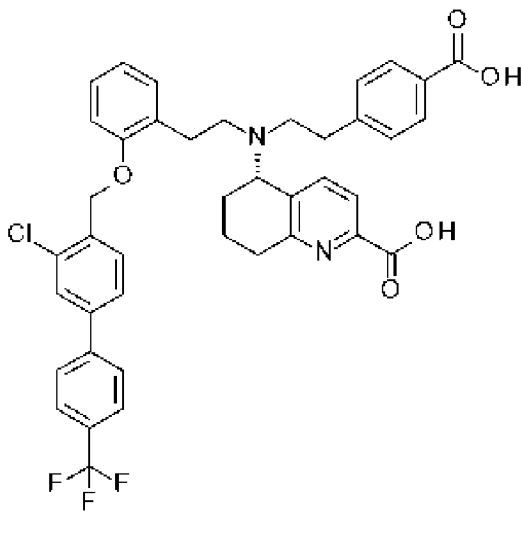
где R_1 и R_2 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил,
 солюбилизированное в подходящем растворителе, приводят в реакцию с раствором
 гидроксида натрия с получением дунатриевой соли (I-DiNa),



которую после экстрактивной очистки, но без дальнейшего выделения, приводят в реакцию на третьем этапе [B]

путем добавления частями реакционного раствора в смесь минеральной кислоты в подходящем растворителе до достижения значения pH от 3,8 до 4,2, при этом значение pH изначально используемой смеси минеральной кислоты имеет значение менее 3,8, а смесь содержит не более двух эквивалентов кислоты относительно двуназиевой соли,

с получением в конечном итоге соединения формулы (I)



В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где в формуле (XII-1) остатки R3 и R4 являются идентичными, в частности предпочтительно, когда R3=R4=бутил.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на первом этапе [D] эфир представляет собой тетрагидрофуран.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения

формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на первом этапе [D] добавляемый растворитель представляет собой диизопропиловый эфир.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на первом этапе [D] после разделения фаз водную фазу отбрасывают, а органическую фазу концентрируют до твердого вещества, предпочтительно после промывки смесью воды и аммиачной воды, водного аммиака (значение pH от 7,8 до 8,2) и сушки над сульфатом натрия.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на втором этапе [A] растворитель представляет собой тетрагидрофуран или диоксан, предпочтительно тетрагидрофуран.

Другой целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на втором этапе [A] используют раствор гидроксида натрия или гидроксида калия, предпочтительно 4% раствор гидроксида натрия (1 н.), в избытке в расчете на соединение формулы (XII-1), предпочтительно 4 эквивалента.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на втором этапе [A] этот этап происходит при температуре от 40°C до 70°C, предпочтительно 60°C.

В настоящем изобретении также предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где раствор двунатриевой соли очищают посредством экстракции органическим растворителем, предпочтительно этилацетатом.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на третьем этапе [B] минеральная кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

В настоящем изобретении также предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где на третьем этапе [B] слой органического продукта отделяют после добавления в смесь хлорида натрия.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, где концентрирование слоя

органического продукта проводят при пониженном атмосферном давлении, предпочтительно при 200 мбар, и предпочтительно при температуре от 20 до 50°C, более предпочтительно при 40°C.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что соединение формулы (I) выделяют в виде твердого вещества, в альтернативном варианте слой органического продукта концентрируют до остаточного объема.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что соединение формулы (I) выделяют в виде твердого вещества посредством фильтрации или в виде концентрированного остаточного объема,

отличающийся тем, что

слой органического продукта отделяют от смеси,

слой органического продукта концентрируют, при этом твердое вещество отделяется,

твердое вещество отделяют посредством фильтрации и

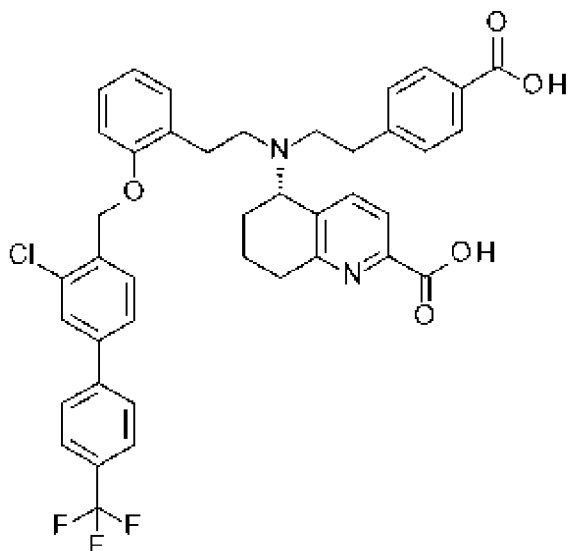
отделенное твердое вещество высушивают.

В альтернативном варианте слой органического продукта концентрируют до остаточного объема.

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ получения соединения формулы (I), описанного выше в соответствии с вариантом осуществления 4 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что твердые вещества сушат при температурах до 60°C в потоке азота и при пониженном атмосферном давлении, например, от 40 мбар до 30 мбар.

В настоящем изобретении также предложены комбинации частичных реакций, представленных выше, для получения соединения формулы (I) в кристаллической модификации I моногидрата I формулы (I-M-I) или модификации II моногидрата II формулы (I-M-II), предпочтительно моногидрата I формулы (I-M-I).

В качестве примера описана дополнительная очистка (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I)



(I),

получаемой одним из вышеописанных путей способа 1, 2 или 3 (смотрите схему 2), для получения в конечном итоге моногидрата I формулы (I-M-I).

В зависимости от масштаба и пути способа может быть предпочтительно очищать соединение формулы I перед финальной кристаллизацией. Следовательно, кристаллизация может включать этапы способа [H] и [E] в комбинации. Также возможно просто кристаллизовать соединение формулы (I) в соответствии с этапом [E]. Это описано в виде примера.

Этап [H] способа:

Очистка целевого соединения I (1. Кристаллизация):

Неочищенную органическую фазу, содержащую свободную кислоту формулы I, например, полученную одним из вышеописанных путей способа 1, 2 или 3 (смотрите схему 2), концентрировали в вакууме, растворяли в тетрагидрофуране, предпочтительно в 0,8-1,1-кратном количестве г относительно остатка тетрагидрофурана после выпаривания, а затем добавляли смесь метанола и воды в соотношении 2,2:1, предпочтительно приблизительно в 5-кратном количестве 2,2:1 смеси метанола и воды относительно бутилового эфира, предпочтительно каплями при 20°C с перемешиванием. Добавляли затравочные кристаллы (5S)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I и перемешивали в течение некоторого периода времени, предпочтительно 12 ч. Твердое вещество отделяли и промывали 1:1 смесью метанола и воды. Затем твердое вещество сушили в вакууме при 20°C.

Сушка происходит при температурах, составляющих предпочтительно от 40°C до 50°C, и давлении от 40 мбар до 30 мбар.

Этап [E] способа:

кристаллизация/образование моногидратной формы I, (I-M-I): метанол, кристаллизация из ацетона и воды

Соединение формулы I (в твердой форме, в форме остатка после выпаривания или

также в виде концентрата в ТГФ), полученное одним из вышеописанных путей способа 1, 2 или 3, например, путем 3, нагревают до повышенных температур, предпочтительно до 50°C, с 1:1 смесью ацетона и метанола, предпочтительно в 4-8-кратном количестве, более предпочтительно приблизительно в 4-кратном количестве каждого растворителя относительно количества твердого соединения формулы I, и охлаждают до 20°C. Полученный раствор фильтруют, например, через фильтровальную пластину Зейтца, нагревают до 50°C и наконец добавляют воду, предпочтительно 1,8-кратное количество воды относительно количества твердого соединения формулы I, каплями в течение некоторого периода времени, предпочтительно в течение 30 минут. После этого соединение перемешивают в 2,2:2,2:1 смеси ацетона, метанола и воды, где количество растворителя в г относительно количества твердой кислоты формулы (I) в г составляет приблизительно 10:1. Раствор инокулируют небольшим количеством затравочных кристаллов моногидрата I формулы (I-M-I), в зависимости от масштаба с небольшим количеством до нескольких г, перемешивают в течение 30 мин, охлаждают до 20°C в течение по меньшей мере 30 мин, а твердое вещество отфильтровывают с отсасыванием. Влажный продукт предпочтительно перемешивают с водой, предпочтительно 10-кратным количеством воды относительно количества твердого соединения формулы I, в течение некоторого периода времени, предпочтительно в течение 12 часов. Наконец, твердые вещества отфильтровывают с отсасыванием и дважды промывают водой, предпочтительно 2-кратным количеством воды относительно количества твердого соединения формулы I. Влажный продукт сушат до постоянной массы при 20°C в потоке азота в вакууме с получением соединения формулы I в кристаллической модификации I, моногидрата I формулы (I-M-I).

В альтернативном варианте неочищенную органическую фазу, содержащую свободную кислоту формулы I, например, полученную одним из вышеописанных путей способа 1, 2 или 3 (смотрите схему 2), например, путем 2, концентрировали в вакууме, растворяли в тетрагидрофуране, предпочтительно в 0,8-1,1-кратном количестве г относительно остатка после выпаривания тетрагидрофурана, а затем добавляли 2,3: 1 смесь метанола и воды, предпочтительно в приблизительно 7-кратном количестве 2,3: 1 смеси метанола и воды относительно бутилового эфира, предпочтительно при 20°C с перемешиванием. Добавляли затравочные кристаллы (5S)-5-{{2-(4-карбоксифенил)этил}[2-(2-{{3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил}-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I. Затем отмерили еще приблизительно 17,3-кратное количество 2,3:1 смеси метанола и воды. После этого соединение перемешивали в 24,3-кратном количестве в г относительно твердого соединения 2,3:1 смеси метанола и воды и перемешивали в течение некоторого периода времени, предпочтительно в течение ночи. Твердое вещество отделяли и промывали 1:1 смесью метанола и воды. Затем твердое вещество сушили в вакууме, предпочтительно при 40-50°C и 40-30 мбар.

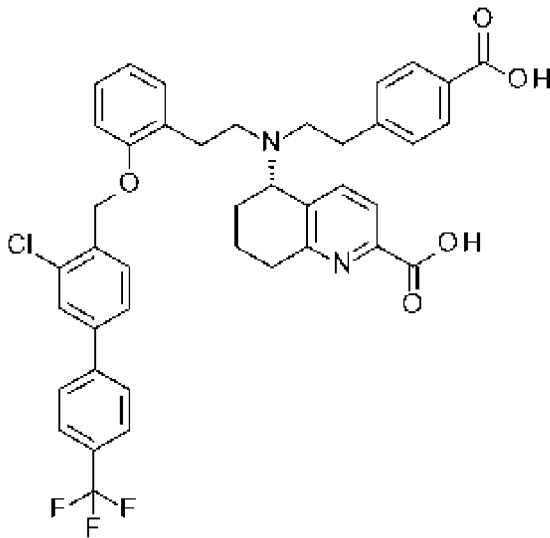
В альтернативном варианте твердое соединение формулы I растворяли в 4:1 смеси метанола и воды, при этом соотношение растворителя и твердого вещества является

следующим: 4-кратное количество в г в корреляции с количеством в г соединения формулы (I) метанола и приблизительно 1-кратное количество в г в корреляции с количеством в г соединения формулы (I) воды. Затем добавляют 4:1 смесь ацетона и воды, при этом соотношение растворителя и твердого вещества является следующим: 4-кратное количество ацетона и приблизительно 1-кратное количество воды. Затем соединение перемешивают в 4:4:2 смеси ацетона, метанола и воды, при этом количество растворителя в г относительно количества в г твердой кислоты формулы (I) составляет приблизительно 10:1. Это перемешивают в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали путем отсасывания, промывали 1-кратным количеством смеси ацетон/вода (8:2) и сушили в течение ночи при 60°C в вакууме с атмосферой азота.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 5 (способ кристаллизации [E] для моногидрата I)

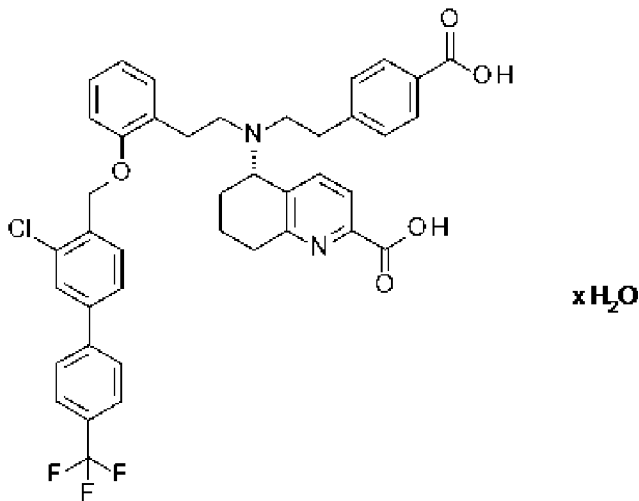
В настоящем изобретении предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I),

отличающийся тем, что соединение формулы (I)



(I)

кристаллизуют из смеси полярных растворителей, при этом полярный растворитель выбран из перечня, состоящего из метанола, ацетона, воды, причем по меньшей мере смесь метанола и воды необходима при температуре от 20°C до 100°C, и при этом соединение формулы (I-M-I)



(I-M-I),

необязательно после охлаждения.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 выше, отличающийся тем, что неочищенную органическую фазу, содержащую свободную кислоту формулы I, например, полученную одним из вышеописанных путей способа 1, 2 или 3 (смотрите схему 2), концентрировали в вакууме, растворяли в тетрагидрофуране, предпочтительно в 0,8-1,1-кратном количестве г относительно остатка после выпаривания тетрагидрофурана, а затем добавляли 2,2: 1 смесь метанола и воды, предпочтительно в приблизительно 5-кратном количестве 2,2: 1 смеси метанола и воды относительно бутилового эфира, предпочтительно каплями при 20°C с перемешиванием.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что соединение формулы (I) перемешивают в 2,2:1 или 2,3:1 смеси метанола и воды при температуре от около 20°C до около 50°C.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что соединение формулы (I) перемешивают в 2,2:1 или 2,3:1 смеси метанола и воды при температуре от около 20°C до около 50°C, а количество смеси метанола и воды составляет приблизительно от 5- до 24-, предпочтительно приблизительно 10-кратное количество в г относительно количества твердого соединения формулы I в г.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксофенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что соединение формулы (I) сначала растворяют в 1:1 смеси метанола и ацетона при температуре около 50°C, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют для осветления раствора.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксофенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что кислоту формулы (I) сначала растворяют в 1:1 смеси ацетона и метанола, при этом каждый растворитель находится в 4-8-кратном количестве в г относительно количества твердого соединения формулы I в г.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксофенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что кислоту формулы I сначала растворяют в 1:1 смеси метанола и ацетона, предпочтительно в 4-кратном количестве каждого растворителя (8-кратное количество относительно 1:1 смеси) в г относительно количества твердого соединения формулы I в г, при температуре 50°C и охлаждают до комнатной температуры, предпочтительно 20°C, раствор осветляют посредством фильтрации, нагревают до 50°C и каплями добавляют воду в течение некоторого периода времени.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксофенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что воду каплями добавляют в течение 30 минут.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксофенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что воду каплями добавляют в течение 30 минут в 1,8-кратном количестве в г относительно количества твердого соединения формулы I в г.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что после добавления воды, предпочтительно в 1,8-кратном количестве в г относительно количества твердого соединения формулы I в г, в перемешиваемую смесь добавляют затравочные кристаллы соединения формулы (I-M-I).

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что после добавления воды, предпочтительно в 1,8-кратном количестве в г относительно количества твердого соединения формулы I в г, в перемешиваемую смесь добавляют затравочные кристаллы соединения формулы (I-M-I), перемешивание продолжают в течение некоторого периода времени, предпочтительно 30 минут, смесь охлаждают до 20°C и наконец отфильтровывают твердое вещество.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что после добавления воды, предпочтительно в 1,8-кратном количестве в г относительно количества твердого соединения формулы I в г, инокуляции затравочными кристаллами соединения формулы (I-M-I), продолжения перемешивания в течение некоторого периода времени, предпочтительно 30 минут, и фильтрации влажный продукт перемешивают с водой, предпочтительно в 10-кратном количестве воды относительно количества твердого соединения формулы I, в течение некоторого периода времени, предпочтительно в течение 12 часов.

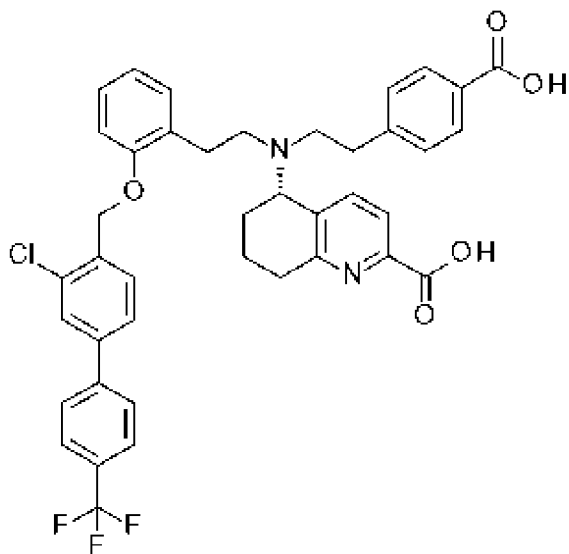
В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что в конечном итоге твердые вещества отфильтровывают с отсасыванием и дважды промывают водой, предпочтительно 2-кратным количеством воды относительно количества твердого соединения формулы I.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-

ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что после фильтрации твердое вещество влажного продукта сушат до постоянной массы при 20°C в потоке азота в вакууме, например, от 40 до 30 мбар.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) в соответствии с вариантом осуществления 5 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что после фильтрации твердое вещество влажного продукта сушат до постоянной массы при повышенных температурах, например, от 40°C и 50°C, в вакууме, например, от 40 до 30 мбар.

В качестве примера описана дополнительная очистка (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I)



(I)

получаемой одним из вышеописанных путей способа 1, 2 или 3 (смотрите схему 2), для получения в конечном итоге моногидрата II формулы (I-M-II).

Это описано в виде примера.

Этап [F] способа

кристаллизация/образование моногидратной формы II, (I-M-II): кристаллизация из ацетона и воды (смотрите схему 3 выше)

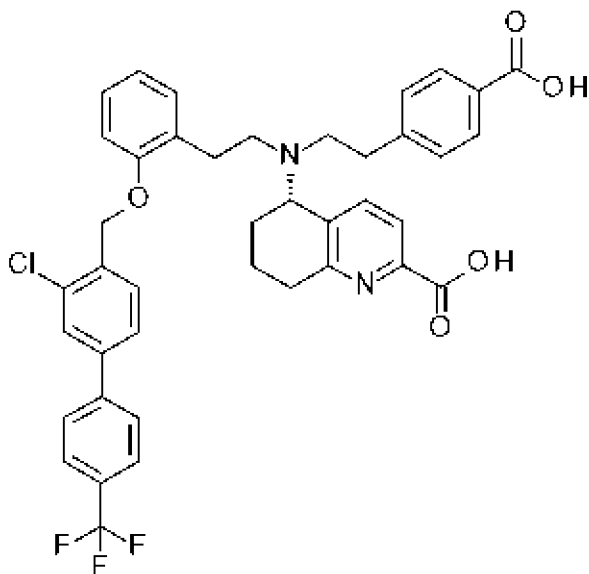
Соединение формулы I (в твердой форме, в форме остатка после выпаривания или также в виде концентрата в ТГФ), полученное одним из вышеописанных путей способа 1, 2 или 3, например, путем 3, нагревают до повышенных температур, предпочтительно до 50°C, со смесью ацетона и воды, при этом соотношение ацетона и воды варьируется от 7,8:1,

9:1 до 22,2:1, отличающееся тем, что общее количество растворителя относительно твердого соединения формулы I составляет приблизительно 2-3-кратное количество в г. Полученный раствор охлаждают до 20°C и фильтруют, например, через фильтровальную пластину Зейтца, нагревают до 50°C. Его охлаждали до 45°C, инокулировали (5S)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислотой в форме моногидрата II, охлаждали до 20°C в течение некоторого периода времени, предпочтительно приблизительно 3 часов, перемешивали и нагревали до 40°C (кристаллизация 1 и 2, нагрев до 50°C). Суспензию перемешивали, охлаждали до 20°C и перемешивали и отфильтровывали твердое вещество с отсасыванием. Влажный продукт сушили до постоянной массы при 25°C в потоке азота в вакууме с получением соединения формулы I в кристаллической модификации II моногидрата II формулы (I-M-II).

В альтернативном варианте твердое соединение формулы I растворяли в 8:1 смеси ацетона и воды, при этом соотношение растворителя и твердого вещества было следующим: 8-кратные количества в г в корреляции с количеством в г соединения формулы (I) ацетона и приблизительно 1-кратные количества в г в корреляции с количеством в г соединения формулы (I) воды. Затем соединение перемешивают в 8:1 смеси ацетона и воды, при этом количество растворителя в г относительно количества в г твердой кислоты формулы (I) составляет приблизительно 9:1. Перемешивали в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали путем отсасывания, промывали 1-кратным количеством смеси ацетон/вода (8:2) и сушили в течение ночи при 60°C в вакууме с атмосферой азота.

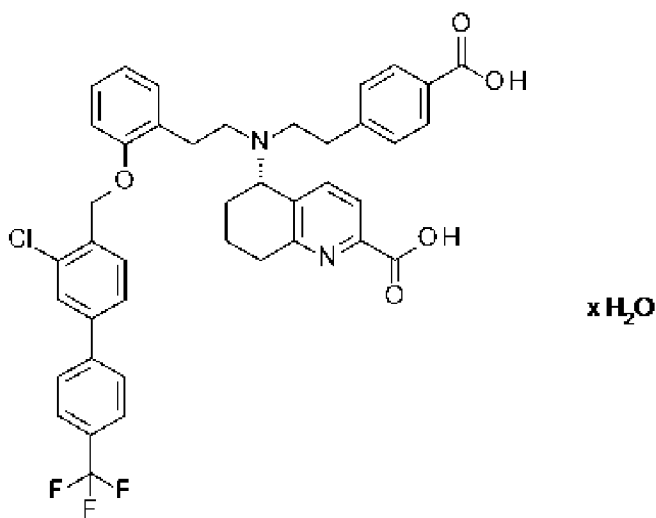
ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 6 (способ кристаллизации [F] для моногидрата II)

В настоящем изобретении предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата II (I-M-II), отличающийся тем, что соединение формулы (I)



(I)

кристаллизуют из смеси ацетона и воды при температуре от 20°C до 100°C и выделяют соединение формулы (I-M-II)



(I-M-II),

необязательно после охлаждения.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата II (I-M-II) в соответствии с вариантом осуществления 6, отличающийся тем, что соединение формулы (I) перемешивают в смеси ацетона и воды при температуре 50°C, при этом соотношение ацетона и воды составляет от 23:1 до 4:1, предпочтительно от 23:1 до 7:1.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата II (I-M-II) в соответствии с вариантом осуществления 6 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что кислоту формулы (I) перемешивают в смеси ацетона и воды, при этом соотношение ацетона и воды составляет от 23:1 до 7:1, и дополнительно ацетон находится в 4-8-кратном количестве, а вода находится в 0,2-0,8-кратном количестве в г относительно количества твердого соединения формулы I в г.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата II (I-M-II) в соответствии с вариантом осуществления 6 и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что кислоту формулы (I) перемешивают в смеси ацетона и воды, при этом соотношение ацетона и воды составляет от 23:1 до 7:1, и дополнительно ацетон находится в 4-8-кратном количестве, а вода находится в 0,2-0,8-кратном количестве в г относительно количества твердого соединения формулы I в г, смесь нагревают до 50°C и

фильтруют для осветления раствора.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата II (I-M-II) в соответствии с вариантом осуществления б и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что кислоту формулы (I) перемешивают в смеси ацетона и воды, при этом соотношение ацетона и воды составляет от 23:1 до 7:1, и дополнительно ацетон находится в 4-8-кратном количестве, а вода находится в 0,2-0,8-кратном количестве в г относительно количества твердого соединения формулы I в г, смесь нагревают до 50°C и фильтруют для осветления раствора, а затем при температуре от 45 до 50°C в перемешиваемую смесь добавляют затравочные кристаллы соединения формулы (I-M-II).

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата II (I-M-II) в соответствии с вариантом осуществления б и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что кислоту формулы (I) перемешивают в смеси ацетона и воды, при этом соотношение ацетона и воды составляет от 23:1 до 7:1, и дополнительно ацетон находится в 4-8-кратном количестве, а вода находится в 0,2-0,8-кратном количестве в г относительно количества твердого соединения формулы I в г, смесь нагревают до 50°C и фильтруют для осветления раствора, а затем при температуре от 45 до 50°C в перемешиваемую смесь добавляют затравочные кристаллы соединения формулы (I-M-II), перемешивание продолжают в течение некоторого периода времени, предпочтительно 30 минут, охлаждают смесь до 20°C и наконец отфильтровывают твердое вещество.

В настоящем изобретении также предложен способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-II) в соответствии с вариантом осуществления б и одним или более дополнительными вариантами осуществления выше, отличающийся тем, что после фильтрации твердое вещество влажного продукта сушат до постоянной массы при 25°C в потоке азота в вакууме, например, от 40 до 30 мбар.

(ПСЕВДО-)ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ

В WO 2014/012934 описана (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы (I) только в виде аморфного твердого вещества. Соответствующая рентгеновская дифрактограмма соединения формулы (I), полученного в соответствии с синтезом, описанным в примере 23 в WO 2014/012934, показана на Фиг. 33 (смотрите сравнительный пример 11), что не подходит для применения в ингаляционных лекарственных формах, вводимых с помощью ингаляторов сухого порошка.

Для разработки медицинской формы, в особенности в форме сухого порошка для ингаляции, содержащей (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы (I) в твердой форме, существует высокая потребность в воспроизводимом производстве и выделении соединения формулы (I) в одной определенной кристаллической форме.

Для кристаллизации соединения формулы I в определенную твердую форму были необходимы значительные усилия.

Первые попытки преобразовать (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту в кристаллическую форму были неудачными и привели только к получению нежелательной аморфной формы, проявляющей неконтролируемые фазовые изменения.

Чтобы преодолеть это свойство, провели отбор солевых вариантов в попытке найти новый кристаллический материал с благоприятными свойствами. Однако все испытания привели к получению аморфного или сильно неупорядоченного материала, а образования соли не наблюдалось (смотрите Фиг. 4: эксперимент по скринингу солей с L-аргинином).

Неожиданно соединение формулы I было получено в нескольких псевдополиморфных формах, при этом не было обнаружено безводной кристаллической формы.

Были идентифицированы следующие кристаллические формы соединения формулы (I), которые являются псевдополиморфными формами моногидрата I и II ((I-M-I) и (I-M-II)), полугидрата, полуторагидрата, дигидрата и 1,25-гидрата (смотрите пример 6 и Фиг. 5-32). В этом контексте модификации, полиморфные формы и полиморфы имеют одно и то же значение. Помимо этого существует аморфная форма. Вместе псевдополиморфные формы и аморфная форма представляют собой разные твердые формы соединения формулы (I).

Стабильность и однородность соединения является ключевым требованием для фармацевтики и предварительным условием для одобрения органами здравоохранения. Это повышает безопасность и качество препаратов и составов, содержащих соединение формулы (I), и, таким образом, снижает риск для пациента.

Однако из нескольких идентифицированных псевдополиморфных форм наиболее подходящую и стабильную форму нужно было идентифицировать на протяжении нескольких стадий.

Было обнаружено, что дигидрат подвергается аморфизации во время процессов сушки (смотрите Фиг. 10а). Кристаллическая решетка полугидрата демонстрирует неупорядоченность (смотрите Фиг. 5), которая способствует фазовым переходам и/или аморфизации при механической обработке, например, в процессах составления. Кристаллизацию полуторагидрата было невозможно масштабировать из-за очень долгих процедур перемешивания.

Было обнаружено, что оба моногидрата не обладают этими нежелательными свойствами разных псевдополиморфных форм. Однако в итоге оказалось, что только одна из этих моногидратных форм является стабильной во время микронизации и поэтому является наиболее подходящей формой, например, для применения в получении ингаляционного лекарственного средства, особенно в виде ингаляционного лекарственного средства на основе сухого порошка. Неожиданно во время микронизации было обнаружено, что моногидрат II в зависимости от условий микронизации демонстрировал либо частичную аморфизацию (смотрите пример 8b, Фиг. 42), либо, помимо этого, превращение в моногидрат I (смотрите пример 8a, Фиг. 43). Кроме того, было замечено, что моногидрат II демонстрировал превращение в моногидрат I также во время хранения (смотрите пример 7b, Фиг. 40 и 41). Таким образом, псевдополиморфная форма моногидрата I является подходящей и предпочтительной по сравнению с другими твердыми формами соединения формулы I для применения в фармацевтической области, в частности, для фармацевтических композиций, особенно для сухих порошковых ингаляционных лекарственных форм.

В частности, форма моногидрата I соединения формулы (I) гарантирует предотвращение нежелательного превращения в другую форму соединения формулы (I) и связанного с этим изменения свойств, как описано выше.

Поэтому целью настоящего изобретения является создание псевдополиморфа, обладающего превосходными потребительскими свойствами, такими как механическая стабильность в процессе микронизации и стабильность при хранении в отношении преобразований твердого состояния.

Неожиданно было обнаружено, что моногидрат I, полученный путем применения конкретных условий кристаллизации, обладает такими превосходными свойствами. В частности, моногидрат I демонстрирует улучшенные свойства, такие как механическая стабильность в процессах микронизации, повышенная стабильность при хранении и лучшая обрабатываемость по сравнению с аморфной формой, известной из уровня техники, или всеми другими псевдополиморфными формами, описанными в данном документе. В частности, моногидрат I обладает повышенной стабильностью и тем самым гарантирует предотвращение нежелательных преобразований в другую псевдополиморфную форму соединения формулы (I) и связанные с этим изменения свойств, как описано выше. Повышение стабильности повышает безопасность и качество составов, содержащих соединение формулы (I).

Поэтому псевдополиморфная форма моногидрата I соединения формулы (I) (I-M-I) является наиболее предпочтительной формой соединения формулы I для промышленного применения.

Используя способы в соответствии с настоящим изобретением (смотрите схемы 2 и 3 выше), было возможно селективно и с высокими выходами и степенью чистоты выделять соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I).

Полиморфные формы, особенно гидраты, предпочтительно моногидрат в формах I

и II, можно получать путем кристаллизации кислоты формулы (I) (смотрите схему 3).

В зависимости от используемого растворителя образуется либо моногидрат (I-M-I), либо моногидрат (I-M-II). Кристаллизация из смеси метанола и воды или смеси ацетона, метанола и воды позволяет селективно получать (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I в форме моногидрата I формулы (I-M-I), тогда как кристаллизация из смеси ацетона и воды позволяет селективно получать моногидрат в форме II (I-M-II).

Моногидрат I (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты можно охарактеризовать с помощью рентгеновской порошковой дифрактометрии на основании соответствующих дифракционных диаграмм, которые записывают при 25°C и с излучением Cu-K альфа 1 (1,5406 Å). Моногидрат I в соответствии с настоящим изобретением демонстрирует по меньшей мере 2, часто по меньшей мере 3, часто по меньшей мере 5, в частности по меньшей мере 7, более конкретно по меньшей мере 10 и, в частности, все отражения, приведенные ниже в виде значений:

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8 и 29,2, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0 и 15,2, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8 и 25,1, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7 и 23,7, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

В другом варианте осуществления псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 16,0 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2 и 25,1, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2, 25,1 и 23,7, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2, 25,1, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

В другом варианте осуществления псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 20,5 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2 и 25,1, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2, 25,1 и 23,7, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2, 25,1, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, каждое из которых приведено как значение

$2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 5,7, 6,9, 7,2, 7,3, 9,9, 10,4, 10,6, 11,1, 11,5, 12,0, 12,3, 12,4, 12,8, 13,7, 14,1, 14,3, 15,2, 15,6, 16,0, 16,9, 17,2, 17,5, 17,7, 18,0, 18,4, 18,8, 19,2, 19,9, 20,2, 20,5, 20,7, 21,3, 21,9, 22,2, 22,5, 23,0, 23,4, 23,7, 24,1, 25,1, 25,8, 26,0, 26,4, 28,9, 29,2, 29,4, 30,6, 31,1, 32,2, 35,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 8,5 и 30, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,6, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 14,8, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8 и 29,2, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или

по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0 и 15,2, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8 и 25,1, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7 и 23,7, или по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, и в то же время не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 16,0 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2 и 25,1, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2, 25,1 и 23,7, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0, 25,8, 15,2, 25,1, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, и в то же время не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 20,5 и 25,8, или по меньшей мере 6,9, 7,2 и 7,3, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2 и 25,1, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2, 25,1 и 23,7, или по меньшей мере 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5, 25,8, 15,2, 25,1, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, и в то же время не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

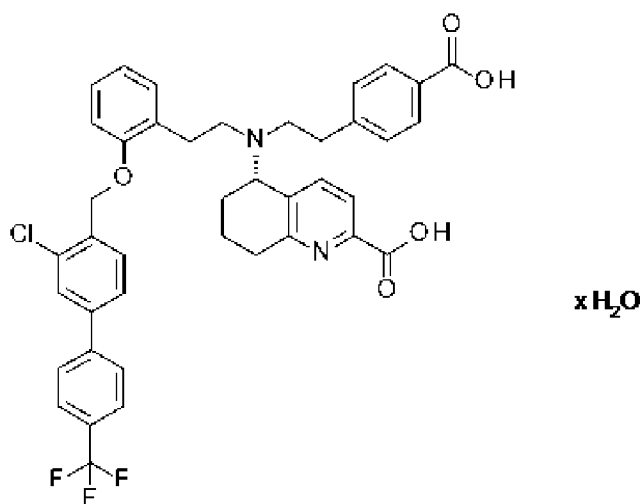
Соединение формулы (I) в полиморфной форме моногидрата I также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 6.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат I формулы (I-M-I), может характеризоваться Рамановской спектрограммой, которая демонстрирует по меньшей мере следующие полосы с максимумом на: 3073, 2950, 2937, 1685, 1616, 1527, 1293, 1278, 1259 cm^{-1} .

Псевдополиморфная форма моногидрата I соединения формулы (I) может характеризоваться ИК-спектрограммой, которая демонстрирует по меньшей мере следующие максимумы полос на: 2933, 1595, 1375, 1327, 1272, 1242, 1167, 1110 cm^{-1} .

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 7 (моногидрат I формулы (I-M-I))

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I)



(I-M-I),

отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 12,8 и 29,2.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2 и 7,3.

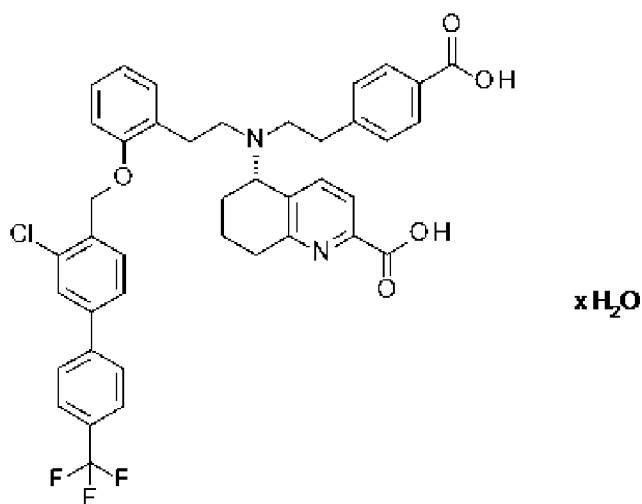
В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0 и 15,2.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7 и одному или более дополнительным вариантам осуществления выше, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7 и 23,7.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7 и одному или более дополнительным вариантам осуществления выше,

отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2 и 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5.

В альтернативном варианте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I)



(I-M-I),

отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 12,8, 16,0 и 25,8.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 12,8, 16,0, 25,8, 6,9, 7,2 и 7,3.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7, отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2 и 7,3, 12,8, 29,2, 23,0 и 15,2.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7 и одному или более дополнительным вариантам осуществления выше,

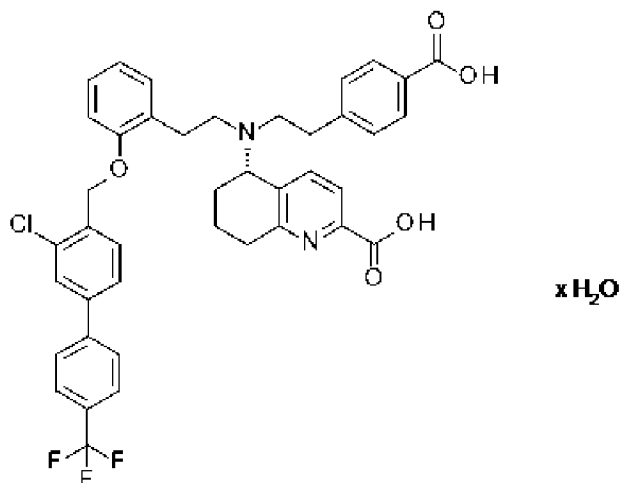
отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8 и 25,1.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) по варианту осуществления 7 и одному или более дополнительным вариантам осуществления выше,

отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2 и 7,3, 12,8, 29,2, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в

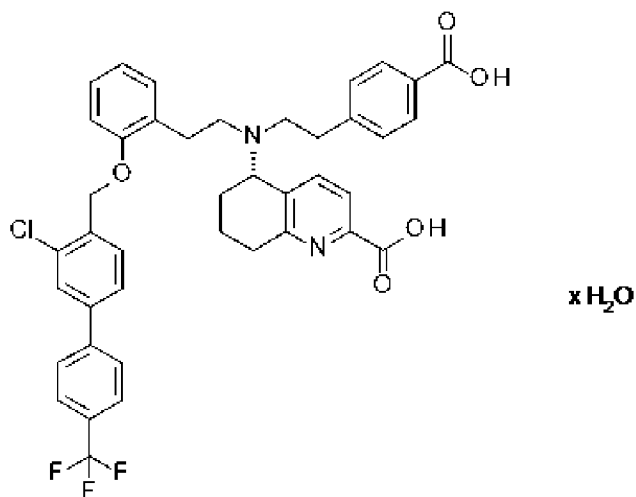
кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I)



(I-M-I),

отличающееся тем, что ИК-спектр соединения демонстрирует максимумы полос на 2933, 1595, 1375, 1327, 1272, 1242, 1167, 1110 см⁻¹.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I)



(I-M-I),

отличающееся тем, что Рамановский спектр соединения демонстрирует максимумы полос на 3073, 2950, 2937, 1685, 1616, 1527, 1293, 1278, 1259 см⁻¹.

Другие, отличные формы соединения формулы (I) можно определить с помощью рентгеновской порошковой дифракции, дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), ИК- и Рамановской спектроскопии.

Помимо моногидрата I, были идентифицированы дополнительные псевдополиморфные формы моногидрата II, полугидрата, 1,25-гидрата, полуторагидрата, а также дигидрата (смотрите пример 6, Фиг. 2-29), которые дополнительно характеризуются следующим.

Псевдополиморфные формы моногидрата II, полугидрата, 1,25-гидрата, полуторагидрата, а также дигидрата (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты можно охарактеризовать с помощью рентгеновской порошковой

дифрактометрии на основании соответствующих дифракционных диаграмм, которые записывают при 25°C и с излучением Cu-K альфа 1 (1,5406 Å). Псевдополиморфные формы моногидрата II, полугидрата, 1,25-гидрата, полуторагидрата, а также дигидрата демонстрируют по меньшей мере 3, часто по меньшей мере 5, в частности по меньшей мере 7, более конкретно по меньшей мере 10 и, в частности, все отражения, приведенные ниже в виде значений:

Псевдополиморфная форма моногидрата II соединения формулы (I) может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, также по меньшей мере 6,1, 8,5, 12,7, 23,9 и 13,9, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,7, 23,9, 13,9, 23,0 и 12,2, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,7, 23,9, 13,9, 23,0, 12,2, 10,8 и 15,3, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,7, 23,9, 13,9, 23,0, 12,2, 10,8, 15,3, 17,3, 21,7 и 22, также наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,7, 23,9, 13,9, 23,0, 12,2, 10,8, 15,3, 17,3, 21,7 и 22, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 5,7, 6,1, 7,1, 8,5, 9,9, 10,2, 10,8, 11,4, 11,6, 11,8, 12,0, 12,2, 12,7, 13,0, 13,9, 14,2, 15,2, 15,3, 15,7, 16,4, 17,3, 17,7, 17,9, 18,3, 18,5, 18,8, 19,2, 19,8, 20,2, 20,8, 21,1, 21,7, 22,0, 22,4, 22,8, 23,1, 23,4, 23,9, 24,2, 24,4, 25,1, 25,5, 25,7, 26,2, 26,4, 26,8, 27,2, 27,5, 28,9, 30,0, 30,1, 30,6, 32,2, 32,4, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 29,2, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по

меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,6, которое приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 14,8, которое приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,1 и 8,5, также по меньшей мере 6,1, 8,5, 12,8, 23,0, и 15,2, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,8, 23,0, 15,2, 25,8 и 25,1, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,8, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7 и 23,7, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,5, 12,8, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7 и 11,5, также наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 12,8, 23,0, 15,2, 25,8, 25,1, 17,7, 23,7, 9,9, 5,7, 6,1, 8,5 и 11,5, и в то же время не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

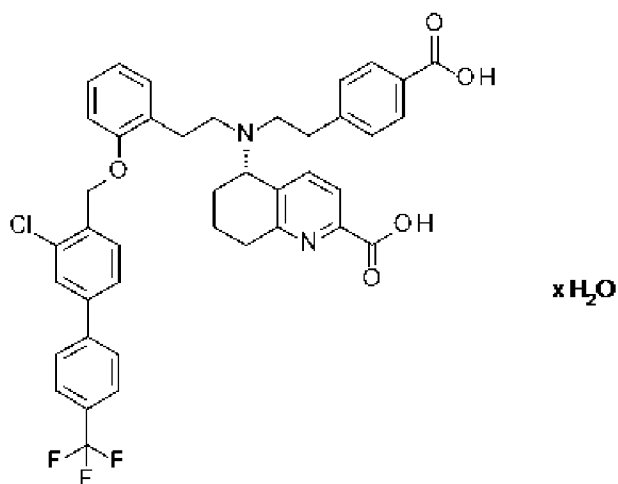
Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме моногидрата II также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 7.

Псевдополиморфная форма моногидрата II соединения формулы (I-M-II) может характеризоваться Рамановской спектрограммой, которая демонстрирует по меньшей мере следующие максимумы полос на: 3073, 2950, 2936, 1685, 1615, 1526, 1294, 1279, 1259 cm^{-1} .

Псевдополиморфная форма моногидрата I соединения формулы (I) может характеризоваться ИК-спектрограммой, которая демонстрирует по меньшей мере следующие максимумы полос на: 2934, 1595, 1375, 1327, 1272, 1242, 1167, 1110 cm^{-1} .

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 8 (моногидрат II формулы (I-M-II))

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I) в кристаллической форме моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере следующие отражения, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$: 6,1 и 8,1, предпочтительно 6,1, 8,1, 12,7, 23,9 и 13,9, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,1, 12,7, 23,9, 13,9, 23,1 и 12,2, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,1, 12,7, 23,9, 13,9, 23,1, 12,2, 10,8 и 15,3, наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 6,1, 8,1, 12,7, 23,9, 13,9, 23,1, 12,2, 10,8, 15,3, 17,3, 21,7 и 22,0.

Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме моногидрата II также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 7.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 29,2, которое приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,6, которое приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), моногидрат II формулы (I-M-II), может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 14,8, которое приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 9 (полугидрат соединения формулы (I))

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 3,1, 5,3, 6,7, 7,1, 9,3, 10,6, 12,4, 14,3, 16,1, 19,7, 20,8, 24,0, 31,1, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1, 5,3, 6,7, 7,1, 9,3 и 31,1, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме полугидрата также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 5.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 29,2, которое приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 8,5 и/или 30,0, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,6, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полугидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 14,8, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 10 (1,25 гидрат соединения формулы (I))

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 5,9, 6,1, 7,9, 10,5, 11,9, 12,2, 12,5, 13,2, 13,6, 13,7, 14,4, 15,2, 15,3, 15,4, 15,7, 15,9, 16,5, 16,9, 17,2, 17,4, 17,6, 17,8, 18,3, 18,6, 18,7, 19,0, 19,5, 19,6, 19,8, 20,5, 20,7, 21,0, 21,4, 22,0, 23,2, 23,8, 24,0, 24,4, 24,6, 25,0, 25,2, 25,6, 26,1, 26,8, 27,4, 27,6, 28,4, 28,8, 30,2, 30,7, 31,1, 31,6, 32,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9, 10,5, 12,2, 12,5, 13,6, 15,2, 16,9, 19,0, 24,0, 24,4, 24,6, 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме 1,25 гидрата также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 8.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующее отражение: 29,2, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей

мере следующие отражения: 8,5 и/или 30,0, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующее отражение: 7,6, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), 1,25 гидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующее отражение: 14,8, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 11 (полуторагидрат соединения формулы (I))

Псевдополиморфная форма полуторагидрата соединения формулы (I) может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,2, 25,1 и 14,5, предпочтительно по меньшей мере 12,2, 25,1, 14,5, 18,7 и 26,4, предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 12,2, 25,1, 14,5, 18,7, 26,4, 18,3 и 23,4, более предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: наиболее предпочтительно по меньшей мере следующие отражения: 12,2, 25,1, 14,5, 18,7, 26,4, 18,3, 23,4, 21,5, 8,6 и 5,1, и 7,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 5,1, 7,6, 8,6, 12,2, 14,5, 18,3, 18,7, 21,5, 23,4, 24,7, 25,1, 26,4, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 5,1, 6,3, 7,6, 8,6, 11,4, 12,2, 12,5, 12,9, 13,3, 14,3, 14,5, 15,2, 15,5, 15,8, 16,2, 16,4, 16, 7, 17,3, 17,5, 17,7, 18,3, 18,7, 19,4, 20,5, 20,7, 20,8, 21,4, 21,5, 21,8, 22,4, 22,9, 23,4, 24,0, 24,7, 25,1, 26,1, 26,4, 27,0, 27,4, 28,5, 32,2, 36,5, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме полуторагидрата также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 9.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может

дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 29,2, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 8,5 и/или 30,0, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), полуторагидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 14,8, которое приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ 12 (дигидрат соединения формулы (I))

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 10,1, 10,5, 11,2, 12,5, 13,6, 14,8, 15,5, 20,2, 20,5, 21,1, 22,2, 23,2, 25,1, 29,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения), которая демонстрирует следующие отражения: 6,1, 6,8, 10,1, 10,5, 11,2, 11,3, 12,3, 12,5, 13,1, 13,6, 14,6, 14,8, 15,5, 16,2, 16,4, 16,8, 17,1, 17,3, 17,9, 18,5, 18,8, 19,5, 20,2, 20,5, 21,1, 21,4, 22,2, 23,2, 24,3, 25,1, 25,4, 25,6, 26,3, 26,9, 27,4, 28,5, 28,7, 29,6, каждое из которых приведено как значение $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

Соединение формулы (I) в псевдополиморфной форме дигидрата также может однозначно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с

Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), как показано на Фиг. 10.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 3,1 и 9,3, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 6,9, 7,2 и 7,3, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 29,2, которое приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 8,5 и/или 30,0, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,9 и/или 31,6, каждое из которых приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Псевдополиморфная форма соединения формулы (I), дигидрат, может дополнительно характеризоваться рентгеновской порошковой дифрактограммой (при 25°C и с Си-К альфа 1 в качестве источника излучения), которая не демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 7,6, которое приведено как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

Способ лечения:

Кристаллические формы соединения формулы (I), предпочтительно моногидрат I (I-M-I) или моногидрат II (I-M-II), более предпочтительно моногидрат I (I-M-I) в соответствии с изобретением имеют полезные фармакологические свойства и применимы для предотвращения и лечения нарушений у людей и животных. Формы соединения формулы (I) в соответствии с изобретением могут открыть дополнительные альтернативные варианты лечения и, следовательно, обогатить область фармации.

В контексте настоящего изобретения термин «лечение» или «лечить» включает ингибирование, отсрочку, прекращение, облегчение, ослабление, ограничение, снижение, подавление, обращение или излечение заболевания, состояния, нарушения, повреждения или ухудшения здоровья, развития, течения или прогрессирования таких состояний и/или симптомов таких состояний. В данном документе термин «терапия» является синонимом

термину «лечение».

В контексте настоящего изобретения термины «предотвращение», «профилактика» или «меры предосторожности» используются как синонимы и относятся к предотвращению или снижению риска подхватить, заразиться, испытывать или иметь заболевание, состояние, нарушение, травму или ухудшение здоровья, развитие или прогрессирование таких состояний и/или симптомов таких состояний.

Лечение или предотвращение заболевания, состояния, нарушения, травмы или ухудшения здоровья может происходить частично или полностью.

Термин «терапевтическая эффективность» в контексте настоящего изобретения определяется как снижение среднего давления в легочной артерии с одновременным клинически не значимым изменением системного артериального давления у пациента при введении фармацевтического сухого порошкового состава, содержащего терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), особенно сравнительного примера 11, или соли, сольвата, полиморфной формы, сольвата или кристаллической модификации соли соединения формулы (I), или метаболита соединения формулы (I), особенно его псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II).

Термин «легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)» в контексте настоящего изобретения определяется как параметр, 1) характеризующий тяжесть легочной гипертензии как напряжение стенок магистральных легочных сосудов, анализируемое инвазивным методом измерения давления в легочной артерии, и 2) позволяющий оценить эффект нового препарата по значительному снижению этого параметра, непосредственно связанного с кровяным давлением в легочной артерии (смотрите D. Singh, R. Tal-Singer, I. Faiferman, S. Lasenby, A. Henderson, D. Wessels, A. Goosen, N. Dallow, R. Vessey & M. Goldman, Plethysmography and impulse oscillometry assessment of tiotropium and ipratropium bromide; a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy subjects, Br. Journal Clin Pharmacol, 2006, 61, 398-404).

Улучшенный результат теста 6-минутной ходьбы в контексте настоящего изобретения определяется как увеличение расстояния, которое пациенты способны пройти за 6 минут, что соответствует увеличению физических возможностей находящихся на лечении пациентов с тяжелым заболеванием.

Изменение «класса NYHA» в контексте настоящего изобретения определяется как переход в более низкий класс по классификации NYHA из более высокого класса, что соответствует улучшению функции сердца с улучшением кардиальной способности.

Физиологическую функцию легких оценивают в тестах функции легких, таких как спирометрия или бодиплетизмография, в стандартизованных условиях для получения стандартизованных и валидированных измерений таких параметров, как, например, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), которые позволяют непосредственно оценивать эффекты препаратов, такие как бронходилатация, эффект, который терапевтически используется в разных препаратах для улучшения функции легких при легочных заболеваниях с бронхоконстрикцией, таких как ХОБЛ или астма.

Термин «улучшенный гемодинамический эффект» в контексте настоящего изобретения определяется как сосудорасширяющее действие препарата для снижения давления в легочной артерии, для улучшения циркуляции крови в вентилируемых участках легких, а также для улучшения функции легких без системных побочных эффектов и, таким образом, вызывающее клинически релевантное улучшение физических способностей и общей ситуации конкретного пациента.

Термин «внутрилегочная селективность» в контексте настоящего изобретения означает свойство ингалируемого активного ингредиента проявлять свое фармакодинамическое свойство расширения сосудов только в вентилируемых участках легких, но не в невентилируемых участках. Это предотвращает усиление несоответствия между вентиляцией и перфузией (за счет увеличения перфузии в невентилируемых участках), которое могло бы происходить, если бы активный ингредиент также достигал невентилируемых участков. Внутрилегочная селективность обеспечивается, в частности, ингаляционным способом применения, который осуществляется путем активного вдыхания пациентом.

Термин «бронхорасширяющий эффект» в контексте настоящего изобретения определяется как улучшение таких параметров, как, например, расслабление трахеи морской свинки после предварительного сужения карбахолом, сопротивление легких (СЛ) и динамическое соответствие (C_{dyn}), удельное сопротивление дыхательных путей у людей (E-2.1), ОФВ1 у людей или другие параметры, указывающие на улучшение вентиляции.

Термин «хроническое лечение/применение» в контексте настоящего изобретения определяется как однократное или двукратное ежедневное ингаляционное лечение пациентов в течение по меньшей мере двух последовательных дней, предпочтительно по меньшей мере от 2 до 7 последовательных дней, предпочтительно в течение периода по меньшей мере 14 последовательных дней, в частности, с момента начала лечения в течение всего периода заболевания, необязательно также в комбинации со стандартным лечением (SoC, например, антагонисты эндотелина, такие как бозентан, ингибиторы PDE5, например, силденафил, агонисты IP, например, иломедин или трепростинил, блокаторы кальциевых каналов, сотатерцепт и стимуляторы sGC, например, риоцигуат).

Термин «один раз в день» хорошо известен специалистам в данной области техники и означает введение препарата один раз в день и включает введение одной лекарственной формы, а также введение двух или более лекарственных форм одновременно или последовательно в течение короткого периода времени.

Термин «один или два раза в день» хорошо известен специалистам в данной области техники и означает введение препарата один раз в день или два раза в день, при этом введение препарата в каждый соответствующий момент времени в течение дня включает введение одной лекарственной формы, а также введение двух или более лекарственных форм одновременно или последовательно в течение короткого периода времени.

Термин «последовательные дни» означает период из дней, идущих один за другим без промежуточных дней, и не означает последующие дни или циклические дни.

Термин «ингаляционная лекарственная форма» означает комбинацию лекарственного вещества, т. е. активного ингредиента, предпочтительно в одной кристаллической форме, например, в форме моногидрата I, или моногидрата II, или полугидрата, более предпочтительно в форме моногидрата I или моногидрата II, более предпочтительно в форме моногидрата I формулы (I-M-I), в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем для ингаляций. Комбинация лекарственного вещества и фармацевтически приемлемого носителя для ингаляций находится в форме сухого порошка. Предпочтительно сухой порошок находится в полости, более предпочтительно в капсуле. Предпочтительно фармацевтически приемлемый носитель представляет собой лактозу для ингаляций.

Термины «отражение(я)» или «пик(и)» являются синонимами и имеют одинаковое значение в связи с рентгеновскими величинами и дифрактограммами. Кристаллические формы чаще всего характеризуют с помощью рентгеновской порошковой дифракции (РПД). Диаграмма РПД отражений (пиков, как правило, выраженных в градусах 2-тета) обычно считается характерным признаком конкретной кристаллической формы.

Термин «органы дыхания» (или дыхательная система) в целях изобретения относится к дыхательным путям, включая нос, ротовую полость и глотку, гортань, трахею, бронхи и легкие, как функциональной системе органов.

Термины «местное введение» или «местный контроль» в связи с сердечно-легочными нарушениями означают в целях изобретения - в отличие от перорального введения лекарственных форм, предназначенных для всасывания через желудочно-кишечный тракт, и в отличие от внутривенного введения, которые приводят к системному распределению препарата через кровоток - введение активного ингредиента путем ингаляции в ингалируемой лекарственной форме для преимущественного охвата легких как целевого органа, что требует меньшей дозы и вызывает меньшее общее воздействие препарата. Препараты в порошковой форме или порошкосодержащие суспензии, которые можно применять в соответствии с изобретением, являются ингаляционными препаратами.

Термин «ингаляция» или «введение путем ингаляции» относится в связи с этим к введению в органы дыхания, особенно в и/или через дыхательные пути, предпочтительно в и/или через носовую полость или ротовую полость, особенно предпочтительно через ротовую полость, с целью достижения осаждения активного ингредиента в бронхах и легких как в местах действия.

Термин «интратрахеальный» или «интратрахеальное введение» относится в целях изобретения к введению соединения в трахею, но не путем ингаляции, в частности, для контроля легочных заболеваний у экспериментальных животных, таких как крысы или поросята и собаки в качестве модели введения (например, интратрахеальное введение с помощью устройства PennCentury, применимого для сухого порошка, а также лекарственных растворов и суспензий).

Соединения в соответствии с изобретением, такие как (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-

ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), являются мощными активаторами растворимой гуанилатциклазы. Они приводят к вазорелаксации, ингибированию агрегации тромбоцитов и снижению кровяного давления, а также к усилению коронарного кровотока и микроциркуляции. Кроме того, они имеют бронхорасширяющий эффект. Эти действия опосредованы прямой гемонезависимой активацией растворимой гуанилатциклазы и повышением внутриклеточных уровней cGMP.

Кроме того, соединения в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), имеют дополнительные преимущественные фармакологические свойства, в частности в отношении их пульмоселективного действия (в отличие от системного действия), их времени удержания в легких и/или их продолжительности действия после внутрилегочного введения (E-1).

Также можно было доклинически продемонстрировать хорошую терапевтическую эффективность и взаимодействие с мишенью соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II): после ингаляционного применения наблюдали снижение общего удельного сопротивления дыхательных путей (E-2.1), повышение плазменных концентраций cGMP как косвенного показателя концентрации препарата в легких (что указывает на взаимодействие с мишенью) (E-2.1, E-2.2) и селективное снижение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления (E-2.4).

Кроме того, можно было продемонстрировать подходящие фармакокинетические свойства лекарственного вещества для ингаляционных применений. Анализ плазменных концентраций после перорального, внутривенного и ингаляционного введения лекарственного вещества показал наибольшее время полужизни после ингаляционного применения (E-2.3). Для людей выделяемая доза была определена как 720 мкг после вдыхания 1000 мкг. Результаты этого исследования подтверждают осаждаемую в легких дозу и то, что время полужизни является адекватным для ингаляционного введения сухого порошка, что позволяет проводить лечение один раз в день для достаточного 24-часового охвата лекарственного вещества (как показано в примере 4) в легких.

В заключение, все результаты показывают, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), особенно моногидрат I формулы (I-M-I), подходят, в частности, для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ),

хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензией (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), и являются адекватным для ингаляционного введения сухого порошка, что позволяет проводить лечение один раз в день для достаточного 24-часового охвата препарата для примера 4 в легких.

Соединения в соответствии с изобретением, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), являются исключительно подходящими для лечения и/или предотвращения сердечно-сосудистых, сердечно-легочных и легочных нарушений, предпочтительно для сердечно-легочных нарушений.

Соответственно, соединения в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), можно применять в лекарственных средствах для лечения и/или предотвращения сердечно-сосудистых и сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), а также легочных нарушений, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или легочный фиброз.

В контексте настоящего изобретения термин «модуляторы sGC» охватывает два разных класса соединений, способных модулировать sGC, стимуляторы sGC и активаторы sGC (Sandner P, Becker-Pelster EM, Stasch JP. Discovery and development of sGC stimulators for the treatment of pulmonary hypertension and rare diseases. *Nitric Oxide* 2018;77:88-95.; Hoenicka M, Becker EM, Apeler H, Sirichoke T, Schröder H, Gerzer R, Stasch JP. Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon monoxide. *J Mol Med (Berl)* 1999;77:14-23; Evgenov OV, Kohane DS, Bloch KD, Stasch JP, Volpato GP, Bellas E, Evgenov NV, Buys ES, Gnoth MJ, Graveline AR, Liu R, Hess DR, Langer R, Zapol WM. Inhaled agonists of soluble guanylate cyclase induce selective pulmonary vasodilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1138-1145). Оба класса соединений напрямую связываются с sGC как аллостерические модуляторы. Стимуляторы sGC обладают двойным способом действия, напрямую стимулируя нативную sGC независимо от NO, а также сенсibiliзируют sGC к низким уровням NO путем стабилизации связывания NO-sGC. В противоположность этому активаторы sGC связываются с незанятым гемосвязывающим доменом, имитируя тем самым NO-связанный гем, и активируют

патологически измененную, не реагирующую на NO апо-sGC. Последние данные показали, что окислительный стресс, связанный со многими сердечно-легочными заболеваниями, смещает внутриклеточные уровни нативной sGC в сторону формы апо-sGC (Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, Hasko G, Schmidt HH, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:755-768; Münzel T, Genth-Zotz S, Hink U. Targeting heme-oxidized soluble guanylate cyclase: solution for all cardiorenal problems in heart failure? *Hypertension* 2007;49:974-976), что обеспечивает обоснование для активаторов sGC (Wood KC, Durgin BG, Schmidt HM, Hahn SA, Baust JJ, Bachman T, Vitturi DA, Ghosh S, Ofori-Acquah SF, Mora AL, Gladwin MT, Straub AC. Smooth muscle cytochrome b5 reductase 3 deficiency accelerates pulmonary hypertension development in sickle cell mice. *Blood Adv* 2019;3:4104-4116.; Rahaman MM, Nguyen AT, Miller MP, Hahn SA, Sparacino-Watkins C, Jobbagy S, Carew NT, Cantu-Medellin N, Wood KC, Baty CJ, Schopfer FJ, Kelley EE, Gladwin MT, Martin E, Straub AC. Cytochrome b5 Reductase 3 Modulates Soluble Guanylate Cyclase Redox State and cGMP Signaling. *Circ Res* 2017;121:137-148.; Durgin BG, Hahn SA, Schmidt HM, Miller MP, Hafeez N, Mathar I, Freitag D, Sandner P, Straub AC. Loss of smooth muscle CYB5R3 amplifies angiotensin II-induced hypertension by increasing sGC heme oxidation. *JCI Insight* 2019;4:e129183.; Sandner P, Zimmer DP, Milne GT, Follmann M, Hobbs A, Stasch JP. Soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Handb Exp Pharmacol* 2019;doi:10.1007/164_2018_197) при различных сердечно-сосудистых патофизиологических состояниях, таких как ЛГ.

В контексте настоящего изобретения термин «легочная гипертензия» охватывает как первичные, так и вторичные ее подформы, определенные ниже по классификации Дана-Пойнт/Ницца в соответствии с их соответствующей этиологией [смотрите D. Montana and G. Simonneau, in: A.J. Peacock et al. (Eds.), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206; M.M. Hoeper et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, 54 (1), S85-S96] обновленная классификация Ницца Gérald Simonneau, David Montani, David S. Celermajer, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams, Rogério Souza: Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension, in: *European Respiratory Journal*, 2018; DOI: 10.1183/13993003.01913-2018]. Они, в частности, включают легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) группы 1, которая, помимо прочего, включает идиопатическую и наследственную формы (ИЛАГ и НЛАГ, соответственно). Кроме того, ЛАГ также включает легочную гипертензию новорожденных и легочную артериальную гипертензию, связанную с коллагенозами (АРАН), врожденное системное поражение легочных шунтов, портальную гипертензию, ВИЧ-инфекции, прием некоторых препаратов и лекарственных средств (например, подавляющих аппетит), с нарушениями, имеющими значительный венозный/капиллярный компонент, такими как легочное веноокклюзивное нарушение и легочный капиллярный гемангиоматоз, или с другими нарушениями, такими как заболевания щитовидной железы, болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, наследственная телеангиэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные заболевания и удаление селезенки. Группа 2

включает пациентов с ЛГ, имеющих причинное заболевание левых отделов сердца, например, желудочковые, предсердные или вальвулярные нарушения. Группа 3 включает формы легочной гипертензии, связанные с легочным заболеванием, например, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), интерстициальной болезнью легких (ИБЛ), легочным фиброзом (ИЛФ) и/или гипоксемией (например, синдром апноэ во сне, альвеолярная гиповентиляция, хроническая высотная болезнь, наследственные деформации). Группа 4 включает пациентов с ЛГ, имеющих хронические тромботические и/или эмболические нарушения, например, в случае тромбоемболической обструкции проксимальных и/или дистальных легочных артерий (ХТЭЛГ) или нетромботических эмболий (например, в результате опухолевых заболеваний, паразитов, инородных тел). Менее распространенные формы легочной гипертензии, например, у пациентов, страдающих саркоидозом, гистиоцитозом Х или лимфангиоматозом, объединены в группу 5.

Соединения в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), также подходят для лечения и/или предотвращения легочных нарушений, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и легочный фиброз.

В контексте настоящего изобретения термин «астма» охватывает гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей легких. Оно характеризуется переменными и повторяющимися симптомами, от обратимой обструкции воздушного потока, часто вызываемой гиперреактивностью бронхов вплоть до бронхоспазмов. Симптомы включают эпизоды хрипов, кашля, стеснения в груди и одышки. Они могут возникать несколько раз в день или несколько раз в неделю. В зависимости от конкретного человека симптомы астмы могут усиливаться ночью или при физической нагрузке. Считается, что астму вызывает сочетание генетических и экологических факторов. Экологические факторы включают загрязнение воздуха и воздействие аллергенов. Другие потенциальные провоцирующие факторы включают лекарственные средства, такие как аспирин и бета-блокаторы. Диагноз обычно ставят на основании характера симптомов, ответа на терапию в течение определенного времени и спирометрического исследования функции легких. Астму классифицируют в зависимости от частоты симптомов, объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) и пиковой скорости выдоха. Ее также можно классифицировать как атопическую или неатопическую, при этом атопия относится к предрасположенности к развитию реакции гиперчувствительности типа 1. Известного лекарства от астмы не существует, но она хорошо поддается систематическому лечению. Симптомы можно предотвращать, избегая провоцирующих факторов, таких как аллергены и раздражители дыхательных путей, а также подавлять их с помощью ингаляционных кортикостероидов. Бета-агонисты длительного действия (БАДД) и другие препараты, например, антилейкотриеновые агенты, можно использовать в дополнение к

ингаляционным кортикостероидам, если симптомы астмы остаются неконтролируемыми. Лечение острого обострения симптомов обычно проводят с помощью ингаляционного бета-2-агониста краткосрочного действия, например сальбутамола, и кортикостероидов. В тяжелых случаях могут потребоваться системные кортикостероиды, сульфат магния и госпитализация. У подгруппы астматиков развивается тяжелая форма заболевания, этиология которой включает воспаление дыхательных путей наряду с характерными стимулами, которые остаются не до конца определенными. Для решения этой проблемы мы изучили гладкомышечные клетки дыхательных путей человека (HASMС), релаксация которых обуславливает бронходилатацию дыхательных путей, а дисфункция способствует обструкции дыхательных путей и гиперчувствительности при тяжелой астме. Поскольку релаксация HASMC может быть обусловлена сигнальным путем NO-растворимой гуанилилциклазы (sGC)-cGMP, HASMC от доноров с тяжелой астмой могут иметь характерные дефекты в sGC или в окислительно-восстановительных ферментах, которые поддерживают функцию sGC. Большинство HASMC и образцов легких доноров с тяжелой астмой (12/17) в первую очередь экспрессировали дисфункциональную sGC, которая была нечувствительной к NO, имела низкое содержание гетеродимеров и высокую ассоциацию с Hsp90. Этот фенотип sGC коррелировал с более низкими уровнями экспрессии поддерживающих окислительно-восстановительных ферментов цитохром b5 редуктазы, каталазы и тиоредоксина-1 и более высокой экспрессией гемовых оксигеназ 1 и 2, что позволяет выдвинуть гипотезу о предрасположенности тяжелых астматиков к сигнализации дефектной NO-sGC-cGMP в гладкой мускулатуре дыхательных путей из-за характерной дисфункции sGC, что в свою очередь связано с изменениями в клеточных окислительно-восстановительных ферментах, влияющих на созревание и функцию sGC. Поэтому активаторы sGC могут стать новой мишенью для этих пациентов в отношении оптимизации бронходилатации в этих патофизиологических условиях (смотрите, например, следующие ссылки: Arnab Ghosh, Cynthia J. Koziol-White, William F. Jester Jr., Serpil C. Erzurum, Kewal Asosingh, Reynold A. Panettieri Jr. see, Dennis J. Stuehr: An inherent dysfunction in soluble guanylyl cyclase is present in the airway of severe asthmatics and is associated with aberrant redox enzyme expression and compromised NO-cGMP signaling in *Redox Biology* 39 (2021) 101832; Maggie Lam, Jane E. Bourke, Ph.D., A New Pathway to Airway Relaxation: Targeting the «Other» Cyclase in Asthma *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* Volume 62 Number 1 | January 2020; Cynthia J. Koziol-White, Arnab Ghosh, Peter Sandner, Serpil E. Erzurum, Dennis J. Stuehr, and Reynold A. Panettieri, Jr.: Soluble Guanylate Cyclase Agonists Induce Bronchodilation in Human Small Airways, *Am J Respir Cell Mol Biol* Vol 62, Iss 1, pp 43-48, Jan 2020.).

Благодаря своему профилю активности, соединения в соответствии с изобретением, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), являются исключительно подходящими для лечения и/или предотвращения сердечно-

сосудистых и сердечно-легочных нарушений, таких как первичная и вторичная формы легочной гипертензии.

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II), для лечения и/или предотвращения нарушений, в частности сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II), для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения нарушений, в частности сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

В настоящем изобретении дополнительно предложено лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно из соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), для применения в лечении и/или предотвращении нарушений, в частности сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

В настоящем изобретении дополнительно предложено применение соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II), в способе лечения и/или предотвращения нарушений, в частности сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ),

хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения и/или предотвращения нарушений, в частности сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), включающий введение нуждающемуся в этом пациенту (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, особенно сравнительного примера 11, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II), один или два раза в день в течение периода, равного или составляющего более двух дней, предпочтительно по меньшей мере от 2 до 7 последовательных дней, предпочтительно в течение по меньшей мере 14 последовательных дней, в частности после начала лечения в течение всего периода заболевания, в ингаляционной лекарственной форме, например ингалятора сухого порошка в форме сухого порошкового состава, при этом указанный активатор sGC имеет устойчивую эффективность в течение 24 часов при ингаляционном введении нуждающемуся в этом пациенту.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению ингаляционной лекарственной формы активатора sGC формулы I, особенно сравнительного примера 11, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II), для производства лекарственного средства для лечения сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), вводимого один или два раза в день в течение периода, равного или составляющего более двух дней, предпочтительно по меньшей мере от 2 до 7 последовательных дней, предпочтительно в течение по меньшей мере 14 последовательных дней, в частности после начала лечения в течение всего периода заболевания, при этом указанный активатор sGC имеет устойчивую эффективность в течение 24 часов при ингаляционном введении нуждающемуся в этом пациенту.

Настоящее изобретение дополнительно относится к упакованной фармацевтической композиции, содержащей контейнер, содержащий ингалятор сухого порошка (= ИСП) и

фармацевтический состав, содержащий (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), при этом указанный контейнер дополнительно содержит инструкции по применению указанного сухого порошка, например, что после одного глубокого вдоха субъекты должны задержать дыхание приблизительно на 2 секунды, чтобы сухой порошок препарата конденсировался из воздушного потока на поверхности более глубоких участков легких, где он осаждается вблизи места предполагаемого фармакологического действия, для лечения сердечно-легочного нарушения, предпочтительно легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к упакованной фармацевтической композиции, содержащей контейнер, содержащий ингалятор сухого порошка (= ИСП) и фармацевтический состав, содержащий (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II) при этом указанная упакованная фармацевтическая композиция содержит контейнер, содержащий сухой порошок, содержащий (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту, указанный контейнер дополнительно содержит инструкции по применению указанного сухого порошка с частотой один или два раза в день, для лечения сердечно-легочного нарушения, предпочтительно легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), кроме того, легочного нарушения.

Настоящее изобретение дополнительно относится к лекарственным средствам, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или более инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами, и их применению в вышеупомянутых целях.

Соединения в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), можно применять отдельно или, при необходимости, в комбинации с другими активными

соединениями. Настоящее изобретение дополнительно относится к лекарственным средствам, содержащим по меньшей мере одно из соединений в соответствии с изобретением, особенно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), и одно или более дополнительных активных соединений, в частности, для лечения и/или профилактики вышеупомянутых заболеваний. В качестве подходящей комбинации активных соединений можно упомянуть, например и предпочтительно:

органические нитраты и NO-доноры, например, нитропруссид натрия, нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат, молсидомин или SIN-1, а также ингаляционный NO.

Блокаторы Са-каналов, применяемые в случае пациентов с ЛАГ с сохраненной вазореактивностью

соединения, которые ингибируют деградацию циклического гуанозинмонофосфата (сGMP) и/или циклического аденозинмонофосфата (сAMP), например, ингибиторы фосфодиэстераз (PDE) 1, 2, 3, 4 и/или 5, в частности, ингибиторы PDE 3, такие как энсифентрин, ингибиторы PDE 4, такие как рофлумиласт, танимиласт или ревамилласт, и ингибиторы PDE 5, такие как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, дазантафил, аванафил, мироденафил или лоденафил;

NO-независимые, но гемозависимые стимуляторы гуанилатциклазы, в частности риоцигуат и соединения, описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647, WO 2012/059549 и WO2014/068099;

аналоги простациклина и агонисты IP-рецепторов, например и предпочтительно илопрост, берапрост, трепростинил, эпопростенол или NS-304;

антагонисты рецепторов эндотелина, например и предпочтительно бозентан, дарусентан, амбрисентан или ситаксентан;

ингибиторы эластазы нейтрофилов человека (HNE), например и предпочтительно сивелестат или DX-890 (Релтран);

соединения, которые ингибируют каскад сигнальной трансдукции, в частности из группы ингибиторов тирозинкиназ, например и предпочтительно дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, цедираниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, ваталаниб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, лестауртиниб, пелитиниб, семаксаниб, маситиниб или тандутиниб;

соединения, которые действуют как лиганд-ловушка с высокой селективностью в отношении множества белков суперсемейства TGF-бета, включая активины, GDF и другие, с предполагаемой способностью блокировать сигнальный путь суперсемейства TGF-бета, и таким образом могут способствовать восстановлению баланса сигнализации рецепторов костного морфогенетического белка типа II (BMPR-II) и, потенциально, восстанавливать

сосудистый гомеостаз, такие как сотатерцепт

ингибиторы Rho-киназы, например и предпочтительно фасудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 или BA-1049;

антиобструктивные агенты, применяемые, например, для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмы, например и предпочтительно ингаляционно или системно вводимые миметики бета-рецепторов (например, сальбутамол, сальметерол) или ингаляционно вводимые антиму斯卡ринергические вещества (например, ипратропиум, тиотропиум);

противовоспалительные и/или иммуносупрессивные агенты, применяемые, например, для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы или легочного фиброза, например и предпочтительно системно или ингаляционно вводимые кортикостероиды, флутиформ, пирфенидон, ацетилцистеин, азатиоприн или ВВВ-1120, нинтеданиб или трепростинил;

активные соединения, применяемые для системного и/или ингаляционного лечения легочных нарушений, например, муковисцидоза (альфа-1-антитрипсин, азтреонам, ивакафтор, лумакафтор, аталурен, амикацин, левофлоксацин), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (тиотропий, LABA/LAMA, LAS40464, PT003, SUN-101), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и острого повреждения легких (ОПЛ) (интерферон-бета-1a, траумакины, ПЭГ-адреномедуллин, ингаляционные модуляторы sGC, например, BAY1211163), обструктивного апноэ во сне (VI-0521, блокатор каналов TASK и антагонисты ADRA2C), бронхоэктазии (маннит, ципрофлоксацин), облитерирующего бронхолита (циклоспорин, азтреонам);

антитромботические агенты, например и предпочтительно из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

Под антитромботическими агентами предпочтительно подразумевают соединения из группы ингибиторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с ингибитором агрегации тромбоцитов, например и предпочтительно аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с ингибитором тромбина, например и предпочтительно ксимелагатраном, мелагатраном, дабигатраном, бивалирудином или клексаном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с антагонистом GPIIb/IIIa, например и предпочтительно тирофибаном или абциксимабом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с ингибитором фактора Ха, например и

предпочтительно ривароксабаном, аликсабаном, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с гепарином или низкомолекулярными (НМ) производным гепарина.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с антагонистом витамина К, например и предпочтительно кумарином.

Под агентами для снижения легочного кровяного давления предпочтительно подразумевают соединения из группы антагонистов кальция, ингибиторов PDE5, стимуляторов и активаторов sGC, аналогов простаглицина и агонистов IP-рецепторов, а также антагонистов рецепторов эндотелина.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с антагонистом кальция, например и предпочтительно нифедипином, амлодипином, верапамиллом или дилтиаземом.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с изобретением вводят в комбинации с антагонистом рецепторов эндотелина, например и предпочтительно бозентаном, дарусентаном, амбрисентаном или ситаксентаном.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ СОСТАВЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ

Настоящее изобретение дополнительно относится к лекарственным средствам, которые содержат по меньшей мере одну кристаллическую форму соединения формулы (I) в соответствии с изобретением, предпочтительно моногидрат I формулы (I-M-I) или моногидрат II формулы (I-M-II), особенно предпочтительно моногидрат I формулы (I-M-I), обычно вместе с одним или более инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами, и их применению в вышеупомянутых целях.

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая в основном моногидрат I соединения формулы (I) и не содержащая значительное количество фракций другой формы соединения формулы (I) и, необязательно, дополнительные фармацевтически приемлемые эксципиенты. Более предпочтительно фармацевтическая композиция содержит более 85 процентов по массе, более предпочтительно более 90 процентов по массе, наиболее предпочтительно более 95 процентов по массе моногидрата I соединения формулы (I) относительно общего количества всех форм соединения формулы (I), присутствующих в композиции.

АКТИВНЫЙ ИНГРЕДИЕНТ

Твердые препараты в соответствии с настоящим изобретением для ингаляции сухого порошка содержат количество активного ингредиента (т. е. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-

ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I)) или (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата II формулы (I-M-II)), особенно предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I)), в матрице из подходящего для ингаляции носителя для активного соединения, которое составляет не более чем около 20%. Обычно количество активного ингредиента составляет от 0,5% до 20%, предпочтительно от 0,75% до 10%. Количество активного ингредиента обычно составляет по меньшей мере 0,75%, или по меньшей мере 3%, или по меньшей мере 5%, или по меньшей мере 10% по массе в расчете на готовый к применению препарат. Особенно предпочтительное количество активного ингредиента составляет 3%, 10% или 20%.

Твердые препараты в соответствии с настоящим изобретением для ингаляции сухого порошка содержат активный ингредиент (т. е. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту формулы I, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата I формулы (I-M-I)) или (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата II формулы (I-M-II)), особенно предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата I формулы (I-M-I)), с определенным размером частиц, подходящим для ингаляционного применения.

Распределение частиц по размерам для активного ингредиента ((5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата I формулы (I-M-I)) или (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в форме моногидрата II формулы (I-M-II)), особенно предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты в

форме моногидрата I формулы (I-M-I)), в соответствии с изобретением определено в таблице ниже.

Таблица 1: Распределение частиц по размерам активного ингредиента, например, соединения формулы (I-M-I) или (I-M-II)

Верхний предел размера частиц X ₉₀	макс. 6 мкм
Средний размер частиц X ₅₀	1-3 мкм
Нижний предел размера частиц X ₁₀	макс. 1 мкм

Для ингаляционных лекарственных продуктов важно гарантировать однородность лекарственного вещества с определенным размером частиц < 5 мкм, чтобы обеспечить доставку в глубокие отделы легких. Этого технического требования можно достичь путем микронизации частиц лекарственного вещества (смотрите экспериментальную часть В, пр. 8).

Соответствующие характеристики распределения частиц активного ингредиента по размерам для достижения этого требования были установлены, как указано в таблице 1.

Таким образом, для обеспечения подходящей доставки активного вещества в целевой участок, особенно в глубокие отделы дыхательных путей и альвеолы, авторы настоящего изобретения обнаружили, что важно обеспечить активный ингредиент, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы I, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата I формулы (I-M-I)) или в форме моногидрата II формулы (I-M-II)), предпочтительно в форме моногидрата I формулы (I-M-I)), с размером частиц X₉₀=6 мкм, и/или X₅₀ 1-3 мкм, и/или X₁₀ макс. 1 мкм.

ЛАКТОЗНЫЙ НОСИТЕЛЬ

Твердые препараты в соответствии с изобретением для ингаляции сухого порошка в общем случае содержат количество подходящего носителя для активного соединения, которое составляет не более чем около 99,25%. Обычно количество носителя для ингаляции составляет от 99,25% до 80%, предпочтительно от 99,25% до 90%. Количество носителя обычно составляет по меньшей мере 99,25%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 90% по массе в расчете на сухую порошковую смесь.

Различные материалы носителей для ингаляций в принципе являются доступными.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что превосходная аэрозольная эффективность составов для ингаляций в соответствии с настоящим изобретением достигается при выборе лактозы в качестве материала-носителя.

Лактоза для ингаляций доступна в разных диапазонах размеров частиц и с разными характеристиками.

Можно ожидать, что крупнодисперсный лактозный носитель с распределением частиц по размерам, характеризуемым большими размерами частиц по сравнению с

активным ингредиентом, может привести к плохой аэрозольной эффективности из-за относительно сильного связывания мелких частиц препарата с активными сайтами крупнодисперсных частиц носителя (Paolo Colombo, Daniela Traini and Francesca Buttini «Inhalation Drug Delivery - Techniques and Products» (опубликовано Wiley-Blackwell 2013). Улучшенная аэрозольная эффективность характеризуется увеличением дозы и фракции мелких частиц, а также доставляемой дозы по отношению к номинальной дозе. Это ожидается благодаря равновесию между адгезией препарата к носителю и последующей сегрегацией после аэролизации порошка, что также часто называют дисперсией порошка или препарата. Можно также ожидать, что аэрозольная эффективность улучшится при добавлении мелких частиц носителя или при использовании лактозных материалов, которые содержат свойственные им доли мелких частиц лактозы, хотя степень предсказать невозможно (de Boer et al 2012, Grasmeijer et al 2015). Как показатель улучшения диспергирования и высвобождения препарата из носителя установленным предпочтительным методом являются измерения с помощью каскадных импакторов, а также доза мелких частиц (в альтернативном варианте - масса мелких частиц) и фракция мелких частиц (процентная фракция массы препарата с определенным верхним пределом размера частиц, например 5 мкм или 4,5 мкм, по отношению к доставляемой дозе или номинальной дозе одной единицы дозирования). Эти методы также установлены в качестве обязательных методов контроля качества для ингаляционных продуктов в действующих фармакопеех (например, в Европейской фармакопее (Pharm Eur.) или Фармакопее США (USP)).

Однако потенциальный эффект от добавления мелкодисперсной лактозы и его степень невозможно предсказать, поскольку в сухой порошковой адгезионной смеси могут присутствовать другие основные эффекты, которые накладываются на эффект мелкодисперсной лактозы. Очень важно, что свойства самого микронизированного препарата могут влиять на адгезионные и когезионные свойства (например, баланс когезия:адгезия (БКА) или поверхностная энергия) бинарной или тернарной смеси частиц конкретной молекулы препарата, что еще больше затрудняет прогнозирование.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что превосходная аэрозольная эффективность составов для ингаляций в соответствии с настоящим изобретением достигается при выборе мелкодисперсной лактозы и крупнодисперсной лактозы в качестве материала-носителя с конкретными размерами частиц.

Крупнодисперсная лактоза в соответствии с настоящим изобретением представляет собой просеянный или измельченный кристаллический моногидрат α -лактозы с низким содержанием мелких частиц (например, коммерчески доступный как Lactohale® 100 или Lactohale® 206).

Крупнодисперсную лактозу в соответствии с изобретением с аналогичным распределением частиц по размерам также можно выбрать из других марок, например, Meggle Inhalac® 120 или DFE Respitose® SV010.

Для выбора основного крупнодисперсного носителя была выбрана лактоза такого

качества, чтобы размер частиц X90 был больше по меньшей мере в 10 раз по сравнению с X90 активного ингредиента, а содержание собственных мелких частиц было низким, чтобы обеспечить соответствующее качество основной части носителя.

Тонкодисперсная лактоза была выбрана для улучшения аэрозольной эффективности. Авторы настоящего изобретения предположили, что размер частиц, аналогичный размеру активного ингредиента, может быть подходящим для контроля временного связывания частиц активного ингредиента с крупными частицами носителя, хотя другие размерные характеристики мелких частиц лактозы потенциально также могут быть подходящими. Следовательно, выбор продукта мелкодисперсной лактозы с размером частиц $X_{90} < 10$ мкм, или $X_{90} < 30$ мкм, или $X_{50} \leq 5$ мкм, или 1,0-3,0 мкм считали подходящим для составления лактозного носителя.

Тонкодисперсный лактозный материал в соответствии с настоящим изобретением представляет собой измельченный или микронизированный кристаллический моногидрат α -лактозы с небольшим размером частиц («мелкодисперсная лактоза») $X_{90} \leq 10$ мкм (например, коммерчески доступный как Lactohale® 300), или $X_{90} < 30$ мкм, или $X_{50} \leq 5$ мкм, или 1,0-3,0 мкм (например, коммерчески доступный как Lactohale® 230). Также можно выбрать тонкоизмельченную или микронизированную лактозу с аналогичными свойствами и размером частиц, например, Meggle Inhalac® 500. Распределение частиц материалов и порошковых смесей по размерам обычно измеряют с помощью лазерной дифракционной спектроскопии, микроскопических методов или обычного ситового анализа и классификации [B.Y. Shekunov, P. Chattopadhyay, H.H.Y. Tong and A.H.L. Chow, Particle size analysis in pharmaceuticals, *Pharm. Res.* 2007, 24 (2), S203-S227] (также смотрите D.4).

Распределение частиц по размерам для коммерчески доступной лактозы для ингаляций в соответствии с изобретением (например, Lactohale® 100, Lactohale® 300) приведено ниже в таблице 2.

Таблица 2: Распределение частиц по размерам (характеристики) для лактозы для ингаляций в соответствии с изобретением

	Крупнодисперсная лактоза	Мелкодисперсная лактоза
Торговое наименование	Lactohale® 100	Lactohale® 300
Верхний предел размера частиц X90	200-250 мкм	≤ 10 мкм
Средний размер частиц X50	125-145 мкм	≤ 5 мкм
Нижний предел размера частиц X10	45-65 мкм	не определено
Торговое наименование	Lactohale® 200	
Верхний предел размера частиц X90	120-160 мкм	
Средний размер частиц X50	50-100 мкм	
Нижний предел размера частиц X10	5-15 мкм	
Торговое наименование	Lactohale® 206	Lactohale® 230

Верхний предел размера частиц X90	115-170 мкм	< 30 мкм
Средний размер частиц X50	75-95 мкм	< 10 мкм
Нижний предел размера частиц X10	20-50 мкм	1,0-3,0 мкм

Твердые препараты в соответствии с изобретением для ингаляции сухого порошка содержат смесь крупнодисперсной лактозы.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что размер частиц крупнодисперсной лактозы может варьироваться в определенном диапазоне без ухудшения аэрозольной эффективности или однородности смеси составов на основе носителя в соответствии с настоящим изобретением.

В соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X90=200-250 мкм, или 120-160 мкм, или 115-170 мкм, или 115-250 мкм. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X90 \leq 250 мкм, или \leq 170 мкм, или \leq 160 мкм. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X90, составляющий по меньшей мере или \geq 115 мкм, или составляющий по меньшей мере или \geq 120 мкм, или составляющий по меньшей мере или \geq 200 мкм.

В соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X50=125-145 мкм, или 50-100 мкм, или 75-95 мкм, или 50-145 мкм. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X50 \leq 145 мкм, или \leq 100 мкм, или \leq 95 мкм. Кроме того, в соответствии с настоящим изобретением крупнодисперсная лактоза имеет размер частиц X50, составляющий по меньшей мере или \geq 50 мкм, или составляющий по меньшей мере или \geq 75 мкм, или составляющий по меньшей мере или \geq 125 мкм, и/или X10=45-65 мкм, или 5-15 мкм, или 20-50 мкм.

В соответствии с настоящим изобретением мелкодисперсная лактоза имеет размер частиц X90= \leq 10 мкм или < 30 мкм, X50 \leq 5 мкм или 1,0-3,0 мкм. Благодаря использованию Lactohale200® с характерным содержанием мелких частиц нет необходимости добавлять дополнительные мелкие частицы лактозы в лактозный носитель. Таким образом, представленный состав на основе носителя можно составлять с использованием Lactohale 200® или аналогичного лактозного продукта с характерным содержанием мелкодисперсной лактозы.

В соответствии с настоящим изобретением предпочтительными являются Lactohale 100® и Lactohale 300®.

Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что превосходная аэрозольная эффективность составов для ингаляций в соответствии с настоящим изобретением достигается посредством регуляции конкретного содержания мелкодисперсной лактозы и конкретного содержания крупнодисперсной лактозы в сухой порошковой смеси.

Авторы настоящего изобретения идентифицировали содержание мелкодисперсной

лактозы лактозного носителя как важный параметр. Чтобы получить составы для ингаляции в соответствии с настоящим изобретением, характеризующиеся превосходной аэрозольной эффективностью, нужно выбирать содержание мелкодисперсной лактозы в определенном диапазоне. Например, было обнаружено, что более высокое содержание лактозы в порошковой смеси/лактозном носителе, например, содержание 20% или более, имеет негативное воздействие на однородность смеси (смотрите, например, сравнительный пример 20). Было показано, что порошковые смеси и составы в соответствии с настоящим изобретением могут иметь варьирующееся содержание лактозы в диапазоне от 1% до 10%, также от 5% до 10%, тогда как содержание лактозы также может быть характерной частью лактозы для ингаляции, т. е. рассчитанной как X10 5-15 мкм как в случае Lactohale 2000® (смотрите вар. 34), без ухудшения аэрозольной эффективности.

В соответствии с настоящим изобретением содержание мелкодисперсной лактозы в порошковой смеси составляет от 1% до 10%, предпочтительно от 5% до 10%, предпочтительно от 2,5% до 7,5%, предпочтительно от 5% до 7,5%, более предпочтительно 5%.

Авторы настоящего изобретения также идентифицировали содержание крупнодисперсной лактозы порошковой смеси как важный параметр. Чтобы получить составы для ингаляции в соответствии с настоящим изобретением, характеризующиеся превосходной аэрозольной эффективностью, нужно выбирать содержание крупнодисперсной лактозы в определенном диапазоне.

В соответствии с настоящим изобретением содержание крупнодисперсной лактозы в порошковой смеси составляет от 98,25% до 75%, предпочтительно от 94,25% до 75%, предпочтительно от 92,00% до 75%, более предпочтительно от 90,00% до 75% и особенно предпочтительно от 90% до 85%.

Поскольку сухая порошковая смесь в соответствии с настоящим изобретением представляет собой тернарную смесь, все три компонента должны быть представлены в виде частиц определенного максимального размера и в определенных соотношениях.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что превосходная аэрозольная эффективность составов для ингаляций в соответствии с настоящим изобретением достигается посредством выбора конкретного соотношения мелкодисперсной лактозы, крупнодисперсной лактозы и активного ингредиента.

В соответствии с настоящим изобретением соотношение крупнодисперсной лактозы и мелкодисперсной лактозы в порошковой смеси составляет от 445:5 до 65:5, предпочтительно от 94,25:5 до 65:5, предпочтительно от 94,25:5 до 75:5, от 91,75:7,5 до 89,25:10, предпочтительно от 92:5 до 75:5, в частности, предпочтительными являются соотношения 92:5, 85:5, а также 75:5.

В соответствии с настоящим изобретением соотношение активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) и крупнодисперсной лактозы в порошковой смеси составляет от 1:126 до 1:3,8, предпочтительно от 1:31 до 1:3,8.

В соответствии с настоящим изобретением соотношение активного ингредиента

формулы (I) или (I-M-I) и мелкодисперсной лактозы в порошковой смеси составляет от 1:13 до 1:0,1, предпочтительно от 1:13 до 1:0,25, предпочтительно от 1:1,67 до 1:0,25.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭКСЦИПИЕНТЫ

Препараты соответствии с изобретением могут в общем случае содержать дополнительные фармакологически приемлемые эксципиенты, включая, помимо прочего, носители (например, лактозу для ингаляций, моногидрат лактозы, маннит), диспергаторы, смачивающие агенты, смазывающие агенты (например, стеарат магния), поверхностно-активные соединения (например, лаурилсульфат натрия, дистеароилфосфатидилхолин), ионные соединения (например, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид калия), синтетические и натуральные полимеры (например, каррагинан, гидроксипропилметилцеллюлозу, желатин) или модификаторы pH (например, гидроксид натрия, хлорид натрия, соли лимонной кислоты, цитрат тринатрия), красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа или титана).

ПОЛОСТЬ

В соответствии с настоящим изобретением сухую порошковую смесь, содержащую активный ингредиент в моногидратных формах I-M-I или I-M-II и лактозу, можно вводить с помощью ингаляторов сухого порошка, таких как ингаляторы однократной дозы, в которых каждая доза загружается в устройство перед использованием, ингаляторы многократных доз, в которых несколько единичных доз запечатаны отдельно (предварительно отмерены) и могут быть выгружены в дозирующую камеру перед каждым приведением в действие, или резервуарные ингаляторы многократных доз, в которых объемный запас препарата предварительно загружается в устройство и выгружается (отмеряется устройством) в дозирующую камеру перед каждым приведением в действие. Предпочтительно сухую порошковую смесь в соответствии с настоящим изобретением вводят с помощью ингалятора однократной дозы, в который внесены/загружены полости, такие как капсулы или блистеры, содержащие сухую порошковую смесь. Предпочтительно полости представляют собой индивидуальные капсулы, предпочтительно твердые капсулы из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы, наиболее предпочтительно капсулы из гидроксипропилметилцеллюлозы.

Сухие порошковые смеси, содержащие активный ингредиент, например, моногидрат I формулы (I-M-I) или моногидрат II формулы (I-M-II), в соответствии с примерами 2 или 4, микронизируют и наполняют ими твердые капсулы (гидроксипропилметилцеллюлоза=гипромеллоза=НПМЦ, например, в размере 3) или альтернативные капсулы из твердого желатина или других подходящих материалов. Размеры фармацевтических твердых капсул стандартизированы и характеризуются определенными параметрами, например, капсула размера 3 имеет длину 157 мм и диаметр 57 мм, тогда как капсула размера 2 имеет длину 176 мм и диаметр 62 мм, а капсула размера 1 имеет длину 194 мм и диаметр 68 мм.

В зависимости от массы наполнителя и концентрации активного ингредиента можно

получать разную номинальную дозу. Типовые композиции для капсул с разными номинальными дозами активного ингредиента, например, моногидрата I формулы (I-M-I) или моногидрата II формулы (I-M-II), в соответствии с примерами 2 или 4, приведены в типовых вариантах осуществления 1-3 и представлены ниже в таблице 3

Таблица 3: Примеры составов в соответствии с настоящим изобретением с определенной номинальной дозой (твердые капсулы, наполненные порошком).

	Типовой вариант осуществления 1	Типовой вариант осуществления 2	Типовой вариант осуществления 3
Номинальная доза	120 мкг	480 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента (пример 4) в порошковой смеси	0,75%	3%	10%
Масса содержимого	16 мг	16 мг	10 мг

При внутрилегочном введении количество активного ингредиента (номинальная доза), (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (смотрите пример 4) составляет от около 10 мкг до 50000 мкг на ингаляцию, предпочтительно от около 100 мкг до 10000 мкг на ингаляцию, более предпочтительно от около 100 до 6000 мкг на ингаляцию, более предпочтительно от около 120 до 4000 мкг на ингаляцию, более предпочтительно от около 200 до 4000 мкг на ингаляцию, особенно предпочтительно от около 240 мкг до 4000 мкг, особенно предпочтительно от около 240 мкг до 2000 мкг, особенно предпочтительно от около 240 мкг до 1000 мкг, особенно предпочтительно от около 240 мкг до 480 мкг, особенно предпочтительно от около 480 мкг до 4000 мкг, особенно предпочтительно от около 480 мкг до 2000 мкг, особенно предпочтительно от около 480 мкг до 1000 мкг, особенно предпочтительно от около 1000 мкг до 4000 мкг, особенно предпочтительно от около 1000 мкг до 2000 мкг, особенно предпочтительно около 1000 мкг, особенно предпочтительно около 2000 мкг, особенно предпочтительно около 4000 мкг.

Полость, предпочтительно твердая капсула, более предпочтительно твердая капсула на основе ГПМЦ размера 3, в соответствии с настоящим изобретением имеет массу содержимого 8-40 мг состава для ингаляции, предпочтительно массу содержимого 10-30 мг состава для ингаляции, более предпочтительно массу содержимого 10-20 мг состава для ингаляции, более предпочтительно массу содержимого 16-20 мг состава для ингаляции.

В соответствии с настоящим изобретением наиболее предпочтительными являются следующие композиции:

Таблица 4: конечные составы капсул в соответствии с настоящим изобретением,

содержащих сухие порошковые смеси, на процентной основе

Номинальная доза	Капсула, например, ГПМЦ	Масса порошкового содержимого	Содержание АФИ (%) в порошковой смеси	Содержание крупнодисперсной лактозы (%)	Содержание мелкодисперсной лактозы (%)	Соотношение АФИ:крупнодисперсная лактоза	Соотношение АФИ:мелкодисперсная лактоза
480 мкг	Размер 3	16 мг	3%	92%	5%	1 : 31	1 : 1,67
1000 мкг	Размер 3	10 мг	10%	89%	1%	1 : 8,9	1 : 0,1
1000 мкг	Размер 3	10 мг	10%	87,5%	2,5%	1 : 8,75	1 : 0,25
1000 мкг	Размер 3	10 мг	10%	85%	5%	1 : 8,5	1 : 0,5
2000 мкг	Размер 3	20 мг	10%	85%	5%	1 : 8,5	1 : 0,5
3000 мкг	Размер 3	30 мг	10%	85%	5%	1 : 8,5	1 : 0,5
4000 мкг	Размер 3	40 мг	10%	85%	5%	1 : 8,5	1 : 0,5
2000 мкг	Размер 3	10 мг	20%	75%	5%	1 : 3,8	1 : 0,25
3000 мкг	Размер 3	15 мг	20%	75%	5%	1 : 3,8	1 : 0,25
4000 мкг	Размер 3	20 мг	20%	75%	5%	1 : 3,8	1 : 0,25

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 3% активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 480 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 92% крупнодисперсной лактозы и 5% мелкодисперсной лактозы и может находиться в виде массы 16 мг порошковой смеси в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с низким сопротивлением Plastiapе (Berry) RS01.

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 10% активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 1000 мкг, 2000 мкг, 3000 мкг или 4000 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 85% крупнодисперсной лактозы и 5% мелкодисперсной лактозы и может находиться (в виде соответствующей массы 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг порошковой смеси) в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с низким сопротивлением Plastiapе (Berry) RS01.

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 20% активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 2000 мкг, 3000 мкг или 4000 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 75% крупнодисперсной лактозы и 5% мелкодисперсной лактозы и может находиться (в виде соответствующей массы 10 мг, 15 мг или 20 мг порошковой смеси) в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью

ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с низким сопротивлением Plastiapе (Berry) RS01.

Таблица 5: конечные составы капсул в соответствии с настоящим изобретением, содержащих сухие порошковые смеси, характеристика на основе массы:

Номинальная доза	Капсула	Масса порошкового содержимого	Содержание АФИ (мг/г) в порошковой смеси	Содержание крупнодисперсной лактозы (мг)	Содержание мелкодисперсной лактозы (мг)	Соотношение АФИ:крупнодисперсная лактоза	Соотношение АФИ:мелкодисперсная лактоза
480 мкг	Размер 3	16 мг	30 мг/г	14,72 мг	0,8 мг	1 : 31	1 : 1,67
1000 мкг	Размер 3	10 мг	100 мг/г	8,9 мг	0,1 мг	1 : 8,9	1 : 0,1
1000 мкг	Размер 3	10 мг	100 мг/г	8,75 мг	0,25 мг	1 : 8,75	1 : 0,25
1000 мкг	Размер 3	10 мг	100 мг/г	8,5 мг	0,5 мг	1 : 8,5	1 : 0,5
2000 мкг	Размер 3	20 мг	100 мг/г	17,0 мг	1,0 мг	1 : 8,5	1 : 0,5
3000 мкг	Размер 3	30 мг	100 мг/г	25,5 мг	1,5 мг	1 : 8,5	1 : 0,5
4000 мкг	Размер 3	40 мг	100 мг/г	34,0 мг	2,0 мг	1 : 8,5	1 : 0,5
2000 мкг	Размер 3	10 мг	200 мг/г	7,5 мг	0,5 мг	1 : 3,8	1 : 0,25
3000 мкг	Размер 3	15 мг	200 мг/г	11,25 мг	0,75 мг	1 : 3,8	1 : 0,25
4000 мкг	Размер 3	20 мг	200 мг/г	15,0 мг	1,0 мг	1 : 3,8	1 : 0,25

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 30 мг/г активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 480 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 14,72 мг крупнодисперсной лактозы и 0,8 мг мелкодисперсной лактозы и может находиться в виде массы 16 мг порошковой смеси в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с низким сопротивлением Plastiapе (Berry) RS01.

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 100 мг/г активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 1000 мкг, 2000 мкг, 3000 мкг или 4000 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 8,9 мг, 8,75 мг, 8,5 мг, 17,0 мг, 25,5 мг или 34,0 мг крупнодисперсной лактозы и 0,1 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1,0 мг, 1,5 мг или 2,0 мг мелкодисперсной лактозы и может находиться (в виде соответствующей массы 10 мг, 20 мг, 30 мг или 40 мг порошковой смеси) в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с низким сопротивлением Plastiapе (Berry) RS01.

В соответствии с настоящим изобретением порошковая смесь с содержанием 200

мг/г активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I) в порошковой смеси содержит 2000 мкг, 3000 мкг или 4000 мкг активного ингредиента формулы (I) или (I-M-I), 7,5 мг, 11,25 мг или 15,0 мг крупнодисперсной лактозы и 0,5 мг, 0,75 мг или 1,0 мг мелкодисперсной лактозы и может находиться (в виде соответствующей массы 10 мг, 15 мг или 20 мг порошковой смеси) в твердой капсуле, предпочтительно ГПМЦ капсуле размера 3, которую можно затем вводить с помощью ингалятора «однократной дозы», например, предпочтительно устройства с низким сопротивлением Plastiapе (Berry) RS01.

ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА

Препараты в соответствии с изобретением можно в общем случае получать, как обычно при получении ингаляционных легкосыпучих лекарственных средств в порошковой форме, путем микронизации активного ингредиента и, необязательно, смешивания микронизированного активного ингредиента с неактивными соединениями носителя.

Соединения в соответствии с изобретением можно преобразовывать в установленные формы для введения. Это может происходить известным образом путем смешивания с инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Сухой порошковый состав и готовые продукты (твердые капсулы, заполненные сухой порошковой смесью) изготавливают в соответствии с приведенными ниже технологической схемой и описанием.

Таблица 6:

Ингредиенты	Этап производства
Моногидрат лактозы, крупнодисперсный	взвешивание/наслоение
Моногидрат лактозы, мелкодисперсный	взвешивание/наслоение
	смешивание/просеивание для образования предварительной смеси лактозы
Моногидрат лактозы, предварительная смесь	взвешивание/наслоение

активный ингредиент: моногидрат I или II, пример 2 или 4, микронизированный

взвешивание/наслоение

смешивание/просеивание (циклы)

активный ингредиент: моногидрат I или II, пример 2 или 4, микронизированный/смесь лактозы

капсулы

заполнение капсул

завершение, заполненные капсулы (ЛП)

Этап 1:

Часть мелкодисперсной лактозы взвешивали и помещали между двумя слоями крупнодисперсной лактозы перед тем, как начать смешивание.

Этап 2:

Перемешивание предварительной смеси лактозы проводили в барабанном смесителе 2 раза (2 цикла) при 72 об/мин, 67 об/мин, 34 об/мин, 32 об/мин или 30 об/мин, предпочтительно 32 об/мин в течение 20 минут. Между циклами предварительную смесь лактозы просеивали через 500 мкм сито.

Этап 3:

активный ингредиент: моногидрат I или II, пример 2 или 4, микронизированный, просеивали через 500 мкм сито и добавляли в предварительную смесь лактозы. Перед началом циклов смешивания предварительную смесь лактозы и активный ингредиент поочередно наслаивали: 6 слоев предварительной смеси лактозы и 5 слоев активного ингредиента (моногидрат I или II, пример 2 или 4) между ними.

Этап 4:

Компоненты смешивали циклами, например, 3-5 циклов, предпочтительно 3 цикла в барабанном смесителе, например, из стекла или нержавеющей стали, предпочтительно из нержавеющей стали. Каждый цикл проводили при 72 об/мин, 67 об/мин, 34 об/мин или 32

об/мин, предпочтительно 32 об/мин, в течение 20-30 минут, предпочтительно 30 минут (общее время смешивания 90 минут), предпочтительно при 32 об/мин в течение 30 минут с паузой в 10 минут между циклами смешивания. При необходимости (например, при наличии видимых агломератов) смесь можно просеивать между циклами смешивания, соответственно.

Этап 5:

Смесь оставляли отстаиваться при комнатной температуре (15-25°C) и относительной влажности 35-65% в контейнере из нержавеющей стали в течение определенного периода времени, предпочтительно 24-72 часов, более предпочтительно 48 ч.

Этап 6:

С помощью машины для наполнения капсул (например, MG2 Flexalab) капсулы наполняли смесью с необходимой массой содержимого.

ИНГАЛЯЦИОННОЕ УСТРОЙСТВО

В контексте настоящего изобретения активатор sGC, например, пример 2 или 4, применяют в виде сухого порошка или сухого порошкового состава с помощью устройства для ингаляции сухого порошка.

Предпочтительное устройство для ингаляции сухого порошка в контексте настоящего изобретения определяется как ингалятор однократной дозы на основе капсулы, который представляет собой устройство для ингаляции с предварительным отмериванием (смотрите Фиг. 1a и 1b). В контексте настоящего изобретения дозы вводили с помощью устройства Plastiare (Berry) RS01 с низким сопротивлением. Это устройство (типа с более высоким сопротивлением) раскрыто и описано в публикациях (ELKINS et al. *Inspiratory Flows and Volumes in Subjects with Cystic Fibrosis Using a New Dry Powder Inhaler Device*, *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2014, 8, 1-7 и ELKINS et al. *Inspiratory Flows and Volumes in Subjects with Non-CF Bronchiectasis Using a New Dry Powder Inhaler Device*, *The Open Respiratory Medicine Journal*, 2014, 8, 8-13), относящихся к лечению других популяций пациентов, например, с муковисцидозом (МВ) или бронхоэктазией без МВ.

Ингалятор приводится в действие путем внесения в устройство одной капсулы, наполненной сухим порошковым составом. При нажатии на две кнопки (нажимные кнопки) капсула прокалывается, а пользователь помещает мундштук в рот и делает глубокий и сильный вдох. Энергия вдоха вытягивает лекарственный препарат из капсулы, рассеивает порошок в виде аэрозоля, частицы активного ингредиента высвобождаются из частиц лактозного носителя и переносятся в дыхательные пути. Исползованную капсулу извлекают и выбрасывают. Устройство можно использовать повторно в зависимости от терапевтических требований пациента и соответствующей маркировки клинических устройств. Количество вводимых капсул определяет дозу лекарственного средства.

Для предпочтительного способа применения также можно использовать другие устройства для ингаляции сухого порошка с предварительным отмериванием, такие как устройства на основе блистерных полосок с многократными дозами, при этом они могут

приводить к сопоставимым результатам, если путь аэрозоля имеет аналогичную конструкцию или свойства (например, сопротивление устройства и перепад давления при определенной скорости потока).

В контексте изобретения также описаны устройства, которые содержат препараты, содержащие пример 1, или могут иметь емкость для помещения этих препаратов в капсуле или блистере, которые подходят для введения путем ингаляции в твердой форме, т. е. аэрозольные устройства, способные обеспечивать введение препаратов, содержащих активный ингредиент: например, моногидрат I или II, пример 2 или 4, путем ингаляции в твердой форме (порошковые ингаляторы).

ОЦЕНКА ДОЗЫ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Состав в соответствии с изобретением можно характеризовать в отношении доставляемой дозы (ДД), определяемой методом фильтровальной пробирки, и дозы мелких частиц (ДМЧ), определяемой методом каскадного импактора. Аналитические методы определения доставляемой дозы и фракции мелких частиц в целом описаны в Фармакопее, поскольку они согласованы для ингаляционных лекарственных форм, например, сухих порошковых ингаляционных составов, и представляют собой конвенции для контроля качества, например, для выпуска ИСП-продуктов для клинического применения.

Было обнаружено, что разные составы с разными номинальными дозами обеспечивают разную доставляемую дозу и, что более важно, определенную дозу мелких частиц, которые характеризуют эффективную дозу, поскольку именно она доставляется в глубокие слои легких к месту действия. Теоретически доставляемая доза, доза и фракция мелких частиц должны иметь линейную зависимость от дозы порошка, но из-за нескольких взаимодействующих факторов это невозможно надежно предсказать, поэтому на практике они могут отличаться, что требует проведения соответствующих исследований. Желательно, чтобы доставляемая доза была как можно ближе к номинальной дозе. На практике доставляемая доза никогда не будет соответствовать номинальной на 100%, так как всегда в той или иной степени остаются остатки на поверхностях ингаляционных капсул и на пути аэрозоля используемого ингалятора сухого порошка. Конечно, это свойство сильно зависит от физико-химических свойств активного ингредиента и его высвобождения из порошковой смеси. Аналогично, доза мелких частиц и фракция мелких частиц должны быть как можно выше по отношению к номинальному содержанию активного вещества, чтобы как можно лучше использовать доступное количество препарата и уменьшить потери активного ингредиента или уменьшить количество, доставляемое в другие отделы, помимо глубоких отделов легких (например, при проглатывании через рот более крупных частиц препарата).

В силу природы ингаляционных составов и в отличие, например, от пероральных твердых составов, не все номинальное содержимое попадает в легкие. Можно определить несколько фракций, которые характеризуют специальными аналитическими методами *in vitro*, что позволяет оценить фракции дозы, доставляемые пациенту во время ингаляции (доставляемая доза или выделяемая доза), а также фракцию мелких частиц размером менее,

например, 5 мкм или 4,5 мкм (размер отсечки в мкм зависит от определения ДМЧ), которые, как ожидается, достигнут глубоких отделов дыхательных путей и альвеол (доза мелких частиц). Обзор смотрите в таблице ниже.

Таблица 7: **Определение терминов в отношении дозировок ингаляционных лекарственных продуктов**

Терминология	Сокращение	Определение	Синонимы или эквивалентные термины
Номинальная доза	НД	Общая доза АФИ, находящаяся в капсуле (клинические исследования) или небулайзере (фармакологические эксперименты на животных).	Доза на капсулу, сила на капсулу, количество лекарственного вещества, указанное на капсуле.
Выделяемая доза	ВД	Доза, которая в действительности выходит из мундштука устройства в определенных лабораторных тестовых условиях.	Соответствует доставляемой дозе
Доставляемая доза	ДД	Доза, которая, по оценкам или расчетам, должна вдыхаться животным (от кончика носа/ротовой полости до альвеол), или количество лекарственного вещества, доступное человеку, из расчета на одну дозу.	Соответствует выделяемой дозе
Осаждаемая в легких доза	ОЛД/ЛД	Доза, которая, как считается, достигает легких (трахеобронхиальное и легочное осаждение) соответствующего животного или человека.	Считается, что ДМЧ (измеренная in-vitro) соответствует дозе, осаждаемой в легких у человека.
Доза мелких частиц	ДМЧ	Параметр, рассчитываемый на основе функции аэродинамического распределения частиц по размерам (АРЧР), определяемой с помощью in-vitro анализа методом каскадного импактора. Масса активного фармацевтического ингредиента (АФИ) на одно срабатывание	Для ИСП предполагается, что ДМЧ в основном эквивалентна осаждаемой в легких человека дозе

Фракция мелких частиц	ФМЧ	или одну доставку дозы ингалятора, содержащаяся в частицах аэродинамического диаметра менее 4,5-5 мкм (например, в соответствии с Европейской фармакопеей). Фракция массы мелких частиц в соответствии с ДМЧ, связанной с ВД/ДД или с номинальной дозой (в %)
--------------------------	-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Оценка фармакокинетической/фармакодинамической (ФК/ФД) взаимосвязи

Модель ЛАГ на карликовых свиньях с анестезией и стимуляцией тромбоксаном А2 (смотрите экспериментальную часть Е-1) считается наиболее релевантной и чувствительной моделью для предсказания минимальных эффективных и действующих доз (МЭД, ЭД) для человека. Для определения эффективных ЛД повторяли эксперименты с той разницей, что на концах трубок были прикреплены поглощающие фильтры для определения осаждаемой в легких дозы. При распылении примера 1 средняя эффективность распыления составляла 5% от номинально применяемых доз, что приводило к ЛД около 0,15 мкг/кг (3 мкг/кг НД), 0,5 мкг/кг (10 мкг/кг НД), 1,5 мкг/кг (30 мкг/кг НД) и 5 мкг/кг (100 мкг/кг НД). Если допустить, что минимальная эффективная НД составляет 3 мкг/кг (5% снижение ДЛА), минимальная эффективная осаждаемая ЛД будет равной 0,15 мкг/кг.

Номинальные дозы 3, 10, 30 и 100 мкг/кг в модели с карликовыми свиньями умножали на коэффициент отложения фильтра 5%, что давало значения осаждаемых в легких доз 0,15, 0,5, 1,5 и 5 мкг/кг для карликовых свиней. Эти значения умножали на 60 кг для получения легочной дозы для человека. Таким образом, ДМЧ, отображающая снижение ДЛА для человека массой 60 кг, по расчетам составляет 9, 30, 90 и 300 мкг.

Таким образом, путем прямого масштабирования результатов для карликовых свиней прогнозируемая МЭД (5% снижение ДЛА) для человека в расчета на массу тела 60 кг составляет 9 мкг ОЛД, не учитывая связывание белка в дыхательных путях. В качестве показателя несвязанных концентраций, которые, вероятно, являются активными концентрациями в легких, мы учли соответствующие различия в несвязанных фракциях в плазме карликовых свиней и человека. Это позволило получить минимальную эффективную легочную дозу (ЛД) для участника массой 60 кг, составляющую 41 мкг ОЛД для предполагаемого 5% снижения ДЛА. Следовательно, прогнозируемая минимальная эффективная доза для человека находится в диапазоне от 9 мкг ОЛД до 41 мкг ОЛД в расчета на массу тела 60 кг (смотрите Фиг. 3).

Таблица 8: Эффективная легочная доза с учетом межвидовой разницы в связывании белка и без

Относительная осаждаемая в легких	Общая осаждаемая в легких доза для человека
-----------------------------------	---------------------------------------------

доза для карликовых свиней [мкг/кг]	массой 60 кг [мкг]	
	Межвидовая разница в связывании белка не учтено ^а	Межвидовая разница в связывании белка учтена ^б
0,15 мкг/кг (номинальная доза 3 мкг/кг)	9	41
0,50 мкг/кг (номинальная доза 10 мкг/кг)	30	137
1,5 мкг/кг (номинальная доза 30 мкг/кг)	90	410
5,0 мкг/кг (номинальная доза 100 мкг/кг)	300	1370

^аРасчет (относительная осаждаемая в легких доза для карликовых свиней x 60 кг)

^бРасчет (относительная осаждаемая в легких доза для карликовых свиней x 60 кг x 4,55 (соотношение несвязанной фракции карликовой свиньи (плазменная нф 0,348%)/ человека (плазменная нф 0,0764%))

Этот пересчет также проводили для эффективных доз (эффективное снижение ДЛА > пяти до 35% в течение более длительных периодов времени, вплоть до полного периода наблюдения в 4 ч) на основании относительных осаждаемых в легких доз для карликовых свиней, приведенных в таблице 8.

Таким образом, эффективные осаждаемые в легких дозы для человека на основании данных карликовых свиней ожидаемо находятся в диапазоне от 9 мкг до 1370 мкг.

Считая 100 мкг/кг наибольшей эффективной дозой в модели с карликовыми свиньями без системных побочных эффектов (снижение КД), с соответствующей максимальной эффективной ОЛД для человека 1370 мкг, осаждаемая в легких доза 9-1370 мкг постулируется как эффективная доза в зависимости от межвидовой разницы в связывании белка (смотрите таблицу 7). Для ИСП-продуктов предполагается, что доза мелких частиц (ДМЧ) в основном эквивалентна осаждаемой в легких человека дозе.

Для того чтобы удовлетворить потребность в широком диапазоне доз, осаждаемых в легких, и перевести их в технические спецификации для дозы мелких частиц (целевые ДМЧ) сухих порошковых ингаляционных капсул, подлежащих производству, были сделаны некоторые расчеты и приближения. В общем случае считается, что ингаляционный продукт на основе порошковой смеси состава и носителя имеет превосходную эффективность в случае достижения фракции мелких частиц более 20% от номинальной дозы. Кроме того, для высокоэффективного ингаляционного продукта необходима высокая показатель ФМЧ (%), связанная с доставляемой дозой, которая был определен на уровне $\geq 30\%$. С учетом технических и практических соображений (концентрация активного

вещества в порошковой смеси и масса содержимого капсулы) целевые значения ДМЧ впоследствии использовали для определения номинальных доз для готовых сухих порошковых ингаляционных капсул. Целевые ДМЧ и ДД, а также соответствующие номинальные дозы приведены в следующих двух таблицах 9 и 10.

Таблица 9: Целевые номинальные дозы и целевые дозы и % фракции мелких частиц (ds)

Номинальная доза на капсулу [мкг]	Средняя ФМЧ (% ДМЧ от номинального значения)	Средняя ФМЧ (% ДМЧ от ДД)	Средняя ДМЧ < 4,5 мкм (целевое значение ^а) [мкг]	Мин. ДМЧ < 4,5 мкм (65% от целевого значения ^б) [мкг]
60	≥ 20%	≥ 30%	12	8
75	≥ 20%	≥ 30%	15	10
120	≥ 20%	≥ 30%	24	16
480	≥ 20%	≥ 30%	96	62
500	≥ 20%	≥ 30%	100	65
1000	≥ 20%	≥ 30%	200	130
2000	≥ 20%	≥ 30%	400	260
3000	≥ 20%	≥ 30%	600	390
6000	≥ 20%	≥ 30%	1200	780
9000	≥ 20%	≥ 30%	1800	1170

а) целевое значение, рассчитанное из % ФМЛ от номинального целевого значения б) минимальные целевые значения были установлены благодаря ожидаемой вариабельности производственных и аналитических оценок.

Для соотношения между доставляемой и номинальной дозой не существует общего (например, фармакопейного) требования по связыванию, поскольку его невозможно определить из-за совершенно разной природы разных активных ингредиентов, обладающих разными свойствами, и изготовленных из них фармацевтических составов. Скорее однородность доставляемой дозы определяется фармакопеей, чтобы обеспечить соответствие между дозами. Целевая доставляемая доза представляет собой эмпирический параметр, получаемый в результате многократных определений для определенной лекарственной формы с определенным устройством для ингаляции сухого порошка в стандартизованных условиях. Ожидаемая средняя доставляемая доза должна попадать в диапазон 85-115% от целевой ДД. Требование к минимальной доставляемой дозе учитывает нижний предел диапазона средней доставляемой дозы в 85%. Процентное значение целевой доставляемой дозы (от ≥ 50% до ≥ 65% от номинального значения) было определено для всех номинальных доз, что не является линейным и должно учитывать относительно более высокую адгезию активного ингредиента, например, на поверхности капсул и устройств,

особенно при более низких номинальных дозах.

Таблица 10: **Номинальные дозы, целевые ДД и связанные с ними минимальные доставляемые дозы**

Номинальная доза на капсулу [мкг]	Средняя ДД (% от номинального значения)	Средняя ДД (цельА) [мкг]	Мин. ДД (85% целевого значения) [мкг]
60	≥ 50%	30	26
75	≥ 50%	38	32
120	≥ 60%	72	61
480	≥ 60%	288	245
500	≥ 60%	300	255
1000	≥ 65%	650	553
2000	≥ 65%	1300	1105
3000	≥ 65%	1950	1658
6000	≥ 65%	3900	3315
9000	≥ 65%	5850	4973

Неожиданно в доклинических экспериментах для активатора sGC, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы I, а также ее псевдополиморфных форм, таких как, например, (I-M-I) и (I-M-II) (смотрите E-1), была обнаружена улучшенная селективность в отношении легких и более длительная продолжительность действия (более длительное селективное снижение давления в легочной артерии (= ДЛА) без эффектов снижения системного кровяного давления (= КД) после ингаляционного применения) в животных моделях ЛАГ (смотрите экспериментальную часть E-1). Кроме того, были проведены исследования по прогнозированию продолжительности действия и прогнозированию дозы для человека. Считая 100 мкг/кг эффективной дозой в модели с карликовыми свиньями, 300-1370 мкг осаждаемой в легких дозы постулируется как эффективная доза, с учетом межвидовых различий в связывании белков.

Наконец, были изучены фармакологические эффекты различных псевдополиморфных форм активных ингредиентов. Все сухие порошковые составы, содержащие кристаллические формы соединения примера 11, например, полуторагидрат примера 6е, селективно и дозозависимо снижали ДЛА после ингаляционного применения в этой модели острой ЛАГ с длительной продолжительностью действия по меньшей мере 4 ч. Для возрастающих применяемых доз наблюдали четкую кривую доза - ответ (смотрите E-1).

Кроме того, для активатора sGC, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-

карбоновой кислоты, особенно в форме моногидрата II (пример 2), мы обнаружили в первых клинических исследованиях (смотрите экспериментальную часть E-2.1) повышение уровней сGMP как вторичного посредника активации sGC как показатель концентрации препарата в легких (свидетельствующий о взаимодействии с мишенью), а также благоприятные бронхорасширяющие свойства у здоровых добровольцев в течение периода времени более 12 ч, вплоть до 24 ч после применения сухого порошка, например, снижение общего удельного сопротивления дыхательных путей (sRaw), параметра, указывающего на бронхорасширяющую активность в легких, что клинически подтверждает длительное время удержания в легких, а также пригодность (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты, особенно в форме моногидрата II (пример 2), для успешного применения в лечении сердечно-легочных заболеваний. Вплоть до дозы 4000 мкг у здоровых добровольцев не наблюдали клинически значимого эффекта на системное артериальное давление.

Более того, мы обнаружили селективное снижение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления у пациентов с легочной гипертензией без клинически релевантных эффектов на системное артериальное давление в дозах вплоть до 4000 мкг (включительно). Этот эффект был устойчивым, без снижения ответа до окончания периода измерения в 3 ч (период измерения > 3 ч был технически невозможен). Время удержания в легких превышает 3 ч измерения (предположительно более 12 часов, вплоть до 24 часов после применения сухого порошка), о чем можно сделать вывод по длительному плазменному времени полужизни примера 4, измеренному в этом исследовании (смотрите экспериментальную часть E-2.4).

Дополнительно анализ плазменных концентраций после перорального, внутривенного и ингаляционного введения лекарственного вещества (пример 4) показал наибольшее время полужизни активного ингредиента после ингаляционного применения (E-2.3). Для людей выделяемая (легочная) доза была определена как 720 мкг после вдыхания 1000 мкг. Результаты этого исследования подтверждают легочную дозу и то, что время полужизни является адекватным для ингаляционного введения сухого порошка, что позволяет проводить лечение один раз в день для достаточного 24-часового охвата препарата для примера 4 в легких.

В заключение, все результаты показывают, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы I, а также ее псевдополиморфные формы, такие как, например, (I-M-I) и (I-M-II), особенно моногидрат I формулы (I-M-I), подходят, в частности, для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензией (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), и являются

адекватным для ингаляционного введения сухого порошка, что позволяет проводить лечение один раз в день для достаточного 24-часового охвата препарата для примера 4 в легких.

Дополнительно мы обнаружили, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота, особенно в форме моногидрата I (пример 4), обладает благоприятными физико-химическими свойствами, например связывания белка и притока САСО (смотрите экспериментальную часть Е-3.1 (проницаемость Сасо) и Е-3.2 (связывание белка), что делает (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту, особенно в форме моногидрата I (пример 4), подходящим соединением для местного лечения сердечно-легочных заболеваний путем ингаляции сухого порошка в легкие. Кроме того, наши данные показывают, что (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота, особенно в форме моногидрата I (пример 4) (I-M-I), не только демонстрирует эффективное снижение ДЛА за счет селективного расширения сосудов в легких, но также демонстрирует более длительные бронхорасширяющие свойства по сравнению с цинацигуатом, что может быть благоприятным для ингаляционного лечения один или два раза в день пациентов с ЛГ с хроническими заболеваниями легких (ЛГ группы 3) или даже иметь потенциал в отношении лечения пациентов с ограниченной функцией легких, например, астматиков.

Следовательно, лекарственное вещество, например, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы (I), а также ее псевдополиморфные формы (I-M-I) и (I-M-II) в соответствии с настоящим изобретением имеют превосходные первичные фармакологические свойства:

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота является мощным и селективным активатором sGC и обеспечивает новый подход в лечении ЛГ после ингаляции.

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота селективно снижала повышенное ДЛА после ингаляционного применения в релевантных животных моделях разных заболеваний (на крысах, свиньях и собаках со стимуляцией тромбоксаном и гипоксией) с длительной продолжительностью действия, что предполагает применение два раза в день.

В модели с односторонней вентиляцией на карликовых свиньях как показателе несоответствия VQ, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота после ингаляционного применения снижала ДЛА без негативных

эффектов на оксигенацию в отличие от системно применяемых сосудорасширяющих средств.

На фоне стандартов лечения (SoC) ЛАГ (например, бозентана, силденафила, иломедина и риоцигуата), (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота селективно снижала повышенное ДЛА после ингаляционного применения в модели ЛАГ с карликовыми свиньями.

Эффективность (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты была повышена в экспериментальных условиях окислительного стресса (лечение 1Н-[1,2,4] оксадиазоло[4,3-а]хиноксалин-1-оном, высокоселективным, необратимым, гемосайтовым ингибитором растворимой гуанилилциклазы [ODQ], сложным метиловым эфиром L-N ω -нитроаргинина [L-NAME]).

В отношении вентилиации (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота демонстрировала бронхорасширяющий эффект (крысиная модель с ацетилхолином [ACh]) и ингибирующий эффект на гиперреактивность дыхательных путей и воспаление (мышинная модель хронической астмы с овальбумином).

Плазменные концентрации (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты, особенно в форме ее моногидрата I (пример 4), измеряли после трех разных типов введения (перорального, внутривенного, ингаляционного), при этом после ингаляционного применения было выявлено наибольшее время элиминации.

Для людей выделяемая (легочная) доза была определена как 720 мкг после вдыхания 1000 мкг.

Первые исследования на людях с использованием активатора sGC (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты в кристаллической форме моногидрата I формулы (I-M-I) (пример 4) продемонстрировали активацию sGC и длительное время удержания в легких в комбинации с бронхорасширяющими свойствами и селективным снижением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления при хорошей местной и системной переносимости вплоть до наибольшей исследованной дозы 4000 мкг (включительно).

Следовательно, лекарственное вещество, например, (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота формулы (I), а также ее псевдополиморфные формы (I-M-I) и (I-M-II) в соответствии с настоящим изобретением имеют превосходные первичные фармакологические и фармакодинамические свойства у пациентов, включая снижение давления в легочной артерии (сДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), бронходилатацию,

измеренную, например, по ОФВ1, селективность в отношении легких с незначительными или отсутствующими системными нежелательными явлениями (особенно на системную гемодинамику, например, клинически релевантные изменения кровяного давления или пульса) и низким или отсутствующим несоответствием VQ для избежания релевантной десатурации, кроме того, достаточное время удержания в легких и/или достаточную продолжительность действия после внутривенного введения.

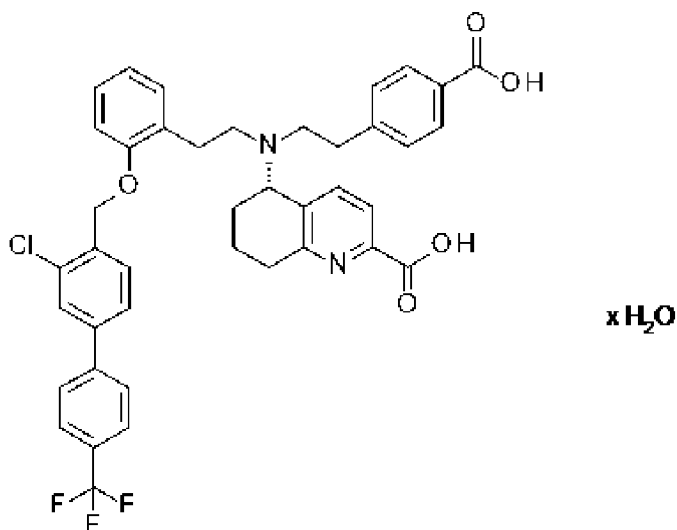
Следовательно, фармацевтические сухие порошковые составы в соответствии с настоящим изобретением являются подходящими лекарственными средствами для лечения сердечно-сосудистых нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

Массовые данные в тестах и примерах, приведенных ниже, представляют собой, если не указано иное, массовые проценты; доли представляют собой массовые доли. Соотношения растворителей, соотношения разведения и данные по концентрации растворов жидкость/жидкость в каждом случае приведены в расчете на объем.

КОНКРЕТНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ (ПСЕВДОПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ)

Моногидрат I

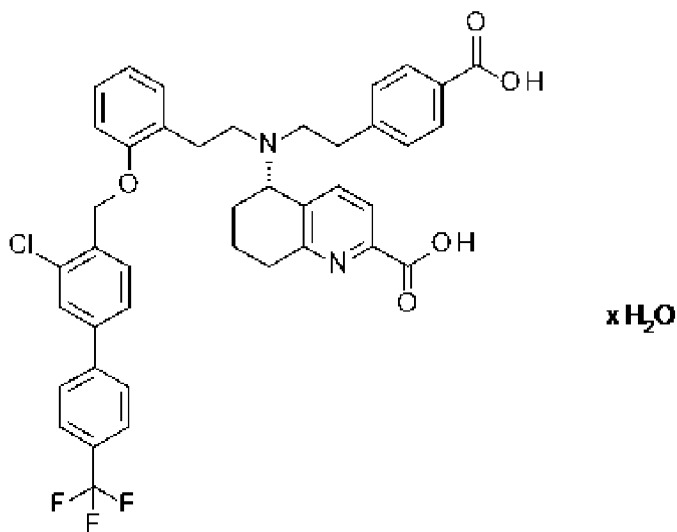
1. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I)



(I-M-I),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,8 и 29,2 или по меньшей мере при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

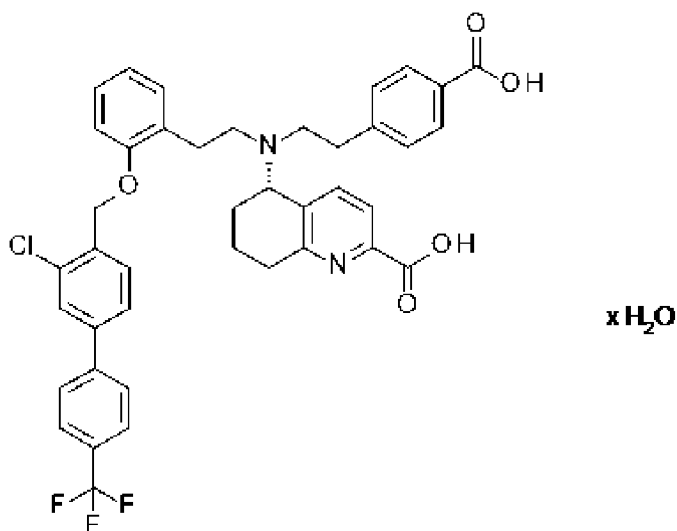
2. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I)



(I-M-I),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,8, 16,0 и 25,8 или по меньшей мере при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 16,0 и 25,8 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

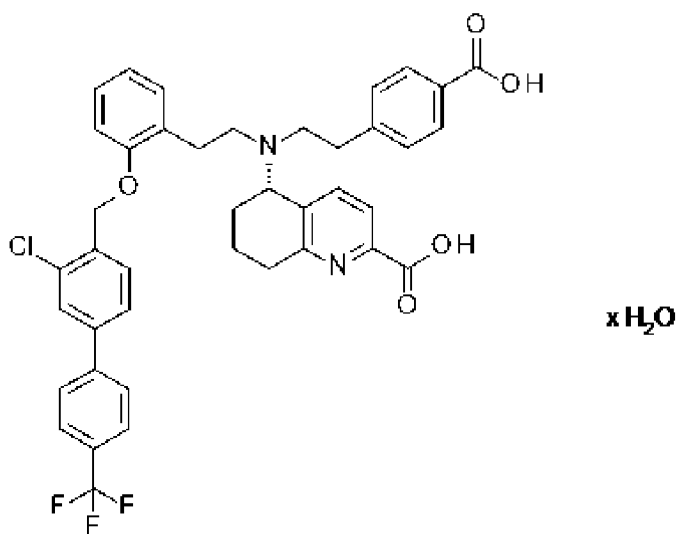
3. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I)



(I-M-I),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,8, 20,5 и 25,8 или по меньшей мере при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 20,5 и 25,8 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

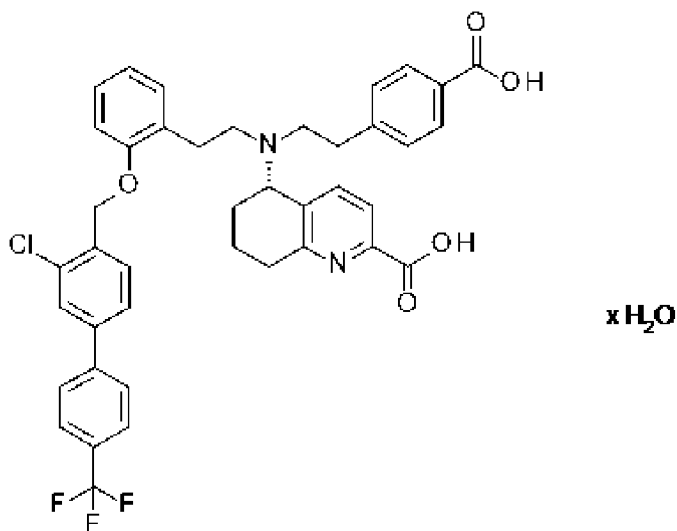
4. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I)



(I-M-I),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит по меньшей мере пики при 12,8, 5,7, 6,9, 7,2, 7,3 и 9,9 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

5. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I)

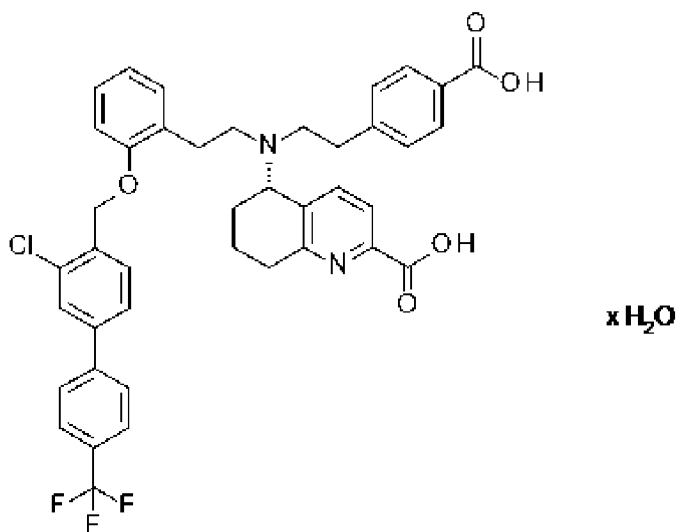


(I-M-I),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит по меньшей мере пики при 12,8, 5,7 и 16,0 или по меньшей мере при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 5,7 и 16,0 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

6. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-

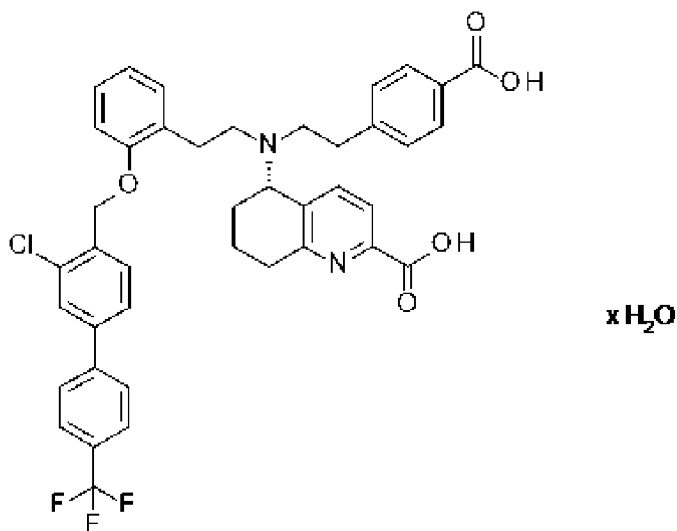
{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I)



(I-M-I),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит по меньшей мере пики при 12,8, 5,7 и 20,5 или по меньшей мере при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 5,7 и 20,5 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

7. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I)



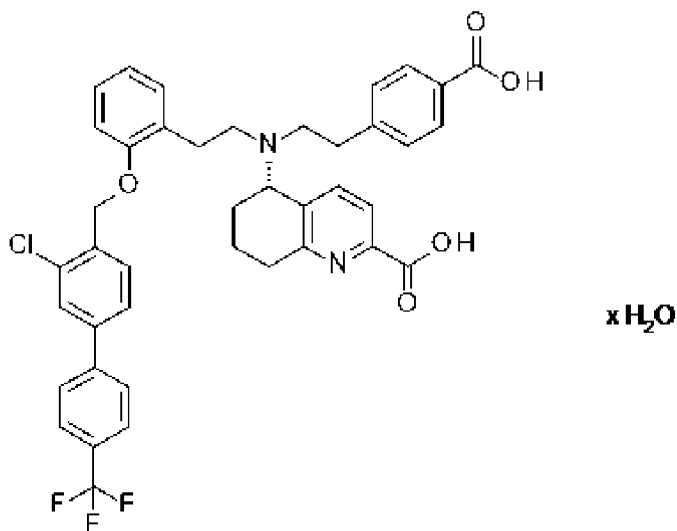
(I-M-I),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит по меньшей мере пики при 12,8, 5,7 и 29,2 или по меньшей мере при 6,9, 7,2, 7,3, 12,8, 5,7 и 29,2 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

8. Соединение по любому из пп. 8-14, отличающееся тем, что рентгеновская

порошковая дифрактограмма дополнительно содержит пики при 23,0, 15,2, 25,8 и 25,1.

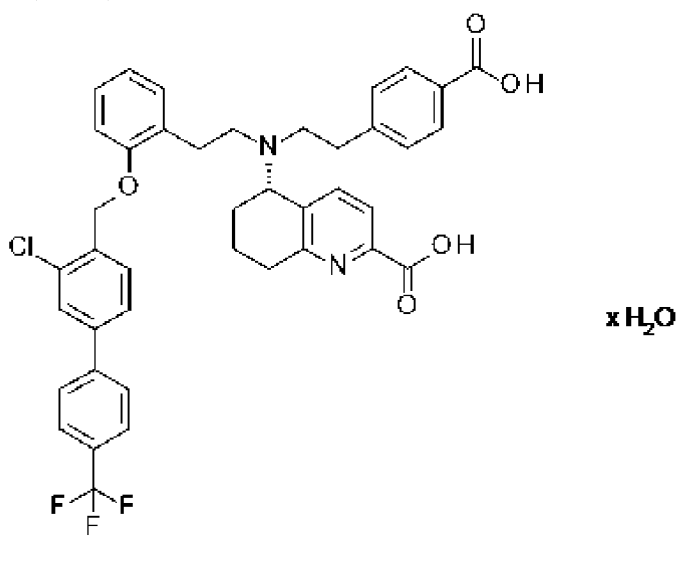
9. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I)



имеющее рентгеновскую порошковую дифрактограмму, показанную на Фиг. 6 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

10. Соединение по любому из пп. 8-16, отличающееся тем, что кристаллическая форма является стабильной во время микронизации.

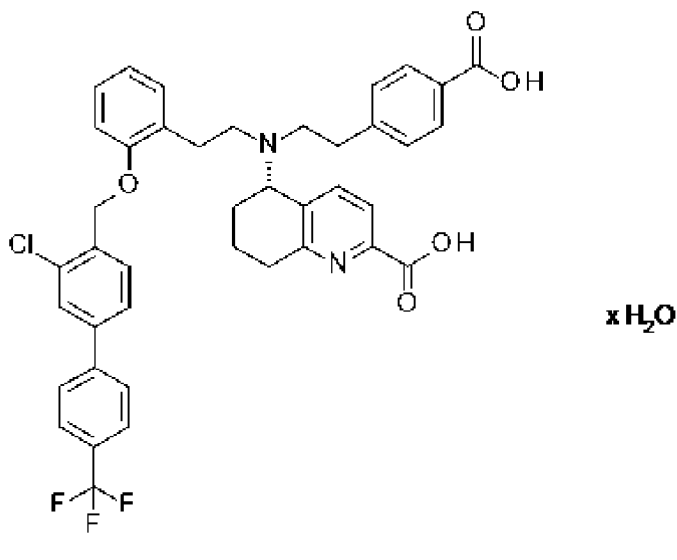
11. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I)



отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,8 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$, и при этом соединение имеет

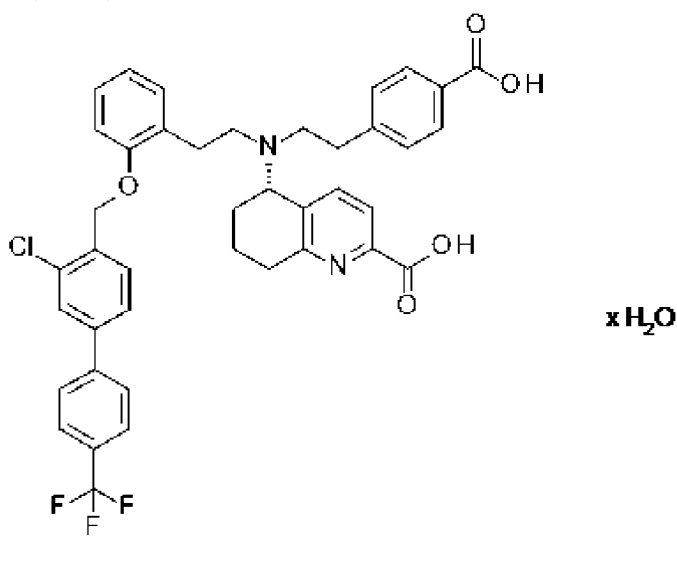
ДСК-термограмму, показанную на Фиг. 27.

12. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I)



отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,8 и не содержит пики при 27,2 и 27,5 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

13. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I)



отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,8 и 5,7 и не содержит пики при 8,5 и 6,1 при значении угла дифракции

$2\theta \pm 0,2^\circ$.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-13 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

15. Соединение по любому из пп. 1-13 для применения в лечении и/или профилактике сердечно-легочных заболеваний.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15 для применения в лечении и/или профилактике сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

17. Применение соединения по определению в любом из пп. 1-13 для производства фармацевтической композиции для лечения или предотвращения сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

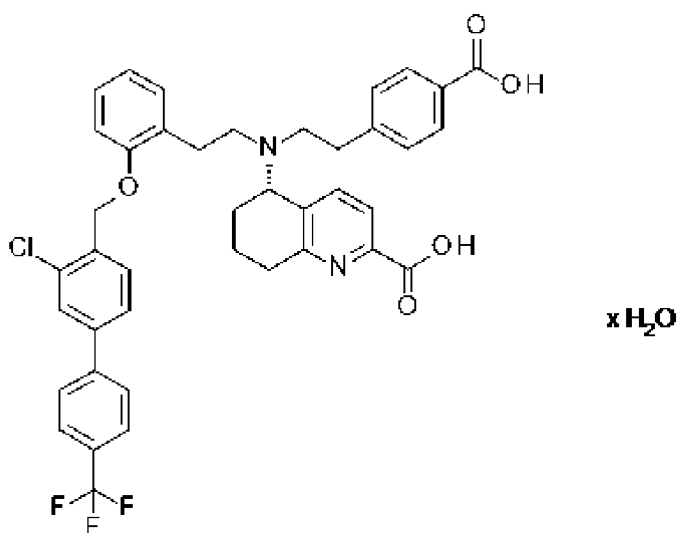
18. Применение соединения по любому из пп. 1-13 для производства стабильной ингаляционной лекарственной формы для применения в ингаляторе сухого порошка.

19. Способ лечения или предотвращения сердечно-легочных нарушений, отличающийся тем, что сердечно-легочное нарушение выбрано из группы, состоящей из легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), включая легочную гипертензию при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочную гипертензию с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что сердечно-легочное нарушение представляет собой легочную гипертензию при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) или легочную гипертензию с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

Моногидрат II

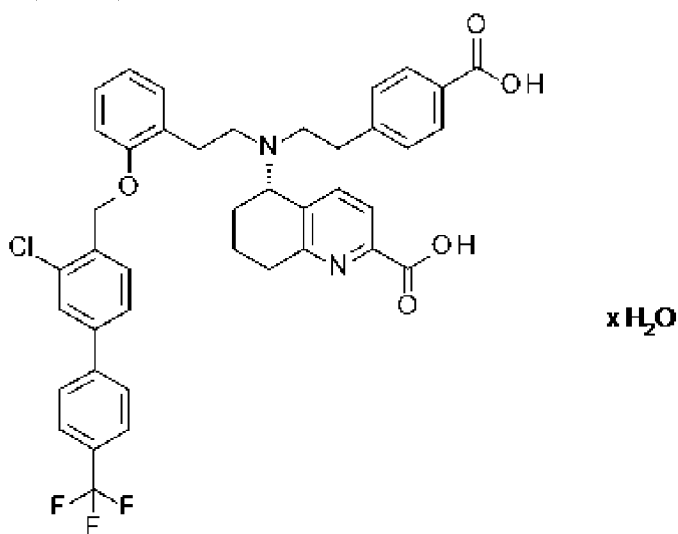
1. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,7, 13,9, 21,7 и 16,4 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

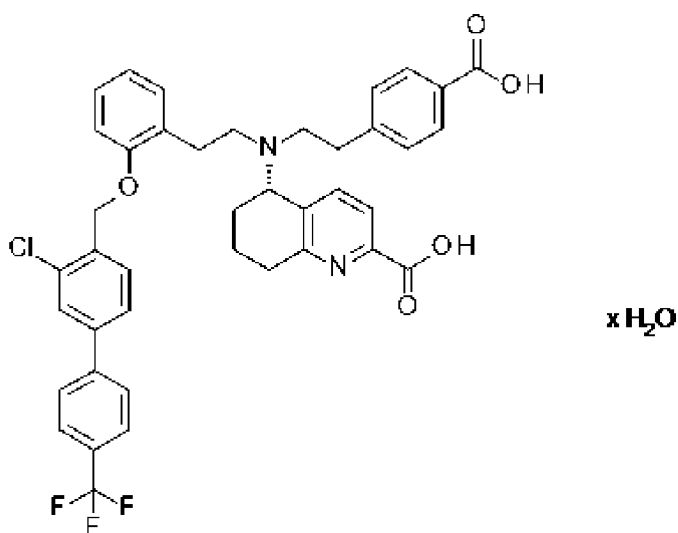
2. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,7, 13,9, 21,7 и 24,4 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

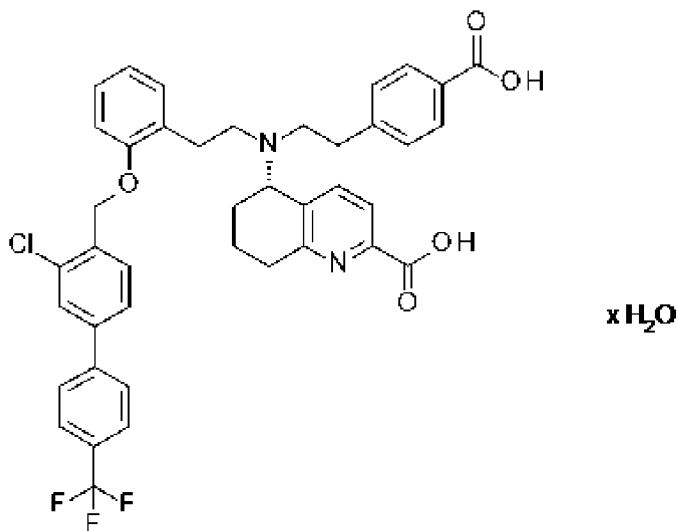
3. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,7, 21,7 и 25,5 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

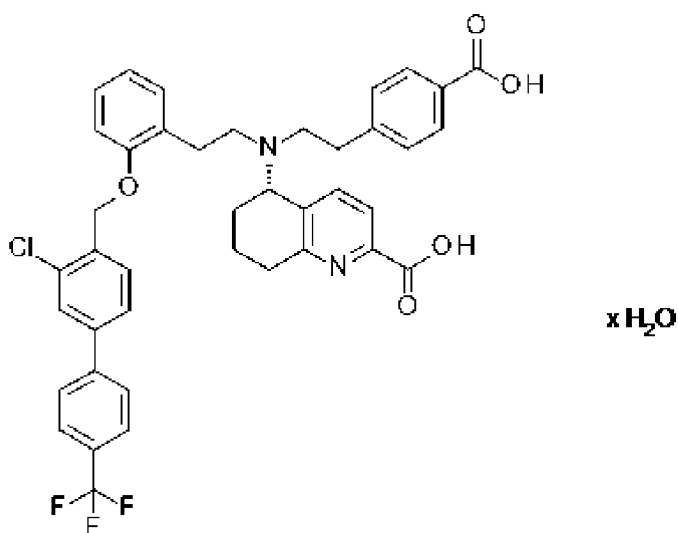
4. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,7, 5,7, 6,1 и 7,1 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

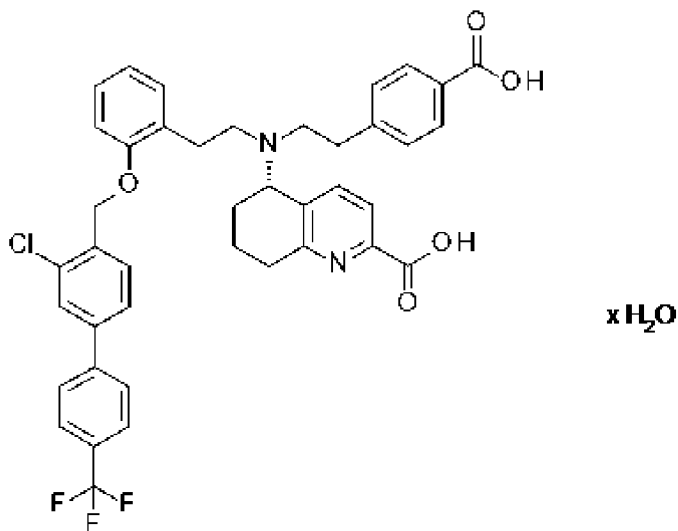
5. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,7, 5,7 и 8,5 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

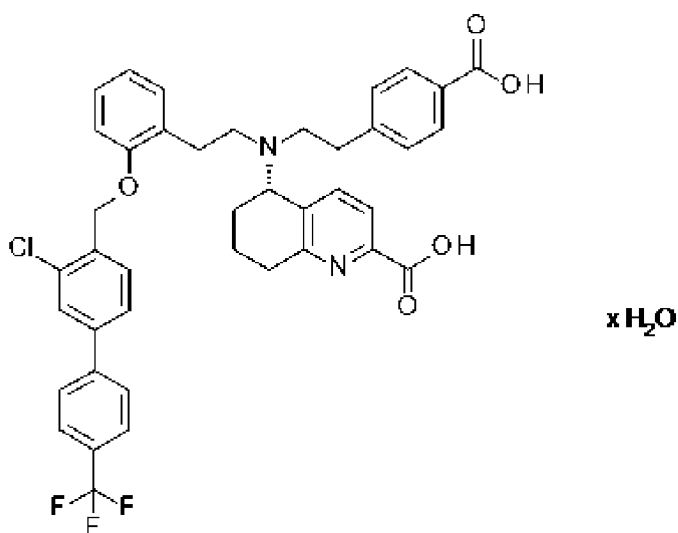
6. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,7, 6,1 и 9,9 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

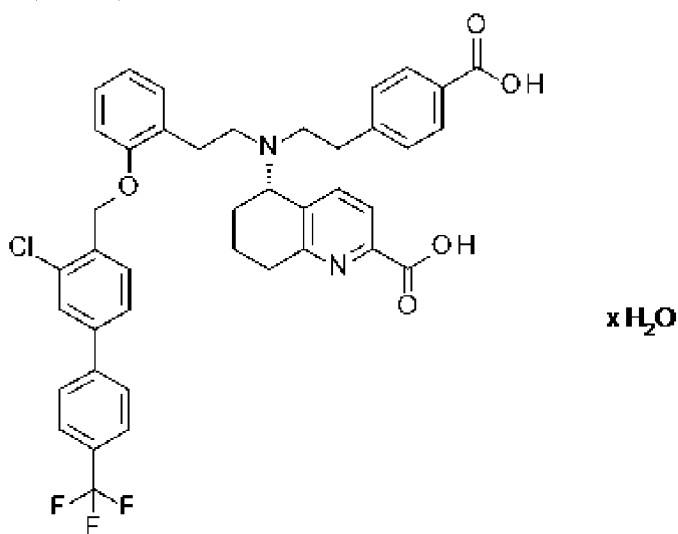
7. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,7, 7,1 и 8,5 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

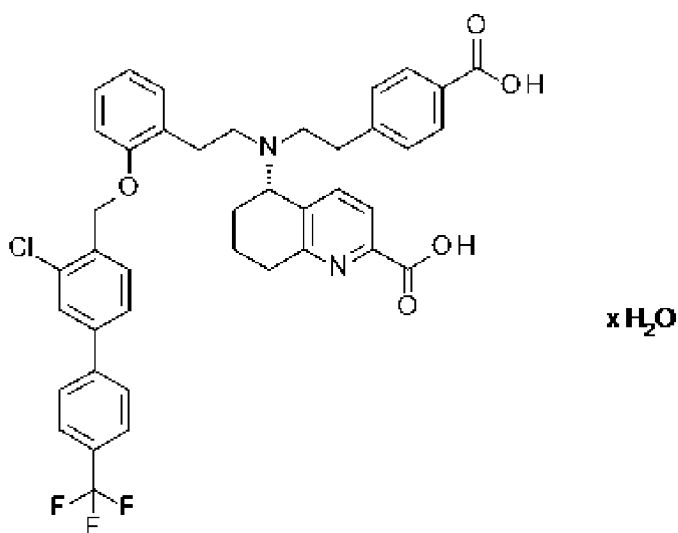
8. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,7, 7,1 и 6,1 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$.

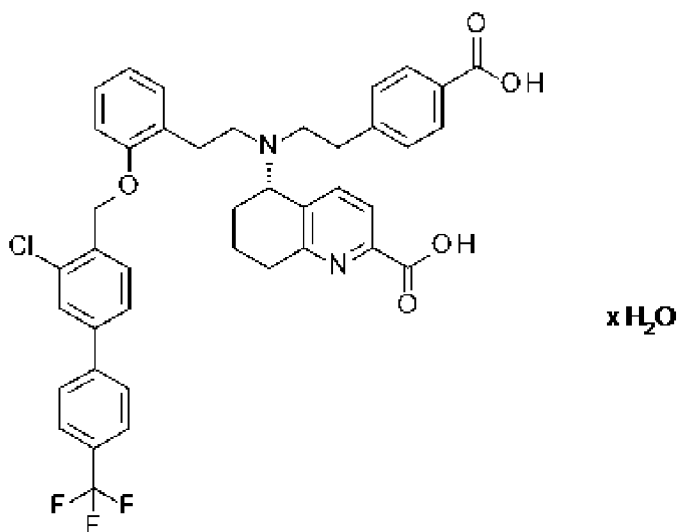
9. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

имеющее рентгеновскую порошковую дифрактограмму, показанную на Фиг. 7 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

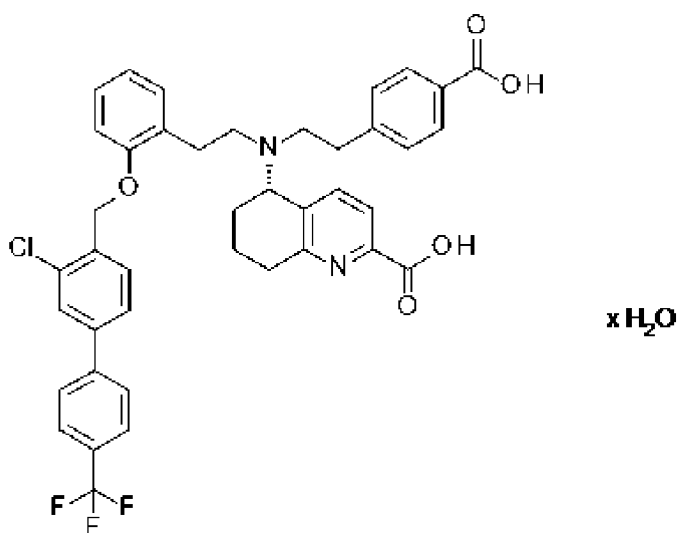
10. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{{3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил}метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,7 при значении угла дифракции $2\Theta \pm 0,2^\circ$, и при этом соединение имеет ДСК-термограмму, показанную на Фиг. 28.

11. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{{3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил}метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту в кристаллической модификации моногидрата II формулы (I-M-II)



(I-M-II),

отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,7 и не содержит пики при (1) 11,1 и 20,5, (2) 11,1 и 29,2, (3) 20,5 и 29,2, (4) 11,1 и 16,0, (5) 11,1 и 16,9 и/или (6) 16,0 и 16,9 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

12. Соединение по п. 11, у которого отсутствуют пики при 11,1 и 29,2 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

13. Соединение по п. 11, у которого отсутствуют пики при 11,1 и 20,5 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма содержит пики при 12,7, 23,9, 13,9, 23,0 и 12,2 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-14 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

16. Соединение по любому из пп. 1-14 для применения в лечении и/или профилактике сердечно-легочных заболеваний.

17. Фармацевтическая композиция по п. 15 для применения в лечении и/или профилактике сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

18. Применение соединения по определению в любом из пп. 1-14 для производства фармацевтической композиции для лечения или предотвращения сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная

гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

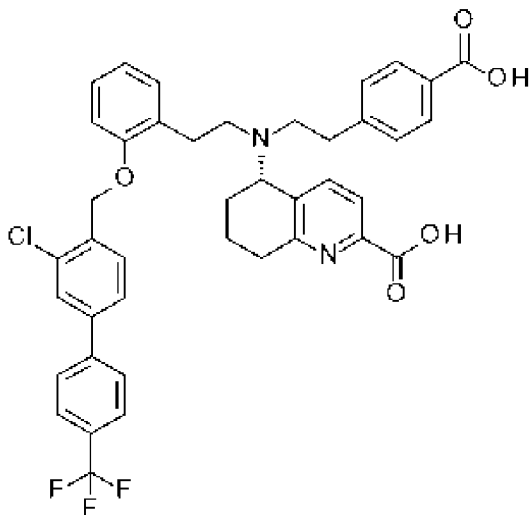
19. Применение соединения по любому из пп. 1-14 для производства стабильной ингаляционной лекарственной формы для применения в ингаляторе сухого порошка.

20. Способ лечения или предотвращения сердечно-легочных нарушений, отличающийся тем, что сердечно-легочное нарушение выбрано из группы, состоящей из легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), включая легочную гипертензию при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочную гипертензию с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что сердечно-легочное нарушение представляет собой легочную гипертензию при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) или легочную гипертензию с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

Полуторагидрат

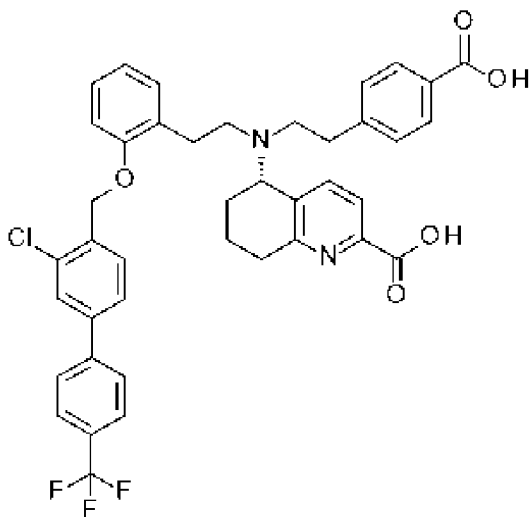
1. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I)



(I),

в кристаллической модификации полуторагидрата, отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,2 и 7,6 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

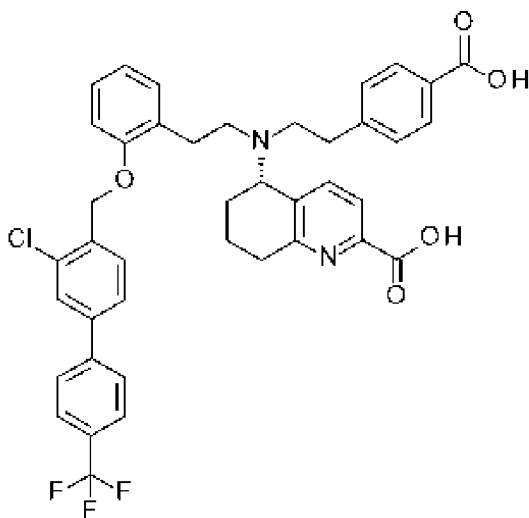
2. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I)



(I),

в кристаллической модификации полуторагидрата, отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,2, 5,1 и 26,4 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

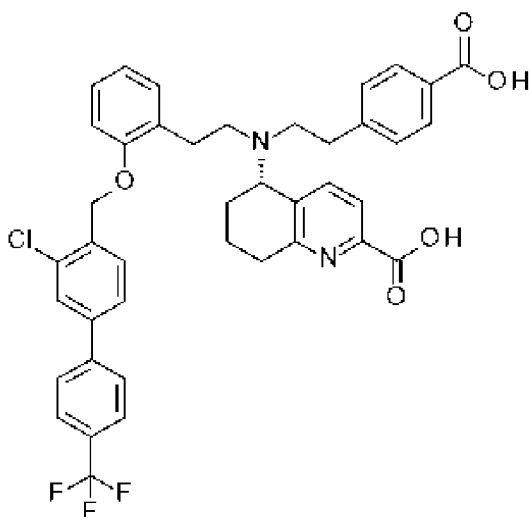
3. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I)



(I),

в кристаллической модификации полуторагидрата, отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пики по меньшей мере при 12,2, 8,6 и 14,5 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

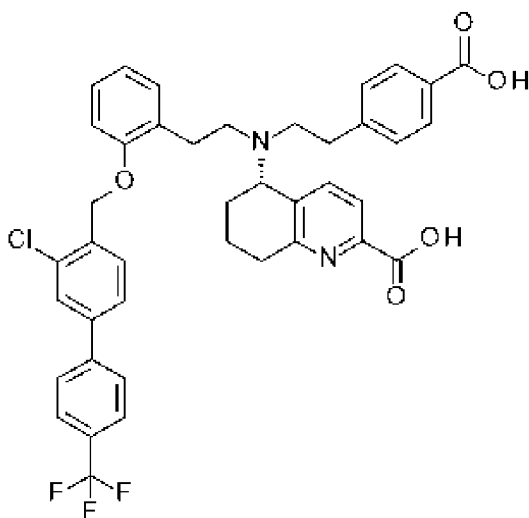
4. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[4-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I)



(I),

в кристаллической модификации полугидрата, имеющее рентгеновскую порошковую дифрактограмму, показанную на Фиг. 9 (измеренную при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения).

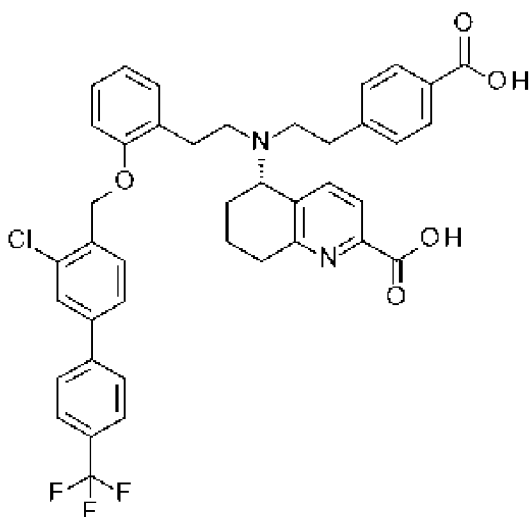
5. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I)



(I),

в кристаллической модификации полугидрата, отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,2 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$, и при этом соединение имеет ДСК-термограмму, показанную на Фиг. 30.

6. Соединение, которое представляет собой (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I)



(I),

в кристаллической модификации полугидрата, отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма (измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения содержит пик по меньшей мере при 12,2 и не содержит пики при (1) 10,6, (2) 25,8 и 6,7 (3) 25,8 и 7,1, (4) 25,8 и 10,6, (5) 10,4, (6) 5,7 и 6,7 и/или (6) 25,5, 5,7 и 6,7 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

7. Соединение по п. 6, у которого отсутствует пик при 10,6 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

8. Соединение по п. 6, у которого отсутствуют пики при 5,7 и 6,7 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма содержит пики при 12,2, 14,5, 18,7, 25,1 и 27,0 при значении угла дифракции $2\theta \pm 0,2^\circ$.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в лечении и/или профилактике сердечно-легочных заболеваний.

12. Фармацевтическая композиция по п. 10 для применения в лечении и/или профилактике сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

13. Применение соединения по определению в любом из пп. 1-9 для производства фармацевтической композиции для лечения или предотвращения сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная

гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

14. Применение соединения по любому из пп. 1-9 для производства стабильной ингаляционной лекарственной формы для применения в ингаляторе сухого порошка.

15. Способ лечения или предотвращения сердечно-легочных нарушений, отличающийся тем, что сердечно-легочное нарушение выбрано из группы, состоящей из легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), включая легочную гипертензию при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочную гипертензию с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-9.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что сердечно-легочное нарушение представляет собой легочную гипертензию при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) или легочную гипертензию с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сокращения и акронимы

абс.	абсолютный
асас	ацетилацетонато
ВІNAP	(2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)
кат.	каталитический
ДИ	Химическая ионизация (в МС)
сое	циклооктен
д	день (дни)
ТСХ	тонкослойная хроматография
ДХМ	дихлорметан
ДМА	диметилацетамид
ДМФ	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
э. и.	энантиомерный избыток
ЭИ	Электронная ударная ионизация (в МС)
энт.	энантиомер/энантиомерно чистый
экв.	эквивалент(ы)
ИЭР	Ионизация электрораспылением (в МС)
EtOAc	этилацетат

ГХ-МС	газовая хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
% по массе	процент по массе
ч	час(ы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография высокого давления
В. Д.	внутренний диаметр
iPrOAc	изопропилацетат
iPrOH	изопропанол
конц.	концентрированный
ЖХ-МС	жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией
ДАЛ	диизопропиламид лития
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
мин	минута(ы)
МС	масс-спектрометрия
МТБЭ	2-метокси-2-метилпропан
ЯМР	спектрометрия ядерного магнитного резонанса
NMP	N-метил-2-пирролидон
Ph	фенил
pTsOH	p-толуолсульфоновая кислота
Rf	индекс удержания (в ТСХ)
ОФ-ВЭЖХ	обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография
RRT	относительное время удержания
Rt	время удержания
КТ	комнатная температура
TESCl	хлортриэтилсилан
ТГФ	тетрагидрофуран
об./об.	объемное соотношение (раствора)
водн.	водный, водный раствор
Tвнутренняя	внутренняя температура
Тоболочки	температура оболочки

АНАЛИТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

ДСК/ТГ

ДСК-термограммы записывали на дифференциальных сканирующих калориметрах (модели DSC7, Pyris-1 или Diamond) от Perkin-Elmer. Измерения проводили при скорости нагрева 20 Кмин⁻¹, используя негерметичные алюминиевые тигли. Проточным газом был

азот. Подготовку образцов не проводили.

ТГА-термограммы записывали, используя термовесы (модели TGA7 и Pyris 1) от Perkin-Elmer. Измерения проводили при скорости нагрева 10 Кмин⁻¹, используя открытые платиновые тигли. Проточным газом был азот. Подготовку образцов не проводили.

РПД

Рентгеновские дифрактограммы записывали при комнатной температуре, используя РД-дифрактометры X'Pert PRO (PANalytical) и STOE STADI-P (излучение Cu K альфа 1, длина волны 1,5406 Å). Подготовку образцов не проводили. Все рентгеновские отражения приведены как значения $^{\circ}2\theta$ (тета) (максимум пика) с разрешением $\pm 0,2^{\circ}$.

Рамановская спектроскопия

Рамановские спектры записывали при комнатной температуре, используя Фурье-Рамановские спектрофотометры (модель RFS 100 и MultiRam) от Bruker. Разрешение составляло 2 см⁻¹. Измерения проводили в стеклянных флаконах или на алюминиевых дисках. Подготовку образцов не проводили.

ИК-спектроскопия

ИК-НПО-спектры записывали при комнатной температуре, используя Фурье-ИК спектрофотометр Tensor 37 с универсальным алмазным НПО-устройством от Bruker. Разрешение составляло 4 см⁻¹. Подготовку образцов не проводили.

Способы ЖХ-МС

Способ А

Прибор: УВЭЖХ система Waters ACQUITY SQD; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм 50×1 мм; элюент А: 1 л воды+0,25 мл 99% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила+0,25 мл 99% муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 90% А → 1,2 мин 5% А → 2,0 мин 5% А нагрев: 50°C; скорость потока: 0,40 мл/мин; УФ-выявление: 210 нм.

Способы ВЭЖХ

Способ В

Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектор и система оценки данных, длина волны измерения 206 нм, ширина полосы: 6 нм, температура термостата 30°C, колонка: chiralpak AD-H, длина: 250 мм, внутренний диаметр: 4,6 мм, размер частиц: 5 мкм, подвижная фаза: А: N-гептан, В: этанол+0,1% диэтиламина, программа градиента: начало 1 мл/мин 70% элюента а, 30% элюента В; 12 мин 1 мл/мин 40% элюента А, 60% элюента В. Растворитель для образца: этанол+0,1% диэтиламина, исследуемый раствор: прибл. 1,0 мг/мл вещества, растворенного растворителями для образцов, вводимый объем: 5 мкл RT: энантиомер 1: 5,8 мин (RRT 1,00), энантиомер 2: 7,2 мин RRT 1,25

Способ С

Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектор и система оценки данных, длина волны измерения 204 нм, ширина полосы: 6 нм, температура термостата 45°C, колонка: chiralpak AD-H, длина: 250 мм, внутренний диаметр: 4,6 мм, размер частиц: 5 мкм, подвижная фаза: А: N-гептан, В: этанол+0,2%

трифторуксусной кислоты+0,1% диэтиламина, программа градиента: 1,5 мл/мин 60% элюента а, 40% элюента б; растворитель для образца: этанол, исследуемый раствор: прибл. 1,0 мг/мл вещества, растворенного растворителями для образцов, вводимый объем: 10 мкл
 RT: энантиомер 1 2,9 мин RRT 1,00 энантиомер 2 3,7 мин RRT 1,28

Способ L

Тип устройства MS: Waters Synapt G2S; тип устройства УВЭЖХ: Waters Acquity I-CLASS; колонка: Waters, HSST3, 2,1×50 мм, C18 1,8 мкм; элюент А: 1 л воды+0,01% муравьиной кислоты; элюент В: 1 л ацетонитрила+0,01% муравьиной кислоты; градиент: 0,0 мин 2% В → 2,0 мин 2% В → 13,0 мин 90% В → 15,0 мин 90% В; нагрев: 50°C; скорость потока: 1,20 мл/мин; УФ-выявление: 210 нм

Способ М

Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектор и система оценки данных, длина волны измерения 226 нм, ширина полосы: 40 нм. Колонка: Zorbax Bonus-RP, длина: 150 мм, внутренний диаметр: 3,0 мм, размер частиц: 3,5 мкм, подвижная фаза: А: вода+0,1% ТФУ, В: АЦН+0,1% ТФУ/метанол=2+1, программа градиента: 0,0 мин 50% В → 12,0 мин 70% В → 17,0 мин 90% В → 25,0 мин 90% В; скорость потока: 0,60 мл/мин; растворитель для образца: изопропанол+0,1% диэтиламина, исследуемый раствор: растворить прибл. 35 мг вещества в 25 мл АЦН и дополнить до 50 мл водой+0,1% ТФУ, (0,7 мг/мл); вводимый объем: 3 мкл

Новый способ М

Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектор и система оценки данных, длина волны измерения 226 нм, ширина полосы: 40 нм. Колонка: XBridge Phenyl, длина: 50 мм, внутренний диаметр: 4,6 мм, размер частиц: 2,5 мкм; температура термостата колонки: 22°C

подвижная фаза: А: буфер pH7 (0,66 г/л (NH₄)₂HPO₄ и 0,58 г/л NH₄H₂PO₄); В: АЦН
 программа градиента: 0,00 мин=95% А, 5% В; t 8,3-11=20% А, 80% В
 скорость потока: 1,2 мл/мин; УФ-лампа: 210 нм

Способ N

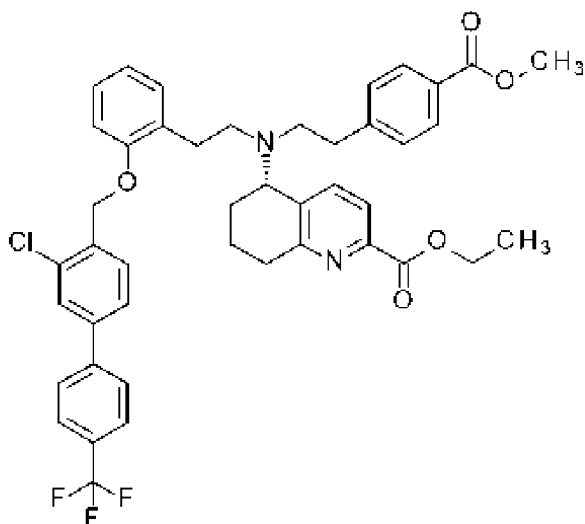
Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектор и система оценки данных, длина волны измерения 210 нм. Колонка: XBridge VEN Phenyl, длина: 50 мм, внутренний диаметр: 4,6 мм, размер частиц: 2,5 мкм, подвижная фаза: А: 0,66 г (NH₄)₂HPO₄ и 0,58 г (NH₄)H₂PO₄ в 1 л воды *in vitro*; В: АЦН, программа градиента: 0,00 мин 95% В → 8,3 мин 80% В → 11,0 мин 80%; скорость потока: 1,2 мл/мин; растворитель для образца: АЦН+вода, вводимый объем: 3 мкл.

А - ХИМИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Пример 1А

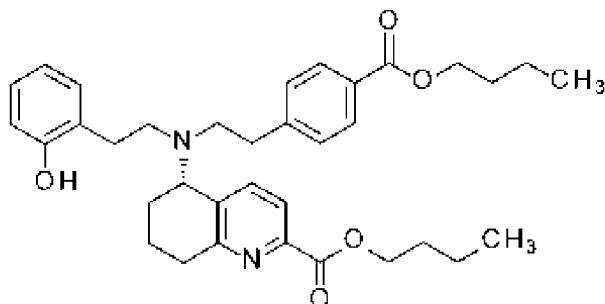
(5S)-5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]{2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (энантиомер 2)



Это соединение синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в примере 92А, WO 2014/012934.

Пример 2А

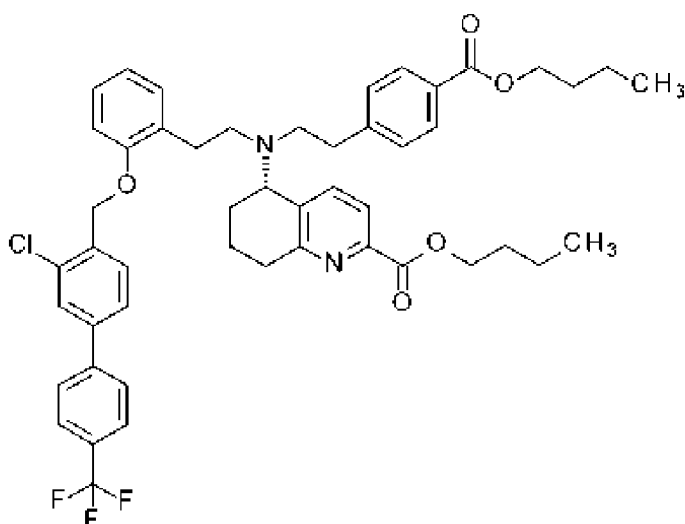
Бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-гидроксифенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксилат



Это соединение синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в примере 10, WO2021/233783.

Пример 3А

Бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-трифторметил]бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксилат

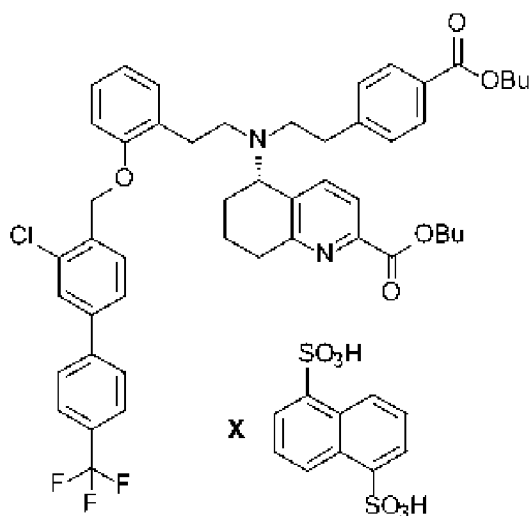


Это соединение синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в примере 11, WO2021/233783.

Дополнительный исходный материал, 4-(бромометил)-3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил (соединение формулы XI) является коммерчески доступным.

Пример 4А

Нафталин-1,5-дисульфоновая кислота - бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}{2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (1:1) аддукт



В 3 л колбе 889,1 г (1,06 моль) бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}{2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил)амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (масло) растворяли в 1850 мл тетрагидрофурана. Добавляли 304,6 г (1,06 моль) нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты при комнатной температуре, перемешивали смесь до ее полного растворения. После этого раствор концентрировали на роторном испарителе при 40°C. Остаток (твердое вещество) сушили до 1126,3 г в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в потоке азота.

Выход (неочищенный продукт): 1126,3 г; 94,4% от теоретического выхода

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ В): 95,3% э. и.

Чистота (площадь): 81,8% (способ N), Rt 16,11 (ВР-диэфир))

Примеры 4В-4Е

Исследования для образования стабильных солей бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата с разными кислотами

4В: добавление (+)-ди-п-толуол-D-винной кислоты

4 г (0,005 моль) бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (масло) постепенно растворяли в общем количестве 75 мл метанола при температуре 50°C. Добавляли теплый раствор 1,8 г (0,005 моль) (+)-ди-п-толуол-D-винной кислоты в 2,5 мл метанола. Наконец, смесь перемешивали в течение уикенда.

В небольшие части реакционной смеси добавляли разные растворители для инициации кристаллизации. Пробовали следующие растворители без какого-либо эффекта: МТБЭ, МИБК, метиленхлорид, толуол. После добавления смеси циклогексана, н-гексана и метилциклогексана образовалось два слоя.

Несколько капель реакционной смеси сушили на стекле выпуклой формы, а полученную высушенную массу соскабливали и окончательно перемешивали в смеси циклогексана, н-гексана и метилциклогексана. Полученные твердые вещества расплавляли.

С метилциклогексаном отделялось твердое вещество. ВЭЖХ-анализ твердых веществ выявил винную кислоту.

После добавления воды в другую часть реакционной смеси отделялось твердое вещество. Твердые вещества было трудно разделить.

Реакционную смесь очищали от растворителей. Получали 3,1 г желтоватых пенных кристаллов.

К пенным кристаллам добавляли 31 мл метилциклогексана и перемешивали в течение 4 часов. Получали 2,8 г светло-желтого твердого вещества.

Определенной соли обнаружить не удалось.

4С: Добавление трифторуксусной кислоты (= ТФУ)

0,21 г (0,2 моль) бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (масло) растворяли в 2 мл ацетонитрила. Добавляли 0,1 мл ТФУ. Образовался оранжевый раствор. Растворители выпаривали в вакууме с получением оранжевого масла.

Образование соли не наблюдали.

4D: Добавление метансульфоновой кислоты

0,26 г (0,3 ммоль) бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (масло) растворяли в 1,5 мл дихлорметана. Добавляли

20,1 мкл метансульфоновой кислоты. Образовался оранжевый раствор. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре кристаллизация отсутствовала.

Растворители выпаривали в вакууме при 40°C с получением желтых пенных кристаллов.

Исследовали несколько растворителей для инициации кристаллизации или очистки.

Дихлорметан, МИБК, МТБЭ, этилацетат, ацетон, ацетонитрил, диоксан, н-бутанол, метанол, этанол, тетрагидрофуран, толуол приводили к получению раствора при комнатной температуре.

Диизопропилэфир, вода, диэтилэфир, циклогексан приводили к образованию липкой массы.

Дальнейшее перемешивание в н-гексане при комнатной температуре снова привело к образованию липкой массы.

Выделить соль было невозможно.

4Е: Добавление камфорсульфоновой кислоты

0,29 г (0,34 ммоль) бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксилата (масло) растворяли в 1,5 мл дихлорметана. Добавляли 80,05 мкл камфорсульфоновой кислоты. Образовался оранжевый раствор.

Растворители выпаривали в вакууме при 40°C с получением желтых пенных кристаллов.

Исследовали несколько растворителей для инициации кристаллизации или очистки.

Дихлорметан, МИБК, этилацетат, ацетон, ацетонитрил, диоксан, н-бутанол, метанол, этанол, тетрагидрофуран, толуол приводили к получению раствора при комнатной температуре.

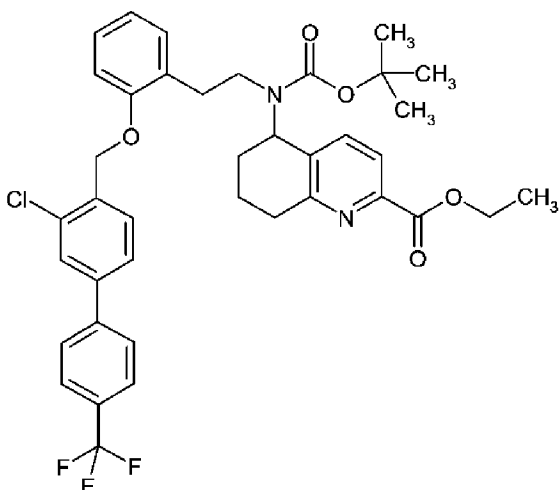
Добавление МТБЭ приводило к образованию маслянистых капель.

Вода, диизопропилэфир, диэтилэфир, циклогексан и н-гептан давали только липкие массы.

Выделить соль было невозможно.

Пример 5А и пример 6А

Этил 5-{(трет-бутоксикарбонил)[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксилат (энантиомеры 1 и 2)



15 г (21,42 ммоль) рацемического этил 5-((трет-бутоксикарбонил)[2-(2-{{3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (пример 22А) разделяли посредством сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ) с хиральной фазой на энантиомеры [колонка: Chiralpak OD-H, 20 мкм, 400 мм x 50 мм; подвижная фаза: диоксид углерода/изопропанол 70:30 (об./об.); скорость потока: 400 мл/мин; давление: 80 бар; УФ-выявление: 220 нм; температура: 37°C]:

Пример 5А (энантиомер 1):

Выход: 5830 мг

Rt=2,83 мин; химическая чистота > 99,9%; > 99% э. и. [колонка: Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250 мм x 4,6 мм; подвижная фаза: диоксид углерода/изопропанол 70:30 (об./об.); скорость потока: 3 мл/мин; УФ-выявление: 210 нм].

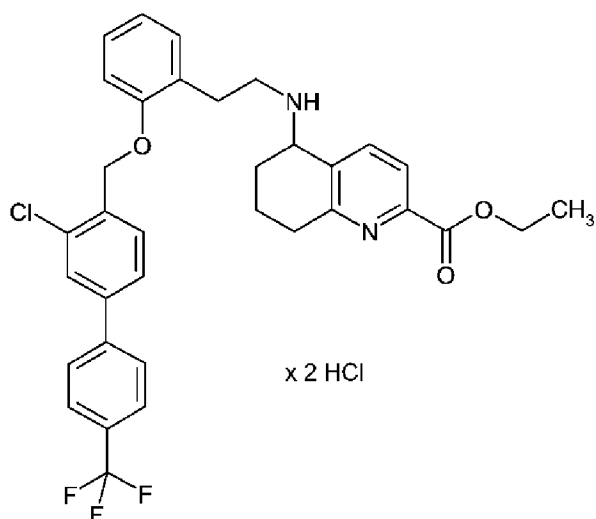
Пример 6А (энантиомер 2):

Выход: 6330 мг

Rt=5,30 мин; химическая чистота > 99%; > 98% э. и. [колонка: Chiralpak OD-H, 5 мкм, 250 мм x 4,6 мм; подвижная фаза: диоксид углерода/изопропанол 70:30 (об./об.); скорость потока: 3 мл/мин; УФ-выявление: 210 нм].

Пример 7А

Этил 5-{{2-(2-{{3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата дигидрохлорид (энантиомеры 1)

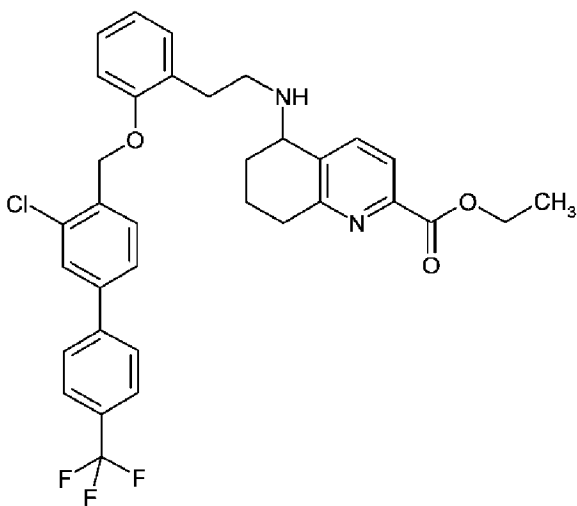


3208 мл 4 н. раствора хлорида водорода в диоксане, разведенного дополнительно 2240 мл диоксана, добавляли к 455 г (641,56 ммоль) этил 5-{(трет-бутоксикарбонил)[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (энантиомер 1, пример 1А) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционный раствор концентрировали досуха, а остаток сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи. Это дало 448,7 г (641,59 ммоль, около 100% от теории) целевого продукта.

ЖХМС (Способ А): $R_t=1,06$ мин; $m/z=609/611$ (M+H)+.

Пример 8А

Этил 5-{{2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (энантиомеры 1)



448,7 г (641,59 ммоль) этил 5-{{2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата дигидрохлорида (энантиомер 1, пример 3А) растворяли в 6869 мл ТГФ, добавляли 268 мл триэтиламина и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Осажденные кристаллы хлорида триэтиламмония затем отфильтровывали и промывали

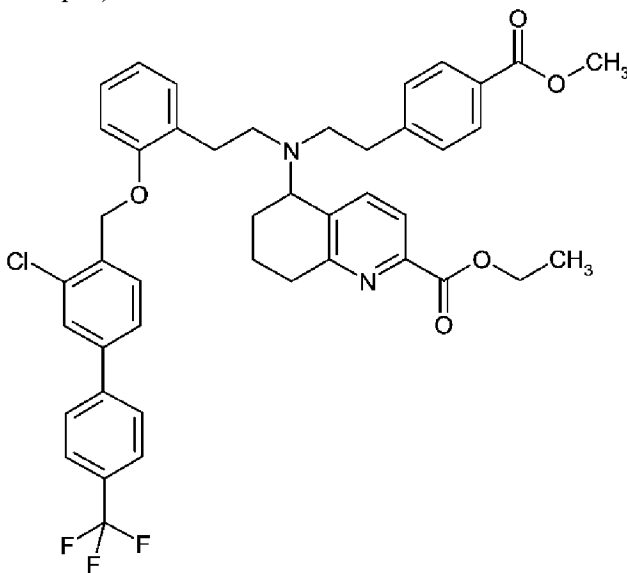
ТГФ. Полученный фильтрат выпаривали досуха. Остаток растворяли в этилацетате, дважды промывали водным раствором хлорида натрия 10% силы, сушили над сульфатом магния, фильтровали и еще раз выпаривали досуха. Это дало 391 г (620,59 ммоль, 97% от теории) целевого соединения.

ЖХМС (Способ А): $R_t=1,08$ мин; $m/z=609/611$ (M+H)+.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/ч/млн): 1,27 (т, 3H), 1,57-1,72 (м, 2H), 1,76-1,87 (м, 1H), 1,87-1,95 (м, 1H), 1,95-2,07 (м, 1H), 2,65-2,88 (м, 6H), 3,75 (ушир. с, 1H), 4,28 (к, 2H), 5,19 (с, 2H), 6,92 (т, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,16-7,26 (м, 2H), 7,65-7,77 (м, 3H), 7,84 (д, 3H), 7,89 (с, 1H), 7,95 (д, 2H).

Пример 9А

Этил 5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (энантиомер 1)



Суспензию 378 г (620,59 ммоль) этил 5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (энантиомер 1, пример 4А), 360 г (1241,19 ммоль) метил 4-(2-йодэтил)бензоата и 98,66 г (930,89 ммоль) безводного карбоната натрия в 8191 мл сухого ацетонитрила перемешивали на бане при температуре 110°C в течение ночи. Затем добавляли еще 360 г (1241,19 ммоль) метил 4-(2-йодэтил)бензоата и 128,65 г (930,89 ммоль) порошкового карбоната калия и нагревали смесь с обратным холодильником еще в течение 72 ч. После охлаждения реакционной смеси неорганические соли отфильтровывали, а полученный фильтрат выпаривали досуха. Полученный остаток растворяли в этилацетате, дважды промывали водным раствором хлорида натрия 10% силы, сушили над сульфатом магния, фильтровали и затем еще раз выпаривали досуха. Полученный остаток хроматографически очищали на силикагеле (9 кг) 2 частями (подвижная фаза: петролейный эфир/этилацетат 8:2 → 7:3). Это дало 397 г (551,32 ммоль, 89% от теории) целевого соединения.

ЖХМС (Способ А): $R_t=1,67$ мин; $m/z=771/773$ (M+H)+.

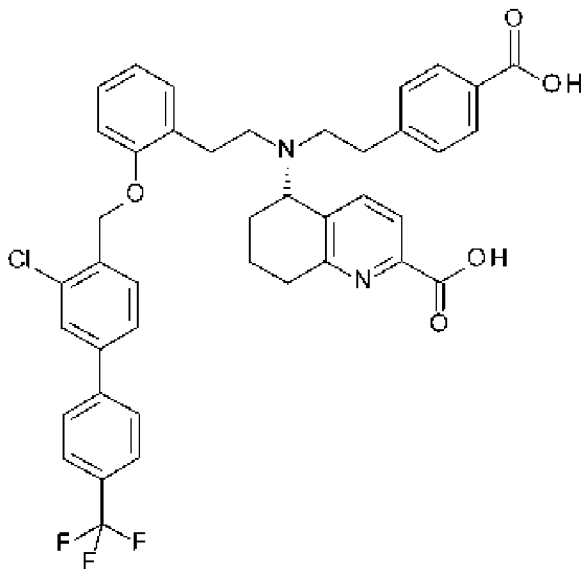
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, δ/ч/млн): 1,27 (т, 3H), 1,37-1,52 (м, 1H), 1,52-1,67 (м,

1H), 1,85-1,96 (м, 1H), 1,96-2,05 (м, 1H), 2,56-2,80 (м, 10H), 3,81 (с, 3H), 3,97-4,09 (м, 1H), 4,26 (к, 2H), 5,07 (м, 2H), 6,87 (т, 1H), 7,01-7,16 (м, 4H), 7,23 (т, 1H), 7,35-7,48 (м, 2H), 7,53 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,77-7,89 (м, 5H).

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ

Сравнительный пример 11

(5S)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота



2450 мг (3,18 ммоль) этил (5S)-5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]{2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (пример 1А, энантиомер 2) растворяли в 25 мл диоксана, добавляли 9,5 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции диоксан удаляли на роторном испарителе, а оставшуюся смесь разводили около 50 мл воды. Затем смесь подкисляли до рН 4-5, используя уксусную кислоту. Осажденное твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием и повторно промывали водой (около 50 мл воды всего). Затем твердое вещество растворяли в 50 мл воды и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После еще одной фильтрации с отсасыванием твердое вещество снова промывали водой, а затем сушили в условиях высокого вакуума в течение ночи при 40°C. Таким образом получили 2300 мг (2,9 ммоль, 93% чистота, содержит неизвестные количества моноватриевой соли, имеющей такое же время удержания) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (Способ А): $R_t=1,37$ мин; $m/z=729/731$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ч/млн]=1,38-1,71 (м, 2H), 1,84-2,08 (м, 2H), 2,59-2,84 (м, 10H), 3,97-4,11 (м, 1H), 4,99-5,16 (м, 2H), 6,87 (т, 1H), 7,05 (ушир. д, 2H), 7,12 (ушир. д, 2H), 7,23 (ушир. т, 1H), 7,38-7,48 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,71-7,91 (м, 7H), 11,90-13,60 (ушир. с, около 2H).

РПД: аморфная фаза, смотрите Фиг. 33

Определение абсолютной конфигурации сравнительного примера 11 посредством ККД-спектроскопии:

Колебательный круговой дихроизм (ККД) представляет собой общепринятую методику определения абсолютной конфигурации хиральных молекул (смотрите United States Pharmacopeial Convention (USP) и The National Formulary (USP-NF), second suppl. USP-NF 34, главы 782 и 1782, June 1, 2016 и Abs. config. by VCD, white paper BioTools, 2017).

Этапы определения являются следующими:

1. Экспериментальный ККД-спектр измеряли, используя ДМСО. Измерение образца, примера 1, проводили при концентрации 5,5 мг/0,15 мл.

2. ККД одного из энантиомеров рассчитывают, используя неэмпирический метод, используя

Gaussian09™ (коммерчески доступный пакет программного обеспечения). Затем получают ККД-спектр другого энантиомера путем изменения знаков всех полос или расчета ККД зеркальной структуры.

3. Последним шагом является сравнение экспериментального спектра с двумя рассчитанными спектрами для определения энантиомера, который дает наилучшую корреляцию между знаками и интенсивностями сигналов. Доверительный уровень перекрытия между двумя такими спектрами можно рассчитать, используя программное обеспечение CompareVOA™.

ККД-спектрометр: ChiralIR-2X w/ DualPEM

Концентрация: 5,5 мг/0,15 мл примера 1 в ДМСО

Разрешение: 4 см-1

Настройки PEM: 1400 см-1

Число сканирований/время измерения: 20 часов

Ячейка для образцов: BaF2

Длина пути: 100 мкм

Подробности расчетов:

Gaussian версии: Gaussian 09

Общий низкоэнергетический конформер, используемый для Boltzman sum: 92

Методология и основа для расчета DFT: B3LYP/6-31G(d)

Рассчитанная абсолютная конфигурация: S

Абсолютная конфигурация сравнительного примера 11 определена как (S)-энантиомер на основании согласованности ККД-спектра. Доверительный уровень определения составлял 94%.

Определение термостабильности сравнительного примера 11:

0,3 мг сравнительного примера 11 растворяли в 0,1 мл диметилсульфоксида и 0,4 мл ацетонитрила. Затем добавляли 1,0 мл воды. Для полного растворения флакон для ВЭЖХ встряхивали и обрабатывали ультразвуком. Раствор немедленно анализировали посредством ВЭЖХ (референс при t₀). Отвешивали 0,3 мг исследуемого соединения в другой флакон для ВЭЖХ. Флакон закрывали крышкой и хранили в течение 7 дней в

нагревательном блоке при 90°C.

После этого флакон открывали и добавляли к подвергнутому стрессу соединению 0,1 мл диметилсульфоксида и 0,4 мл ацетонитрила. Затем добавляли 1,0 мл воды. Для полного растворения флакон для ВЭЖХ встряхивали и обрабатывали ультразвуком. Образец анализировали посредством ВЭЖХ (образец через 1 неделю). Площади пиков в процентах использовали для количественной оценки.

Таблица 11:

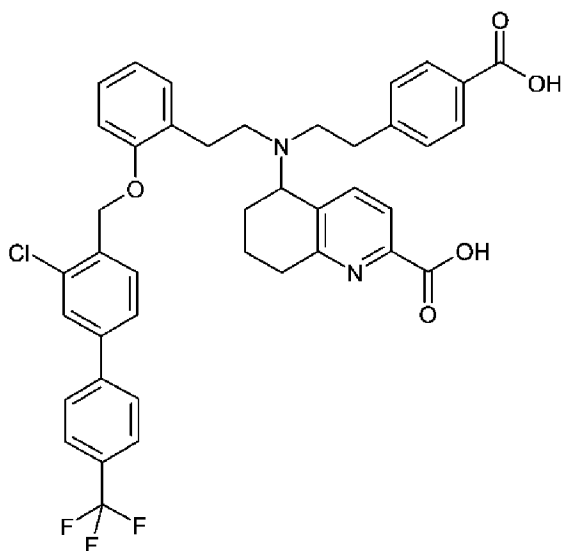
Способ ВЭЖХ								
элюент:	A= 5 мл HClO ₄ /л воды B= АЦН				градиент:	Время (мин)	% В	скорость потока (мл/мин)
колонка:	Nucleodur 100 C18ec 3 мкм 50*2 мм					0,00	2,0	0,750
Темп.:	30	°C				1,00	2,0	0,750
ДВ УФ:	210	нм				9,00	98,0	0,750
Поток ВЭЖХ:	0750	мл/мин.				13,00	98,0	0,750
						13,50	2,0	0,750
						15,00	2,0	0,750

Было обнаружено, что сравнительный пример 11 был стабильным в течение периода исследования.

Кроме того, несколько примеров, описанных в WO 14/012934-A1, демонстрируют лишь ограниченную термостабильность (при 90°C, 7 дней): например, пример 2 (сравнительный пример 5, экспериментальная часть), 24 (сравнительный пример 6, экспериментальная часть), 25 (сравнительный пример 7, экспериментальная часть), 28 (сравнительный пример 8, экспериментальная часть), 29 (сравнительный пример 9, экспериментальная часть) и пример 31 (сравнительный пример 10, экспериментальная часть).

Сравнительный пример 12

(5R)-5-{{2-(4-карбоксифенил)этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота (энантиомер 1)



291 г (377,29 ммоль) этил 5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]{2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (энантиомер 1, пример 5А) растворяли в 3000 мл диоксана, добавляли 1132 мл 1 н. водного раствора гидроксида натрия и затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции диоксан удаляли на роторном испарителе, а оставшуюся смесь разводили около 6000 мл воды. Затем смесь подкисляли до pH 4-5, используя уксусную кислоту. Осажденное твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием и повторно промывали водой (около 3000 мл воды всего). Затем твердое вещество сушили в условиях высокого вакуума 3 дня при комнатной температуре, используя сушильный агент пентоксид фосфора. Сушильный агент затем удаляли, а твердое вещество сушили при 40°C еще в течение 48 ч. Таким образом получили 249 г (342,15 ммоль, 91% от теории) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (Способ А): Rt=1,33 мин; m/z=729/731 (M+H)+.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [ч/млн]=1,37-1,66 (м, 2H), 1,84-2,05 (м, 2H), 2,56-2,81 (м, 10H), 3,98-4,08 (м, 1H), 5,01-5,14 (м, 2H), 6,87 (т, 1H), 7,05 (д, 2H), 7,12 (д, 2H), 7,23 (т, 1H), 7,39-7,47 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,71-7,90 (м, 7H), 11,60-13,85 (ушир. с, около 2H).

Поскольку абсолютная конфигурация для сравнительного примера 11 была определена как (5S), соответствующая абсолютная конфигурация сравнительного примера 12 должна быть противоположной, т. е. (5R).

Сравнительный пример 13

Мононатрий (5R)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (энантиомер 1)

В сосуд добавляли 60 г аморфного (5R)-5-([2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]{2-[4-(метоксикарбонил)фенил]этил}амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилата (сравнительный пример 12) и 800 г ацетона. Сосуд нагревали до температуры обратного

холодильника. Твердое вещество, образованное при температуре обратного холодильника, фильтровали после охлаждения до комнатной температуры.

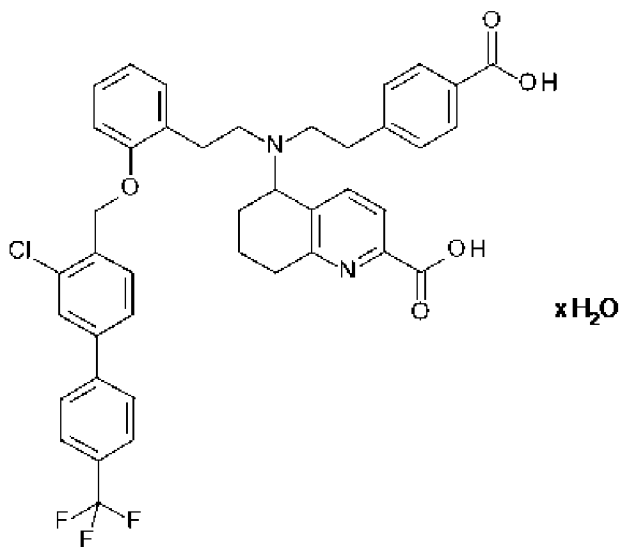
Выход: 8 г сухого продукта, 13% от теор.

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ С): 100% э. и.

(ICP): содержание натрия: 3,1% натрия

Сравнительный пример 14

(5R)-5-{{2-(4-карбоксифенил)этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси)фенил]этил}амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат II (энантиомер 1)



174,2 г сравнительного примера 12 перемешивали с обратным холодильником с 2003,3 г ацетона. Смесь охлаждали до 20°C и отфильтровывали нерастворимое твердое вещество (19,5 г после высушивания). В фильтрат добавляли 273 г ацетона, нагревали его до 57°C и добавляли 1101,4 г воды и 0,4 г затравочных кристаллов моногидрата II, R энантиомера (полученных в ходе мелкомасштабных предварительных экспериментов аналогично настоящей процедуре). Затем добавляли 1101,4 г воды и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт отфильтровывали и сушили при 55°C в вакууме (30 мбар) до 143,8 г.

Получили дополнительные 20,3 г из 21,0 г сравнительного примера 12, полученного в соответствии с той же самой процедурой.

Твердые вещества объединяли до 164,1 г и 161,0 г этих твердых веществ и перемешивали с обратным холодильником с 1993,0 г ацетона. При этой температуре добавляли 930,0 г воды и 0,8 г затравочных кристаллов моногидрата II, энантиомера R (полученных в ходе мелкомасштабных предварительных экспериментов аналогично настоящей процедуре) и охлаждали до 50°C. Затем добавляли 200,0 г воды и 400,0 г ацетона для улучшения перемешивания. Перемешивали в течение 1 ч при 50°C, затем добавляли 1263,0 г воды, перемешивали в течение 30 мин, охлаждали в течение 2 ч до 20°C и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт отфильтровывали и сушили при 55°C в вакууме (30 мбар) до 154,4 г.

Часть твердого вещества (95,0 г) растворяли при 40°C в 916,7 г ацетона, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали раствор для осветления. Добавляли 170,1 г воды, через 30 мин добавляли затравочные кристаллы моногидрата II, энантиомера R (полученные в ходе мелкомасштабных предварительных экспериментов аналогично настоящей процедуре) и перемешивали в течение ночи. Жидкую суспензию нагревали до 50°C, полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, инокулировали затравочными кристаллами моногидрата II, энантиомера R (полученными в ходе мелкомасштабных предварительных экспериментов аналогично настоящей процедуре) и перемешивали в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали, промывали смесью 76,0 г ацетона и 19,0 г воды (8:2) и отсасывали досуха до 68,4 г.

Фильтрат концентрировали при 40°C/от 250 до 15 мбар, а осажденное твердое вещество отфильтровывали. 28,2 г твердого вещества растворяли в 157,2 г смеси ацетона и воды (9:1 масс./масс.) при 55°C, охлаждали до 15°C. После добавления 10 г воды проводили инокуляцию затравочными кристаллами моногидрата II, энантиомера R (полученными в ходе мелкомасштабных предварительных экспериментов аналогично настоящей процедуре) и перемешивали в течение ночи при 15°C. Суспензию нагревали до 50°C, перемешивали в течение 30 мин и охлаждали до 20°C в течение 4 ч. Ее снова нагревали до 50°C в течение 1 ч, охлаждали до 15°C в течение 4,5 ч и перемешивали в течение ночи при 15°C. Твердое вещество отфильтровывали, промывали 28 г смеси ацетона и воды (8:2 масс./масс.) и отсасывали досуха до 20,6 г.

Твердые вещества объединяли до 87,0 г целевого соединения.

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ С): 99,8% э. и.

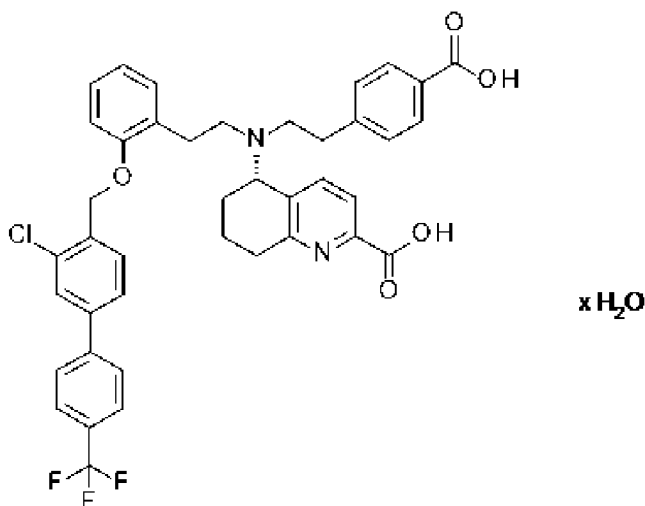
Чистота (способ М, площадь): 99,7%, Rf 9,33 мин

РПД: моногидрат II

ПРИМЕРЫ

Пример 1

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат II (затравочные кристаллы)



x H₂O

(I-M-II),

2,0 г (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I) (полученной аналогично сравнительному примеру 11) растворяли в 16,2 г ацетона и 1,8 г воды (8:1 смесь), добавляли еще 1,8 г воды. Прозрачный раствор перемешивали в течение ночи, при этом кристаллизация началась через 1,5 ч. Твердые вещества отфильтровывали путем отсасывания, промывали 2 г смеси ацетон/вода (8:2) и сушили в течение ночи при 60°C в вакууме с атмосферой азота:

Выход: 1,5 г белого твердого вещества, 75% от теории

РПД: моногидрат II, рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.

34

Отражения (максимумы пиков) [$^{\circ}$ 2 тета]
5,7
6,1
7,1
8,5
9,4
9,9
10,2
10,8
11,4
11,6
11,7
12,2
12,7
13,0
13,9
14,2
14,5
15,1
15,3
15,7
15,9
16,1
16,4
17,1

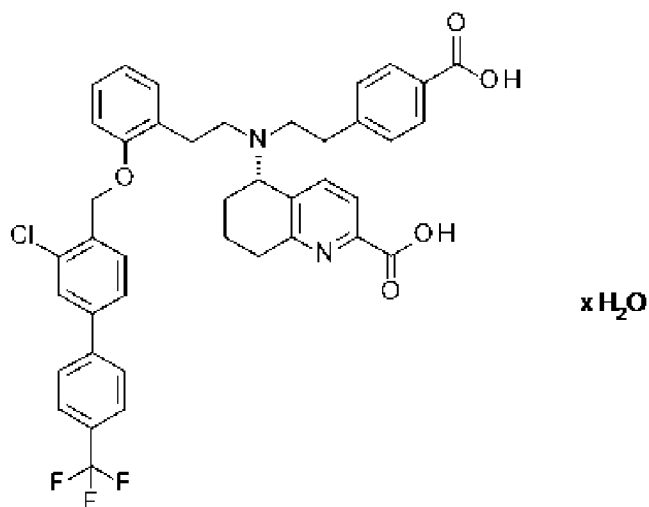
17,3
17,7
17,9
18,3
18,5
18,7
19,1
19,7
19,8
20,2
20,4
20,8
21,1
21,2
21,6
22,0
22,3
22,8
23,0
23,4
23,8
24,2
24,4
24,4
25,1
25,5
26,2
26,4
27,1
27,4
27,7
28,0
28,5
28,9

29,2
29,5
29,7
30,0
30,4
30,6
31,2
31,6
32,2
32,4
32,8

Пример 2

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота в виде моногидрата II

(путь 3, кристаллизация из ацетона, метанола и воды)



1067 г тетрагидрофурана помещали в 6 л стеклянный аппарат для перемешивания и частями добавляли 333 г (0,396 моль) аддукта нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты - бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (1:1) (пример 4А) с перемешиванием. Добавляли 1335 мл воды, а затем водный аммиак (27%) при 20°C - 25°C до достижения рН 7,8-8,2 (прибл. 46 г). Добавляли 1440 г диизопропилового эфира, водную фазу отделяли, органическую фазу снова промывали 1335 мл воды/1 мл 27% аммиака в воде, а затем 1335 мл воды. Органическую фазу фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца, покрытую 200 г сульфата натрия (безводного), промывали 200 г диизопропилового эфира, а фильтрат концентрировали в вакууме при 40°C с получением 267 г остатка после выпаривания.

Остаток после выпаривания растворяли в 848 г диоксана, добавляли 1583 г 1 н. раствора гидроксида натрия и перемешивали смесь при 60°C в течение 5,5 ч. Затем добавляли 1480 г этилацетата при 20°C, отделяли водную фазу продукта (раствор динатриевой соли), промывали 1480 г этилацетата, а остаточный этилацетат отгоняли при максимальной температуре 40°C в вакууме. Остаток разводили 2500 г воды и часть раствора динатриевой соли (1178 г) каплями добавляли в смесь 1095 г тетрагидрофурана и 137 г 10% хлористоводородной кислоты до достижения pH 4,0.

Расход раствора динатриевой соли устанавливают по отношению к количеству используемой хлористоводородной кислоты и рассчитывают количество хлористоводородной кислоты для превращения дополнительных частичных количеств. Вторую аликвоту раствора динатриевой соли (1789 г) каплями добавляли в рассчитанные количества тетрагидрофурана (1789 г) и хлористоводородной кислоты 10% силы (208 г) до достижения pH 4,0.

Третью аликвоту раствора динатриевой соли (1510 г) каплями добавляли в рассчитанные количества тетрагидрофурана (1505 г) и хлористоводородной кислоты 10% силы (175 г) до достижения pH 4,0.

Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме при максимальной температуре 40°C, пока не содержащая растворитель вода не конденсировалась на конденсаторе с обратным холодильником. Осажденное твердое вещество отфильтровывали с отсасыванием и промывали 750 г воды.

Используя такую же процедуру, проводили преобразование 2-ой и 3-ей части, каждая по 333 г, аддукта нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты - бутил-(5S)-5-([2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (1:1) (пример 4A) в соответствии с процедурой, описанной выше.

Объединенные влажные продукты сушили при 60°C в потоке азота в вакууме с получением 587 г (прибл. 91% от теор.) целевого соединения формулы I.

Кристаллизация:

Твердое вещество (587 г) нагревали до 50°C со смесью 3674 г ацетона и 470 г воды. Полученный раствор фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца и нагревали до 40°C. Фильтрат смешивали с 1,5 г затравочных кристаллов (5S)-5-([2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата II (пример 1), охлаждали до 20°C за 2 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и в течение 2 ч снова нагревали до 50°C. Смесью перемешивали в течение 0,5 ч, охлаждали до 20°C за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и снова нагревали до 50°C в течение 2 ч. Ее охлаждали до 20°C за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и отфильтровывали твердое вещество с отсасыванием. Влажный продукт промывали смесью 800 г ацетона и 90 г воды и сушили до постоянной массы 361 г при 25°C в потоке азота в вакууме.

Контроль качества в процессе производства и модификация полученного продукта

не отвечали требованиям. Следовательно, его снова перекристаллизовывали.

Твердое вещество (361 г) нагревали до 50°C со смесью 1949 г ацетона и 217 г воды. Полученный раствор фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца и нагревали до 50°C. Его смешивали с 1,5 г затравочных кристаллов (5S)-5-{{2-(4-карбоксифенил)этил}[2-(2-{{3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата II (пример 1), охлаждали до 20°C за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и в течение 3 ч снова нагревали до 50°C. Смесью перемешивали в течение 0,5 ч, охлаждали до 20°C за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и снова нагревали до 50°C в течение 3 ч и перемешивали в течение 0,5 ч. Ее охлаждали до 20°C за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и отфильтровывали твердое вещество с отсасыванием. Влажный продукт сушили при 25°C в потоке азота в вакууме до постоянной массы 271 г.

Контроль в процессе производства подтвердил достаточное качество, но необходимая модификация продукта не была получена. Следовательно, его снова перекристаллизовывали.

Твердое вещество (271 г) нагревали до 50°C со смесью 1668 г ацетона и 75 г воды. Полученный раствор фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца и нагревали до 50°C. Его охлаждали до 45°C, добавляли 1,5 г затравочных кристаллов (5S)-5-{{2-(4-карбоксифенил)этил}[2-(2-{{3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата II (пример 1), охлаждали до 20°C за 3 ч, перемешивали в течение 0,5 ч и нагревали до 40°C в течение 1 ч. Суспензию перемешивали в течение 0,5 ч, охлаждали до 20°C за 3 ч и отфильтровывали твердое вещество с отсасыванием. Влажный продукт сушили до постоянной массы при 25°C в потоке азота в вакууме.

Контроль в процессе производства подтвердил качество и модификацию продукта в соответствии с требованиями.

Выход: 117 г моногидрата II; 18% от теоретического выхода.

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ С): 99,6% э. и.

Чистота (площадь): 99,8% (способ М, Rt 9,33 мин)

РПД: моногидрат II, рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг.

35

после микронизации:

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ С): 100,0% э. и.

Чистота (площадь): 99,7% (способ М, Rt 9,35 мин)

РПД: моногидрат II с частичной аморфизацией, рентгеновская порошковая дифрактограмма показана на Фиг. 36

Моногидрат II до микронизации: смотрите Фиг. 35

Отражения (максимумы пиков) [° 2 тета]
5,7

6,1
6,3
7,1
8,5
9,9
10,1
10,2
10,8
11,4
11,6
11,8
12,2
12,7
13,0
13,9
14,3
14,5
15,1
15,3
15,7
15,9
16,2
16,4
17,1
17,3
17,7
17,9
18,3
18,5
18,8
19,2
19,8
20,3
20,5

20,8
21,1
21,3
21,6
22,0
22,4
22,8
23,1
23,3
23,5
23,8
24,2
24,5
25,1
25,4
25,6
26,2
26,4
26,7
27,1
27,4
27,7
28,1
28,3
28,5
28,9
29,2
29,5
29,8
30,0
30,6
30,7
31,2
31,7

32,2
32,4
32,8
34,8
35,3
36,3

Моногидрат II после микронизации (частичная аморфизация), Фиг. 36

Отражения (максимумы пиков) [$^{\circ}$ 2 тета]
5,7
6,1
7,1
8,5
9,9
10,1
10,8
11,5
11,6
12,2
12,7
13,0
13,9
14,2
15,2
15,3
15,7
16,4
17,2
17,3
17,7
18,0
18,3
18,5
18,8
19,1

19,8
20,2
20,8
21,1
21,3
21,6
22,1
22,4
23,1
23,4
23,5
23,9
24,3
24,5
25,2
25,4
25,6
26,3
27,1
27,5
28,9
29,5
30,6
32,4

Пример 3

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I (затравочные кристаллы)

2,0 г (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I) (полученной аналогично сравнительному примеру 11) растворяли в 8,1 г метанола и 1,8 г воды, добавляли 8,1 г ацетона и еще 1,8 г воды. Перемешивали в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали путем отсасывания, промывали 2 г смеси ацетон/вода (8:2) и сушили в течение ночи при 60°C в вакууме с атмосферой азота.

Выход: 1,8 г белого твердого вещества, 90% от теории.

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ С): 92,0% э. и.

Чистота (площадь): 97,3% (способ М, Rt 8,94 мин)

РПД: моногидрат I, смотрите Фиг. 37

Отражения (максимумы пиков) [$^{\circ}$ 2 тета]
5,7
7,1
9,9
10,2
10,7
11,4
12,2
12,8
14,0
15,1
15,6
15,9
17,2
17,7
19,2
19,5
19,8
20,2
20,3
20,7
21,0
22,2
22,9
23,4
23,8
24,2
24,5
25,0
25,7
26,0
26,4

	28,8
	29,1
	30,5
	32,1

Пример 4

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновая кислота в виде моногидрата I

Высвобождение дибутилэфира из соли NSA:

800 г тетрагидрофурана помещали в 6 л стеклянный аппарат для перемешивания и частями добавляли 250 г (0,30 моль) нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты - бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}[2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоксилата (1:1) (пример 4А) с перемешиванием. Добавляли 1 л воды, а затем 27% водный аммиак при 20°C - 25°C до достижения рН 7,8-8,2 (прибл. 27 г). Добавляли 1080 г диизопропилового эфира, водную фазу отделяли, органическую фазу снова экстрагировали 1 л воды/0,8 мл 27% водного аммиака, а затем промывали 1 л воды. Органическую фазу фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца, покрытую 150 г сульфата натрия (безводного), промывали 150 г диизопропилового эфира, а фильтрат концентрировали при 40°C в вакууме с получением 192 г остатка после выпаривания.

Сапонификация дибутилэфира:

Остаток после выпаривания растворяли в 610 г тетрагидрофурана, добавляли 1139 г 1 н. раствора гидроксида натрия и перемешивали смесь при 60°C в течение 24 ч. Затем добавляли 875 г этилацетата при 20°C, отделяли водную фазу продукта (раствор двуназиевой соли), а остаточный этилацетат отгоняли при максимальной температуре 40°C в вакууме.

Образование свободной кислоты формулы I:

Остаток разводили 1875 г воды, фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца и каплями добавляли часть раствора двуназиевой соли (835 г) в смесь 821 г тетрагидрофурана и 103 г 10% хлористоводородной кислоты до достижения значения рН 4,0. Добавляли 174 г хлорида натрия и 420 г тетрагидрофурана и отделяли фазу органического продукта.

Расход раствора двуназиевой соли устанавливают по отношению к количеству используемой хлористоводородной кислоты и рассчитывают количество хлористоводородной кислоты для превращения дополнительных частичных количеств. Каплями добавляли вторую аликвоту раствора двуназиевой соли (2000 г) в рассчитанные количества тетрагидрофурана (2116 г) и хлористоводородной кислоты 10% силы (246 г) до достижения рН 4,0. Добавляли 174 г хлорида натрия и 420 г тетрагидрофурана и отделяли фазу органического продукта. Добавляли объединенные водные фазы с 261 г хлорида

натрия и 1043 г тетрагидрофурана и отделяли фазу органического продукта. Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме до остаточного объема 800 мл при максимальной температуре 40°C.

Кристаллизация:

Добавляли 184 г тетрагидрофурана и каплями добавляли смесь 646 г метанола и 291 г воды при 20°C с перемешиванием. Это смешивали с 0,8 г (5S)-5-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил]-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (пример 3) и перемешивали в течение 12 ч. Твердое вещество отделяли и промывали смесью 112 г метанола и 112 г воды. Затем твердое вещество сушили до 127 г в вакууме при 20°C. Вторую порцию массой 128 г готовили, используя такую же самую процедуру.

Объединенные твердые вещества нагревали до 50°C со смесью 1020 г ацетона и 1020 г метанола и охлаждали до 20°C. Полученный раствор фильтровали через фильтровальную пластину Зейтца, нагревали до 50°C и каплями добавляли 460 г воды в течение 30 минут. Это инокулировали 1,5 г затравочных кристаллов моногидрата I (пример 3), перемешивали в течение 30 минут, охлаждали до 20°C в течение по меньшей мере 30 мин и отфильтровывали твердое вещество с отсасыванием. Влажный продукт перемешивали с 2550 г воды в течение 12 часов, затем отфильтровывали с отсасыванием и дважды промывали 510 г воды. Влажный продукт сушили до постоянной массы при 20°C в потоке азота в вакууме.

Выход: 230 г моногидрата I, (I-M-I); 71% от теор.

Чистота (площадь): 96,0% (способ M, Rt 8,94 мин)

Энантиомерная чистота (ВЭЖХ, способ C): 99,3% э. и.

РПД: моногидратная форма I; смотрите Фиг. 38

Отражения (максимумы пиков) [$^{\circ}$ 2 тета]
5,7
6,9
7,2
7,4
9,9
10,7
11,1
11,5
12,0
12,2
12,4
12,8

13,7
14,1
14,3
15,2
15,6
16,0
16,9
17,2
17,5
17,7
18,0
18,4
18,8
19,1
19,9
20,3
20,5
20,7
20,9
21,3
21,9
22,2
22,5
23,0
23,2
23,4
23,7
24,1
24,4
25,1
25,8
26,1
26,5
26,8

28,8
29,4
30,0
30,6
31,0
32,2
35,4

Пример 5

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота в виде моногидрата I

В инертизированном 2 л реакторе бутил-(5S)-5-({2-[4-(бутоксикарбонил)фенил]этил}{2-(2-гидроксифенил)этил]амино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоксилат (пример 2А, WO2021/233783) растворяли при Тоболочки=22°C (50,8 г, 1,0 экв.) в ацетонитриле (380 мл). Раствор отгоняли при Тоболочки=50°C и 120 мбар. Затем снова добавляли ацетонитрил (380 мл) и снова отгоняли смесь в тех же самых условиях. В раствор добавляли ацетонитрил (660 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 4-(бромометил)-3-хлор-4'-(трифторметил)[бифенил](биарилбензилбромид) (53,5 г, 1,2 экв.) и снова перемешивали смесь в течение 5 мин до растворения. Затем добавляли карбонат цезия (83,1 г, 2,0 экв.) и перемешивали смесь в течение 4 часов. Затем в суспензию снова добавляли карбонат цезия (20,8 г, 0,5 экв.) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Суспензию продукта осветляли путем фильтрации, а фильтрационный осадок один раз промывали над котлом с ацетонитрилом (110 мл). Фильтрационный осадок отбрасывали.

Органический реакционный раствор концентрировали в инертизированном 2 л реакторе при 90 мбар и Тоболочки=45°C до высыхания дистиллята. Когда Тоболочки=23°C, добавляли ТГФ (425 мл). Раствор концентрировали при 150 мбар и Тоболочки=45°C до высыхания дистиллята. В раствор добавляли ТГФ (425 мл) и 4% NaOH (680 мл). Эмульсию нагревали до Твнутр.=60°C и перемешивали еще в течение 20 часов.

Раствор охлаждали до Твнутр.=23°C, добавляли деионизированную воду (800 мл) и этилацетат (435 мл) и перемешивали смесь в течение 15 мин. Фазы разделяли. Органическую фазу отбрасывали, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (435 мл). Органическую фазу отбрасывали, а водную фазу отгоняли при 140-160 мбар и Тоболочки=45-40°C до Твнутр.=36°C. Раствор продукта осветляли путем фильтрации, а фильтрационный осадок один раз промывали деионизированной водой (80 мл). Остаток отбрасывали.

Раствор продукта титровали. Для этого в инертизированный 4-литровый реактор помещали 25% HCl, деионизированную воду и ТГФ. Раствор органического продукта добавляли при Твнутр.=20°C ± 5°C до pH 3,8-4,2. Затем добавляли ТГФ (360 мл) и хлорид

натрия (471 г) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Фазы разделяли, а водную фазу экстрагировали ТГФ (450 мл). Водную фазу отбрасывали, а органическую фазу кристаллизовали. Для этого ее концентрировали до остаточной массы при 200 мбар и $\Delta T=30^{\circ}\text{C}$. Затем добавляли ТГФ, а смесь снова отгоняли до 4-кратного значения от теоретического выхода в тех же самых условиях. При $T_{\text{внутр.}}=22^{\circ}\text{C}$ дозировали смесь деионизированной воды (49 мл, 49 г) и метанола (144 мл, 114 г), инокулировали и перемешивали в течение 15 мин. Смесь деионизированной воды (113 мл, 113 г) и метанола (335 мл, 265 г) дополнительно дозировали и перемешивали смесь в течение ночи. Суспензию фильтровали, а продукт один раз промывали над котлом со смесью деионизированной воды и метанола (1:1). Затем его сушили при $40-50^{\circ}\text{C}$ и 40-30 мбар.

Выход: 23,4 г, 67% от теории

Чистота (площадь): 99,3% (новый способ М, Rt 6,28 мин)

РПД: моногидрат I, смотрите Фиг. 39

Пример 6

Исследование для изучения кристаллических/полиморфных форм (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы I

Пример 6а

(5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты полугидрат

2,9 г (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (материала, полученного аналогично примеру 3/4) суспендировали в 20 мл ацетона. Суспензию перемешивали в условиях окружающей среды в течение трех дней. Остаток фильтровали, а полученное твердое вещество сушили в условиях окружающей среды.

содержание воды: 1,5% воды

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 12

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 19

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 5

Пример 6б

(5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I

Целевое соединение получали аналогично примеру 3 (моногидрат I).

содержание воды: 3,9% до и 2,4% воды после сушки

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 13

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 20

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 6

Пример 6 с

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрат II

Целевое соединение получали аналогично примеру 1 (моногидрат II).

содержание воды: 3,9% до и 2,4% воды после сушки

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 14

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 21

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 7

Пример 6 d

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты 1,25 гидрат

3 г (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (материала, полученного аналогично примеру 3/4) суспендировали в 20 мл смеси изопропанол/вода (1:1). Суспензию перемешивали при 60°C в течение восьми дней. Остаток фильтровали, а полученное твердое вещество сушили в условиях окружающей среды.

содержание воды: 2,9% воды

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 15

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 22

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 8

Пример 6e

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты полуторагидрат

3 г (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (материала, полученного аналогично примеру 3/4) суспендировали в 15 мл смеси изопропанол/вода (1:1). Суспензию перемешивали при 80°C в течение четырех недель. Добавляли еще 10 мл смеси растворителей, чтобы улучшить свойства перемешивания суспензии. Остаток фильтровали, а полученное твердое вещество сушили в условиях окружающей среды.

содержание воды: 3,7% воды

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 16

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 23

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 9

Пример 6f

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты дигидрат

3 г (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I (материала, полученного аналогично примеру 3/4) суспендировали в 20 мл метанола. Суспензию перемешивали в условиях окружающей среды в течение восьми дней. Остаток фильтровали, а полученное твердое вещество сушили в условиях окружающей среды.

содержание воды: 4,8% воды

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 17

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 24

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 10

После сушки дигидратная форма становилась аморфной.

РПД: аморфная форма, смотрите Фиг. 10a

Пример 6g

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота

Аморфную форму получали аналогично сравнительному примеру 11.

Раман: смотрите таблицу 13, смотрите Фиг. 18

ИК: смотрите таблицу 14, смотрите Фиг. 25

РПД: смотрите таблицу 12, смотрите Фиг. 11

Физические характеристики полиморфных форм (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I)

Таблица 12: Данные РПД (рентгеновской порошковой дифракции) псевдополиморфных форм соединения формулы (I)

РПД записывали в соответствии с общей процедурой, описанной под заголовком «Способы».

Таблица 12:

Отражения (максимумы пиков) [2 тета]					
Полугидрат	Моногидрат I	Моногидрат II	1,25-гидрат	Полуторагидрат	Дигидрат
3,1	5,7	5,7	5,9	5,1	6,1
5,3	6,9	6,1	6,1	6,3	6,8
6,7	7,2	7,1	7,9	7,6	10,1
7,1	7,3	8,5	10,5	8,6	10,5

Отражения (максимумы пиков) [2 тета]					
Полугидрат	Моногидрат I	Моногидрат II	1,25-гидрат	Полуторагидрат	Дигидрат
9,3	9,9	9,9	11,9	11,4	11,2
10,6	10,4	10,2	12,2	12,2	11,3
12,4	10,6	10,8	12,5	12,5	12,3
14,3	11,1	11,4	13,2	12,9	12,5
16,1	11,5	11,6	13,6	13,3	13,1
19,7	12,0	11,8	13,7	14,3	13,6
20,8	12,3	12,0	14,4	14,5	14,6
24,0	12,4	12,2	15,2	15,2	14,8
31,1	12,8	12,7	15,3	15,5	15,5
	13,7	13,0	15,4	15,8	16,2
	14,1	13,9	15,7	16,2	16,4
	14,3	14,2	15,9	16,4	16,8
	15,2	15,2	16,5	16,7	17,1
	15,6	15,3	16,9	17,3	17,3
	16,0	15,7	17,2	17,5	17,9
	16,9	16,4	17,4	17,7	18,5
	17,2	17,3	17,6	18,3	18,8
	17,5	17,7	17,8	18,7	19,5
	17,7	17,9	18,3	19,4	20,2
	18,0	18,3	18,6	20,5	20,5
	18,4	18,5	18,7	20,7	21,1
	18,8	18,8	19,0	20,8	21,4
	19,2	19,2	19,5	21,4	22,2
	19,9	19,8	19,6	21,5N1	23,2
	20,2	20,2	19,8	21,8	24,3
	20,5	20,8	20,5	22,4	25,1
	20,7	21,1	20,7	22,9	25,4
	21,3	21,7	21,0	23,4	25,6
	21,9	22,0	21,4	24,0	26,3
	22,2	22,4	22,0	24,7	26,9

Отражения (максимумы пиков) [2 тета]					
Полугидрат	Моногидрат I	Моногидрат II	1,25-гидрат	Полуторагидрат	Дигидрат
	22,5	22,8	23,2	25,1	27,4
	23,0	23,1	23,8	26,1	28,5
	23,4	23,4	24,0	26,4	28,7
	23,7	23,9	24,4	27,0	29,6
	24,1	24,2	24,6	27,4	
	25,1	24,4	25,0	28,5	
	25,8	25,1	25,2	32,2	
	26,0	25,5	25,6	36,5	
	26,4	25,7	26,1		
	28,9	26,2	26,8		
	29,2	26,4	27,4		
	29,4	26,8	27,6		
	30,6	27,2	28,4		
	31,1	27,5	28,8		
	32,2	28,9	30,2		
	35,3	30,0	30,7		
		30,1	31,1		
		30,6	31,6		
		32,2	32,3		
		32,4			

Таблица 13: Рамановские данные псевдополиморфных форм соединения формулы

(I)

Рамановские спектры записывали в соответствии с общей процедурой, описанной под заголовком «Способы».

Полосы [максимумы пиков в см-1]						
Полугидрат	Моногидрат I	Моногидрат II	1,25-гидрат	Полуторагидрат	Дигидрат	Аморфная форма
3069	3073	3073	3064	3081	3073	3069

2941	2950	3042	2954	3064	2971	3008
2917	2937	3003	2933	3019	2940	2938
2862	2906	2950	2907	2993	2897	2869
2825	2892	2936	2858	2979	2877	2732
1700	2852	2892	2828	2965	2864	1769
1689	1685	2854	1765	2924	1689	1708
1617	1616	1685	1694	2897	1617	1617
1528	1527	1615	1610	2873	1611	1610
1496	1451	1526	1528	2858	1573	1587
1487	1440	1458	1492	2805	1527	1527
1452	1420	1451	1459	2736	1497	1489
1423	1384	1441	1449	1690	1460	1450
1372	1374	1420	1439	1616	1454	1372
1349	1328	1384	1430	1530	1443	1326
1329	1293	1372	1381	1463	1433	1279
1294	1278	1328	1369	1453	1422	1263
1283	1259	1294	1327	1440	1384	1231
1269	1228	1279	1283	1421	1372	1205
1260	1191	1259	1258	1370	1332	1194
1229	1162	1228	1233	1330	1296	1162
1207	1153	1196	1197	1291	1282	1126
1196	1128	1162	1166	1274	1259	1072
1163	1116	1153	1128	1263	1228	1054
1131	1056	1128	1116	1231	1196	1037
1074	1042	1057	1053	1199	1169	1015
1054	1033	1043	1041	1183	1149	960
1042	1015	1016	1015	1169	1128	926
1014	997	998	999	1148	1115	883
1002	937	894	938	1131	1059	859
936	922	861	922	1115	1042	843
885	893	843	887	1096	1015	804
860	861	837	858	1071	1003	777
844	844	808	840	1060	937	766
819	808	777	817	1040	924	755

804	793	757	806	964	891	738
776	776	750	775	944	873	692
745	756	701	755	928	861	638
702	750	693	746	911	835	457
693	703	655	739	863	806	440
657	692	638	701	850	777	408
638	655	569	658	835	757	183
572	638	473	637	826	750	107
476	568	463	605	814	741	
464	473	439	587	805	703	
439	464	419	571	767	692	
423	439	410	477	757	658	
407	419	394	462	743	652	
395	410	357	441	701	637	
349	393	323	421	693	601	
300	359	302	403	678	571	
242	323	281	333	656	465	
176	301	233	316	634	438	
145	281	208	297	491	422	
110	230	195	282	464	410	
	197	148	226	440	399	
	149	117	177	422	360	
	117		142	409	314	
			102	394	287	
				372	226	
				349	190	
				341	152	
				326	103	
				301		
				271		
				251		
				243		
				224		
				187		

				156		
				113		

Таблица 14: ИК-данные псевдополиморфных форм соединения формулы (I)

ИК-спектры записывали в соответствии с общей процедурой, описанной под заголовком «Способы».

Полосы [максимумы пиков в см-1]						
Полугидрат	Моногидрат I	Моногидрат II	1,25-гидрат	Полугорегидрат	Дигидрат	Аморфная форма
3032	3660	3659	3426	3516	3395	3405
2937	3416	3416	3044	3404	3197	3036
2864	3038	3039	2921	3073	3037	2941
2648	2933	2934	2854	2939	2938	2864
1761	2863	2892	2832	2922	2865	2644
1695	2809	2862	2650	2895	2646	1701
1640	2644	2809	1767	2876	1684	1685
1590	1761	2733	1692	2854	1597	1599
1558	1678	2647	1602	2815	1558	1559
1528	1595	1762	1511	2733	1539	1494
1495	1539	1679	1497	2650	1497	1453
1452	1498	1595	1448	1683	1453	1419
1418	1454	1539	1429	1668	1431	1371
1373	1419	1498	1376	1607	1419	1325
1325	1375	1454	1325	1594	1376	1272
1293	1327	1431	1275	1559	1327	1238
1241	1292	1419	1237	1533	1270	1166
1166	1272	1375	1178	1503	1241	1112
1112	1242	1327	1158	1450	1167	1072
1072	1167	1292	1128	1377	1106	1057
1059	1110	1272	1109	1330	1072	1036
1038	1072	1242	1066	1302	1037	1014
1014	1062	1167	1040	1242	1013	925

924	1039	1110	1014	1171	954	882
883	1014	1072	939	1152	924	845
844	956	1062	924	1136	886	821
818	938	1039	887	1105	844	805
750	923	1014	858	1073	819	751
703	887	938	840	1060	804	704
692	858	923	815	1036	750	692
656	845	888	805	1013	703	669
635	818	858	783	992	691	654
591	806	845	748	954	656	637
582	742	818	701	928	634	609
569	703	806	692	910	608	589
	692	756	657	881	575	577
	654	742	646	862	564	558
	637	703	641	849	558	
	608	692	635	819		
	575	654	604	802		
	559	637	577	778		
		609	560	755		
		576		740		
		558		700		
				692		
				655		
				640		
				632		
				606		
				566		
				559		

В - СВОЙСТВА ПСЕВДОПОЛИМОРФНЫХ ФОРМ

Пример 7

Свойства псевдополиморфных форму [(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты формулы (I), например, моногидрата II формулы (I-M-II)

Стабильность при хранении

Стабильность и однородность соединения является ключевым требованием для фармацевтики и предварительным условием для одобрения органами здравоохранения. Это повышает безопасность и качество препаратов и составов, содержащих соединение формулы (I), и, таким образом, снижает риск для пациента.

(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновую кислоту формулы (I) в форме моногидрата II использовали для исследований стабильности при хранении в различных условиях в течение одного, трех и шести месяцев:

Таблица 15: результаты исследований стабильности при хранении, моногидрат II

пример	Контейнер	Температура	Относительная влажность	Результат
7a	Из коричневого стекла, защелкивающаяся крышка	25°C	60%	моногидрат II
7b	Полиэтилен	25°C	60%	моногидрат I
7c	Полиэтилен	40°C	75%	моногидрат I
7d	Из коричневого стекла, закрытый бумажным фильтровальным диском	40°C	75%	моногидрат I

В большинстве из этих условий хранения моногидрат II (исходный материал, смотрите Фиг. 40) подвергался превращению в моногидрат I (смотрите, например, Фиг. 41: пример 7b, РПД).

В сравнении с этим, моногидрат I формулы (I-M-I) был стабилен в этих условиях.

В частности, моногидрат I соединения формулы (I) гарантирует предотвращение нежелательного превращения в другую форму соединения формулы (I) и связанного с этим изменения свойств, как описано выше.

Пример 8

Свойства псевдополиморфных форму [(5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты формулы (I), например, моногидрата II формулы (I-M-II)

микронизация

Для ингаляционных лекарственных продуктов важно гарантировать однородность лекарственного вещества с определенным размером частиц < 5 мкм, чтобы обеспечить доставку в глубокие отделы легких. Это техническое требование можно удовлетворить путем микронизации частиц лекарственного вещества.

Соответствующие характеристики распределения частиц активного ингредиента по размерам для достижения этого требования были установлены, как указано в таблице 16a.

Таблица 16a: Распределение частиц по размерам активного ингредиента, например,

соединения формулы (I-M-I) или (I-M-II)

Верхний предел размера частиц X90	макс. 6 мкм
Средний размер частиц X50	1-3 мкм
Нижний предел размера частиц X10	макс. 1 мкм

Для исследования пригодности моногидрата II формулы (I-M-II) для производства лекарственного продукта тестировали несколько условий микронизации. В общем случае во время необходимого этапа микронизации не должно происходить ни аморфизации, ни даже частичного превращения формы. Даже частичная аморфизация во время микронизации может привести к риску перекристаллизации активного ингредиента и/или последующему преобразованию активного ингредиента в конечном лекарственном продукте во время хранения.

Соответствующие партии (примеры 8a-8d) микронизировали, используя 50 мм спиральную струйную мельницу и азот под давлением со следующими параметрами (смотрите таблицу 16b).

Таблица 16b: разные условия микронизации, моногидрат II как исходный материал

пример	Тип мельницы	Температура	Давление инжектора	Давление при помоле	Производительность	PSD	наблюдение
8a	Струйная мельница VA	25°C	4,5 бар	4,0 бар	4,5 г/мин	X10: 0,4 мкм, X50: 1,7 мкм, X90: 4,2 мкм (сухое измерение, 4 бар)	преобразование в моногидрат I
8b	Струйная мельница с ПТФЭ-покрытием	25°C	4,5 бар	4,0 бар	4,5 г/мин	X10: 0,7 мкм, X50: 1,9 мкм, X90: 5,0 мкм (сухое измерение, 4 бар)	частичная аморфизация моногидрата II
8c	Струйная мельница VA	65°C	4,5 бар	4,0 бар	5,5 г/мин	X10: 0,4 мкм, X50: 1,8 мкм, X90: 4,8 мкм	частичная аморфизация моногидрата

						(сухое измерение, 4 бар)	II
8d	Струйная мельница VA (условия низкого стресса)	65°C	4,5 бар	3,0 бар	10,6 г/мин	X10: 0,5 мкм, X50: 2,3 мкм, X90: 9,6 мкм (сухое измерение, 4 бар)	частичная аморфизация моногидрата II

Во-первых, в ходе ориентировочного эксперимента в стандартных условиях (струйная мельница VA (50 мм) при температуре 25°C) было обнаружено, что моногидрат II в целом можно микронизировать с получением необходимого распределения частиц по размерам (смотрите таблицы 16a и 16b, пр. 8a).

Во время микронизации моногидрата II формулы (I-M-II) происходила частичная аморфизация в нескольких условиях, даже в условиях «низкого стресса» (смотрите таблицу 16b выше и Фиг. 42, РПД).

РПД: моногидрат II с частичной аморфизацией, пример 8b

Кроме того, было обнаружено, что помимо частичной аморфизации также происходило преобразование моногидрата II в моногидрат I при микронизации с использованием струйной мельницы VA (диаметр 50 мм), 25°C (смотрите таблицу 16b, пример 8a и Фиг. 43, РПД).

Поскольку все исследуемые условия продемонстрировали либо преобразование формы в форму I, либо частичную аморфизацию формы II, моногидрат I дополнительно исследовали, чтобы проверить пригодность моногидрата I для надежного производства лекарственного препарата.

Соответствующие партии микронизировали, используя 100 мм спиральную струйную мельницу и азот под давлением со следующими параметрами (смотрите таблицу 16c).

Таблица 16c: условия микронизации в крупном масштабе, моногидрат I как исходный материал

пример	Тип мельницы	температура	Давление инжектора	Давление при помоле [бар]	Производительность	PSD	наблюдение
8e	Струйная	25°C	5 бар	4,5 бар	22,8 г/мин	X10: 0,7	моногидрат I

	мельница с ПТФЭ-покрытием					мкм, X50: 2,1 мкм, X90: 6,1 мкм (сухое измерение, 4 бар)	
8f	Струйная мельница с ПТФЭ-покрытием	65°C	5 бар	4,0 бар	23-28 г/мин	X10: 0,6 мкм, X50: 2,4 мкм, X90: 6,3 мкм (сухое измерение, 3 бар, N=3)	моногидрат I
8 г	Струйная мельница VA (нержавеющая сталь)	25°C	6 бар	4,5 бар	8,5 г/мин	X10: 0,5 мкм, X50: 1,8 мкм, X90: 3,9 мкм (сухое измерение, 3 бар)	моногидрат I

Все измерения, приведенные в таблицах выше, были сделаны посредством лазерной дифракции с сухой дисперсией с использованием сжатого воздуха. Измерение в водной суспензии с поверхностно-активными веществами может привести к получению меньших размеров частиц (от x90 вплоть до на 1 мкм меньших).

В сравнении с этим, моногидрат I формулы (I-M-I) был стабилен в условиях микронизации.

РПД: моногидратная форма I; смотрите Фиг. 44

С - ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

С-1 Сухие порошковые препараты для ингаляции

Соединения в соответствии с изобретением, например, моногидрат I формулы (I-M-I) (пример 4) или моногидрат II формулы (I-M-II) (пример 2), составляли и изготавливали в виде фармацевтических сухих порошковых препаратов следующим образом:

Процесс производства

Сухой порошковый состав и готовые продукты (твердые капсулы, заполненные сухой порошковой смесью) изготавливали в соответствии с приведенным ниже описанием.

Этап 1: Часть мелкодисперсной лактозы взвешивали и помещали между двумя слоями крупнодисперсной лактозы перед тем, как начать смешивание.

Этап 2: Смешивание предварительной смеси лактозы проводили в течение 2×20 минут при 32 об/мин. Предварительную смесь лактозы просеивали через 500 мкг сито между циклами.

Этап 3: активный ингредиент, например, моногидрат I формулы (I-M-I), пример 4, или моногидрат II формулы (I-M-II), пример 2, микронизированный, просеивали через 500 мкм сито и добавляли в предварительную смесь лактозы. Перед началом циклов смешивания предварительную смесь лактозы и активный ингредиент поочередно наслаивали: 6 слоев предварительной смеси лактозы и 5 слоев активного ингредиента, например, моногидрат I формулы (I-M-I), пример 4, или моногидрат II формулы (I-M-II), пример 2, между ними.

Этап 4: Компоненты смешивали циклами в барабанном смесителе. Каждый цикл проводили при 32 об/мин в течение 30 мин с паузой в 10 минут между циклами смешивания. При необходимости (например, при наличии видимых агломератов) смесь можно просеивать между циклами смешивания, соответственно.

Этап 5: Смесь оставляли отстаиваться при комнатной температуре (15-25°C) и относительной влажности 35-65% в контейнере из нержавеющей стали в течение по меньшей мере 48 ч.

Этап 6: С помощью машины для наполнения капсул (например, MG2 Flexalab) капсулы наполняли смесью с необходимой массой содержимого.

Сухие порошковые смеси для ингаляции:

Таблица 17: Композиция (содержание лактозы/соотношение) типовых вариантов осуществления 1-3

	Типовой вариант осуществления 1		Типовой вариант осуществления 2		Типовой вариант осуществления 3	
	Смесь низкой силы (0,75% активного ингредиента, 300 г)		Смесь средней силы (3% активного ингредиента, 300 г)		Смесь высокой силы (10% активного ингредиента, 300 г)	
	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
активный ингредиент: моногидрат I, пример 4*	2,25	0,75%	9,00	3%	30,00	10%
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 100)	282,75	94,25%	276,00	92%	255,00	85%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)	15,00	5%	15,00	5%	15,00	5%

Всего	300,00		300,00		300,00	
Однородность смеси Анализ (% ОСО)		99% (2,1%)		102% (2,2%)		102% (4,4%)
Содержание мелких частиц LH 300 в смеси лактозы **		5,0%		5,2%		5,6%
Соотношение Активный ингредиент: LH 100		1 : 126		1 : 31		1 : 8,5
Соотношение Активный ингредиент: LH 300*		1 : 6,7		1 : 1,67		1 : 0,5

* используемый как моногидрат I.

**соотношение мелкодисперсной лактозы (LH 300) и крупнодисперсной лактозы (LH 100) немного варьируется, так как по практическим соображениям фактическое количество мелкодисперсной лактозы в порошковой смеси поддерживают постоянным, а варьирующиеся количества АФИ (соединение 1) корректируют уменьшением содержания крупнодисперсной лактозы LH 100. Процентное содержание мелкодисперсной лактозы (LH 300) является постоянным во всех составах, соотношение активного ингредиента и части мелкодисперсной лактозы и части крупнодисперсной лактозы варьируется в указанных диапазонах.

Для ингаляционных лекарственных продуктов важно гарантировать однородность лекарственного вещества с определенным размером частиц < 5 мкм, чтобы обеспечить доставку в глубокие отделы легких. Это техническое требование можно удовлетворить путем микронизации частиц лекарственного вещества.

Соответствующие характеристики распределения частиц активного ингредиента по размерам для достижения этого требования были установлены, как указано в таблице 18.

Распределение частиц по размерам для активного ингредиента (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрата I формулы (I-M-I), пример 4, в соответствии с изобретением определяют, как указано в таблице 18 ниже.

Таблица 18: распределение частиц по размерам для примера 4

Верхний предел размера частиц X90	макс. 6 мкм
Средний размер частиц X50	1-3 мкм
Нижний предел размера частиц X10	макс. 1 мкм

Лактозу для ингаляций используют в соответствии с изобретением в разных диапазонах размеров частиц и с разными характеристиками.

Крупнодисперсная лактоза в соответствии с настоящим изобретением представляет собой просеянный кристаллический моногидрат α -лактозы с низким содержанием мелких частиц (например, коммерчески доступный как Lactohale® 100).

Разновидностью среднедисперсной лактозы является измельченная Lactohale® 200, которая уже содержит значительное количество мелких частиц лактозы, которую можно в сущности подгонять для клиентов до необходимого размера частиц и содержания мелких частиц.

Дополнительной отличной крупнодисперсной лактозой является Lactohale® 206, измельченная α -лактоза с тщательно контролируемым размером частиц без каких-либо мелких частиц.

Мелкодисперсная лактоза в соответствии с настоящим изобретением представляет собой микронизированный кристаллический моногидрат α -лактозы с небольшим размером частиц («мелкие частицы лактозы») $X_{90} \leq 10$ мкм (например, коммерчески доступный как Lactohale® 300). Также можно выбрать микронизированную лактозу в соответствии с изобретением с аналогичными свойствами и размером частиц, например, Meggle Inhalac® 500.

Другим мелкодисперсным материалом на основе лактозы является Lactohale 230®, моногидрат α -лактозы с небольшим размером частиц, $X_{90} < 30$ мкм, измельченный, с частицами разной формы;

Распределение частиц по размерам для лактозы для ингаляций в соответствии с изобретением (например, Lactohale® 100, Lactohale® 300 и другие) определено ниже в таблице 19.

Таблица 19: Распределение частиц по размерам для компонентов лактозного носителя

	Крупнодисперсная лактоза	Мелкодисперсная лактоза
	Lactohale® 100	Lactohale® 300
Верхний предел размера частиц X_{90}	200-250 мкм	≤ 10 мкм
Средний размер частиц X_{50}	125-145 мкм	≤ 5 мкм
Нижний предел размера частиц X_{10}	45-65 мкм	не определено
	Lactohale® 200*	
Верхний предел размера частиц X_{90}	120-160 мкм	
Средний размер частиц X_{50}	50-100 мкм	
Нижний предел размера частиц X_{10}	5-15 мкм	
	Lactohale® 206**	Lactohale® 230***
Верхний предел размера частиц X_{90}	115-170 мкм	< 30 мкм

Средний размер частиц X50	75-95 мкм	< 10 мкм
Нижний предел размера частиц X10	20-50 мкм	1,0-3,0 мкм

* для сравнительного примера 20 и типовых вариантов осуществления 34-35

** для типовых вариантов осуществления 39-44

*** для типовых вариантов осуществления 36-38 и 42-44

Качество смесей оценивали путем измерения в анализе смеси и однородности, как описано в разделе D.3.

В качестве требований к качеству смеси в соответствии с настоящим изобретением должны соответствовать следующим критериям:

анализ смеси 90-110%, предпочтительно 95-105% (в % содержании активного ингредиента)

и однородность смеси с ОСО (= относительное стандартное отклонение) (n=10) НБЧ (= не более чем) 10%, предпочтительно 7,5%, более предпочтительно 5%.

Сухие порошковые смеси в капсулах (готовый состав для ингаляций):

Сухие порошковые смеси, содержащие активный ингредиент: (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту, предпочтительно (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I (пример 4), микронизированный, а также компоненты лактозного носителя: мелкодисперсную лактозу и крупнодисперсную лактозу, помещали в твердые капсулы (гидроксипропилметилцеллюлоза=гипромеллоза=ГПМЦ, например, размера 3) или альтернативные капсулы, сделанные из твердого желатина или других подходящих материалов.

В зависимости от массы наполнителя и концентрации активного ингредиента можно получать разную номинальную дозу. Типовые композиции для капсул с разными номинальными дозами примера 4 (моногидрат I) приведены в таблице ниже. Конечные продукты (сухие порошковые композиции в твердых гелевых капсулах) оценивали в отношении их соответствующей аэрозольной эффективности (см. таблицу 20).

Таблица 20: аэрозольная эффективность сравнительных примеров 1-3

	Типовой вариант осуществления 1	Типовой вариант осуществления 2	Типовой вариант осуществления 3
Номинальная доза	120 мкг	480 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента, примера 4, в порошковой смеси	0,75%	3%	10%
Масса содержимого	16 мг	16 мг	10 мг

Доставляемая доза (ДД)	71 мкг	316 мкг	705 мкг
ДД (% от номинального значения)	59%	66%	71%
Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	32 мкг	128 мкг	258 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	27%	27%	26%
ФМЧ (% от ДД)	45%	41%	37%

Аэрозольная эффективность включает параметры, такие как доставляемая доза (ДД), доза мелких частиц (= ДМЧ) и фракция мелких частиц (= ФМЧ). ДД измеряли в соответствии со способом D.1, дозу мелких частиц (= ДМЧ) и фракцию мелких частиц (= ФМЧ) измеряли в соответствии со способом D.2 (аэродинамическое распределение частиц по размерам).

В качестве требований к качеству сухие порошковые смеси в капсулах в соответствии с настоящим изобретением должны соответствовать следующим критериям:

ФМЧ (% от номинальной дозы активного ингредиента, < 4,5 мкм) \geq 20% и

ФМЧ (% от ДД активного ингредиента < 4,5 мкм) \geq 30% активного ингредиента

Как показано в таблице выше, типовые варианты осуществления 1-3 демонстрируют превосходную аэрозольную эффективность и соответствующую однородность смеси, а также хорошую химическую стабильность (смотрите данные по стабильности).

Изготавливали дополнительные сухие порошковые смеси, используя (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрат I формулы (I-M-I) (пример 2) в качестве активного ингредиента и используя частично отличающийся процесс производства.

Распределение частиц по размерам для активного ингредиента (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновой кислоты моногидрата II формулы (I-M-II), пример 2, в соответствии с изобретением определяют, как указано в таблице 21 ниже.

Таблица 21: Распределение частиц по размерам для примера 2

Верхний предел размера частиц X90	макс. 6 мкм
Средний размер частиц X50	1-3 мкм
Нижний предел размера частиц X10	макс. 1 мкм

Типовые варианты осуществления 4-6 обобщены ниже в таблице 22.

Таблица 22: композиция (содержание лактозы) типовых вариантов осуществления 4-6, содержащих пример 2

	Типовой вариант	Типовой вариант	Типовой вариант
--	-----------------	-----------------	-----------------

	осуществления 4		осуществления 5		осуществления 6	
Концентрация АФИ и размер партии	(0,75% активного ингредиента, 300 г)		(3% активного ингредиента, 300 г)		(10% активного ингредиента, 300 г)	
	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)	Количество (г)	Количество (%)
Активный ингредиент: (пример 2)*	3,75	0,75%	9,00	3%	20,00	10%
Крупнодисперсная лактоза (Lactohale 100)	471,25	94,25%	276,00	92%	170,00	85%
Мелкодисперсная лактоза (Lactohale 300)	25,00	5%	15,00	5%	10,00	5%
Всего	500,00		300,00		200,00	
Однородность смеси Анализ (% ОСО)		96% (1,5%)		98% (0,8%)		103% (4,4%)
Содержание мелких частиц ЛН 300 в смеси лактозы **		5,0%		5,2%		5,6%
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 100**		1 : 126		1 : 31		1 : 8,5
Соотношение Активный ингредиент: ЛН 300**		1 : 6,7		1 : 1,67		1 : 0,5

* используемый как моногидрат II

** соотношение мелкодисперсной лактозы (ЛН 300) и крупнодисперсной лактозы

(ЛН 100) объясняется в разделе для типовых вариантов осуществления 1-3 в соответствии с изобретением.

Процесс производства типовых вариантов осуществления 4-6 отличается на этапах 2, 3 и 4

Этап 2: Смешивание предварительной смеси лактозы проводили в течение 2×20 минут при 67 об/мин (72 об/мин для смеси низкой силы типового варианта осуществления 4). Предварительную смесь лактозы просеивали через 500 мкг сито между циклами.

Этап 3: активный ингредиент: моногидрат II, пример 2, микронизированный, добавляли в предварительную смесь лактозы без просеивания. Перед началом циклов смешивания предварительную смесь лактозы и активный ингредиент поочередно наслаивали: 4 слоев предварительной смеси лактозы и 3 слоев активного ингредиента (пример 2, моногидрат II, соединение 1) между ними.

Этап 4: Слоистую смесь просеивали через 500 мкм сито перед началом первого цикла смешивания. Компоненты смешивали 3 циклами в барабанном смесителе. Каждый цикл проводили при 67 об/мин (72 об/мин для смеси низкой силы типового варианта осуществления 4) в течение 30 минут и просеивали через 500 мкм сито между циклами смешивания.

Были получены следующие результаты по наполненным капсулам типовых вариантов осуществления 4-6.

Таблица 23: Аэрозольная эффективность сравнительных примеров 4-6

	Типовой вариант осуществления 4.1+4.2 (низкая/высокая степень наполнения порошком)		Типовой вариант осуществления 5	Типовой вариант осуществления 6
	60 мкг	120 мкг		
Номинальная доза	60 мкг	120 мкг	480 мкг	1000 мкг
концентрация активного ингредиента, примера 2, в порошковой смеси	0,75%	0,75%	3%	10%
Масса содержимого	8 мг	16 мг	16 мг	10 мг
Доставляемая доза (ДД)	30 мкг	82 мкг	316 мкг	671 мкг
ДД (% от номинального значения)	50%	68%	66%	67%

Доза мелких частиц < 4,5 мкм (ДМЧ)	12 мкг	31 мкг	126 мкг	242 мкг
ФМЧ (% от номинального значения)	20%	26%	26%	24%
ФМЧ (% от ДД)	40%	38%	40%	36%

Результаты для типовых вариантов осуществления 4-6 показывают, что такую же благоприятную аэрозольную эффективность можно обеспечить, используя (5S)-{[2-(4-карбокисфенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]-амино}-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-2-карбоновую кислоту в форме моногидрата II формулы (I-M-II), пример 2, для составления сухих порошковых смесей в соответствии с изобретением.

Испытание на стабильность

Исследования стабильности проводили с одной клинической партией с низкой силой (120 мкг, в соответствии с изобретением, типовой вариант осуществления 1) и высокой силой (1000 мкг, в соответствии с изобретением, типовой вариант осуществления 3). Испытание на стабильность проводили в отношении внешнего вида, доставляемой дозы, аэродинамического распределения частиц по размерам, анализа и продуктов деградации, а также физической формы (только для партии высокой силы). Это исследование проводили в соответствии с протоколом, приведенным в таблицах 24 и 25.

Таблица 24: Протокол исследования стабильности - капсула длительного действия для ингаляций, содержащая пример 4 (клиническая партия)

Условия хранения	Хранение [месяцы]								
	0	1	3	6	9	12	18	24	36
25°C/60% ОВ	x	x	x	x	(x)	x	x	x	(x)

ОВ относительная влажность

x тест-станция

(x) необязательная тест-станция

В течение всего периода испытания не наблюдали признаков значительных изменений ни одного из тестируемых параметров. Таким образом, составы порошковых смесей в соответствии с изобретением являются достаточно стабильными для предполагаемого применения и хранения. Данные по стабильности представлены в следующей таблице 25.

Таблица 25: Данные по стабильности - капсула длительного действия для ингаляций, содержащая пример 4

Тест Критерий приемлемости	Время хранения [месяцы]	Вариант осуществления 1	Вариант осуществления 2
----------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

		(120 мкг)	(1000 мкг)
Состав	Исходное состояние	удовлетворительный	удовлетворительный
(твердая капсула, прозрачная и бесцветная без маркировки)	1	удовлетворительный	удовлетворительный
	3	удовлетворительный	удовлетворительный
	6	удовлетворительный	удовлетворительный
	12	удовлетворительный	удовлетворительный
	18	удовлетворительный	удовлетворительный
	24	удовлетворительный	удовлетворительный
Внешний вид содержимого капсулы (от белого до грязно- белого порошка)	Исходное состояние	белый порошок	грязно-белый порошок
	1	белый порошок	белый порошок
	3	белый порошок	белый порошок
	6	белый порошок	белый порошок
	12	белый порошок	белый порошок
	18	белый порошок	белый порошок
	24	белый порошок	белый порошок
Однородность доставляемой дозы	Исходное состояние	71	625
Средняя доставляемая доза	1	67	659
120 мкг: 64-92 мкг	3	75	691
1000 мкг: 550-750 мкг	6	70	625
	12	66	644
	18	63	646
	24	68	660
Животное 1 (n=10)	Исходное состояние	удовлетворительный	удовлетворительный
(9 из 10 должны находиться между 75% и 125%	1	удовлетворительный	удовлетворительный
	3	удовлетворительный	удовлетворительный
и 10 их 10 находятся	6	удовлетворительный	удовлетворительный

между 65% и 135% от среднего)	12	удовлетворительн ый	удовлетворительн ый
	18	удовлетворительн ый	удовлетворительн ый
	24	удовлетворительн ый	удовлетворительн ый

Животное 2 (n=30) (Не более 3 из 30 значений находятся за пределами интервала от 75% до 125% и отсутствием значения находится за пределами интервала от 65% до 135% от среднего)	Исходное состояние	н/п	н/п
	1	н/п	н/п
	3	н/п	н/п
	6	н/п	н/п
	12	н/п	н/п
	18	н/п	н/п
	24	н/п	н/п

Аэродинамическое распределение частиц по размерам ММАД (1,8-5,0 мкм)	Исходное состояние	3,2	3,1
	1	3,3	3,1
	3	3,4	3,2
	6	3,3	3,1
	12	3,5	3,1
	18	3,5	3,3
	24	3,5	3,1

ДМЧ	Исходное состояние	34	230
120 мкг: 15-37 мкг	1	24	235
1000 мкг 123-312 мкг	3	20	255
	6	24	276
	12	23	260
	18	26	252
	24	22	265

Продукты деградации

Пример 4	Исходное состояние	< 0,05	< 0,05
Аминокислота ВР	1	н/о	н/о
(макс. 1,5%)	3	н/о	н/о
	6	< 0,05	< 0,05

	12	< 0,05	< 0,05
	18	< 0,05	< 0,05
	24	< 0,05	< 0,05
<hr/>			
ВР-ТНQ-карбоновая кислота (макс. 1,5%)	Исходное состояние	0,1	< 0,05
	1	0,1	н/о
	3	0,1	н/о
	6	0,1	0,05
	12	0,1	0,05
	18	0,1	0,05
	24	0,1	0,06
любой неуточненный продукт деградации (макс. 1,5%)	Исходное состояние	0,3	0,3
	1	0,3	0,3
	3	0,3	0,3
	6	0,3	0,3
	12	0,3	0,3
	18	0,3	0,3
	24	0,3	0,3
сумма всех продуктов деградации (макс. 5,0%)	Исходное состояние	1,0	0,9
	1	0,8	0,8
	3	0,8	0,7
	6	0,8	0,8
	12	1,0	0,9
	18	1,2	1,0
	24	1,1	1,1
Анализ примера 4	Исходное состояние	115	962
120 мкг: 108-132 мкг/капсула	1	116	995
1000 мкг: 900-1100 мкг/капсула	3	113	961
	6	113	965
	12	113	955
	18	114	967
	24	112	977

Физическая форма (Моногидрат)	Исходное состояние	--	Моногидрат
	1	--	--
	3	--	--
	6	--	--
	12	--	Моногидрат
	18	--	--
	24	--	Моногидрат

н/н=не выявлено, -- не исследовано

С-2 Рабочий раствор для клинических исследований, например, для перорального и внутривенного введения

Рабочий раствор, содержащий пример 4:

Рабочий раствор для клинических исследований (смотрите пример E-2.3) получали в концентрации 0,005% активного ингредиента примера 4 (моногидрат I формулы (I-M-I)) с общим объемом 20 мл, окончательно помещенный в коричневый стеклянный флакон.

Таблица 26: количественный состав рабочего раствора, содержащего пример 4

Композиция	Количество [мг]	Количество наполнения ^a [мг]
Лекарственное вещество		
активный ингредиент, пример 4 (моногидрат I формулы (I-M-I))	1,0000	1,0450
Экципиенты		
Гидроксипропилбетадекс	200,00	209,00
Трометамол	24,200	25,289
Хлорид натрия	152,00	158,84
Гидроксид натрия, 1 н.	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Хлористоводородная кислота, 10%	в достаточном количестве	в достаточном количестве
Вода для инъекций	19773	20664

^a количества включают переполнение в 0,9 мл, что гарантирует экстрагируемый объем 20,0 мл

^b состоящий из NaOH и очищенной воды в соответствии с текущим изданием Ph.Eur.

q.s. в достаточном количестве

Производство

Этап 1: В сосуд добавляли приблизительно 85% необходимого количества воды для инъекций.

Этап 2: Взвешенное количество гидроксипропилбетадекса переносили в сосуд, раствор перемешивали до завершения растворения.

Этап 3: Взвешенное количество трометамола переносили в сосуд, раствор перемешивали до завершения растворения.

Этап 4: pH доводили до 12,0 (11,8-12,2) соответствующим количеством 1 н. гидроксида натрия.

Этап 5: Взвешенное количество активного ингредиента, примера 4 (моногидрата I формулы (I-M-I)), переносили в сосуд, раствор перемешивали до завершения растворения.

Этап 6: Взвешенное количество хлорида натрия переносили в сосуд, раствор перемешивали до завершения растворения.

Этап 7: pH доводили до 7,8 (7,7-7,9) соответствующим количеством 10% хлористоводородной кислоты.

Этап 8: Рассчитывали количество воды для конечной массы и добавляли необходимое количество воды для инъекций при перемешивании.

Этап 9: Раствор предварительно фильтровали (фильтр 1, фильтр для снижения бионагрузки) и стерильно фильтровался (фильтр 2) перед асептическим розливом в стеклянные флаконы через мембранный фильтр (размер пор 0,2 мкм).

Этап 10: Раствор разливали в стерильные, апиrogenные 20 мл флаконы для инъекций из коричневого стекла.

Этап 11: Флаконы закрывали и обжимали для полной герметизации.

D - АНАЛИТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ (Доставляемая доза, доза мелких частиц, анализ смеси и однородность)

Ниже подробно описаны аналитические способы для определения доставляемой дозы и дозы мелких частиц.

Этот способ проводят с ингалятором сухого порошка (смотрите описание, страница 94, Фиг. 1a и 1b) и ингаляционной капсулой (информацию по получению капсул смотрите в разделе C.) в соответствии с Ph. Eur. монографией Препараты для ингаляции - Порошки для ингаляции, используя указанную пробирку для сбора образцов (адаптер для отбора образцов единичной дозы=DUSA), цифровой измеритель скорости потока и вакуумный насос. Сбор образцов

D.1: Доставляемая доза (ДД)

проводят при скорости потока 90 мл/мин в течение 2,4 с, что соответствовало 3,6 л вдыхаемого объема. Подготовку образца ДД проводят при 20°C и 40-55% ОВ.

Измерения для образцов проводят, используя высокоэффективную жидкостную хроматографию с УФ-выявлением (общая информация ниже)

Этот способ проводят с ингалятором сухого порошка (смотрите описание, страница 86, Фиг. А и В) и ингаляционной капсулой (информацию по получению капсул смотрите в разделе С.) в соответствии с Ph. Eur. 2.9.18 аэродинамическая оценка мелких частиц, используя аппарат Е (импактор нового поколения, NGI), цифровой измеритель скорости потока и вакуумный насос.

D.2 Аэродинамическое распределение частиц по размерам (АРЧР) (для определения ДМЧ)

Чаша для отбора образцов NGI покрыта 2 мл раствора 1% силиконового масла в гексане. Сбор образцов проводят при скорости потока 90 мл/мин в течение 2,4 с, что соответствовало 3,6 л вдыхаемого объема. Подготовку образца ДД проводят при 20°C и 40-55% ОВ. Для 120 мкг капсул 5 отдельных капсул последовательно помещают в NGI, как описано выше, для более высоких доз (например, 480 мкг, 1000 мкг) достаточно одной капсулы для каждого анализа NGI.

Измерения для образцов проводят, используя обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию с УФ-выявлением (общая информация ниже)

Этот аналитический способ используют для определения содержания примера 2 или 4 или сравнительного примера 14 в образцах, полученных во время определения равномерности дозы (с помощью пробоотборника DUSA) и определения аэродинамического размера частиц (с помощью импактора нового поколения).

Способ ОФ-ВЭЖХ-УФ (для образцов из испытания АРЧР и ДД и анализа капсул)

Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектором или детектором на диодной матрице и системой хроматографических данных

Оборудование

Колонка

ВЭЖХ-колонка Poroshell 120 EC-C8, 2,7 мкм, 150 × 4,6 мм.

Разбавитель для образца [раст.]

Ацетонитрил/вода/фосфорная кислота 50/50/0,35 (для АРЧР и ДД)

Подкисленная вода	Фосфорная кислота/вода (7:1000 (об.:об.))																					
Подготовка образца	Необходимое количество капсул помещают в волюметрическую колбу, содержащую подкисленную воду. Капсулы промывают этанолом, а раствор, включая оболочки капсул, переносят в вол. колбу. Полученный раствор имеет концентрацию 6 мкг/мл. Образцы для АРЧР готовятся путем экстракции чаш NGI ацетонитрилом. Образцы для ДД готовятся путем промывания пробирки для образца с разбавителем для образца.																					
Условия ВЭЖХ																						
Элюент	А) 52:48 H ₂ O:MeCN с 0,3% фосфорной кислоты. В) 5:95 H ₂ O:MeCN с 0,3% фосфорной кислоты.																					
Элюирование	Градиент																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Время (мин)</th> <th>% А</th> <th>% В</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>6,0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>6,5</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>8,0</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>8,5</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>11,0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Время (мин)	% А	% В	0,0	100	0	6,0	100	0	6,5	0	100	8,0	0	100	8,5	100	0	11,0	100	0
Время (мин)	% А	% В																				
0,0	100	0																				
6,0	100	0																				
6,5	0	100																				
8,0	0	100																				
8,5	100	0																				
11,0	100	0																				
Время записи хроматограммы	11 минуты																					
Скорость потока	1,5 мл/минута																					
Температура термостата	35 °С (± 2 °С)																					
Выявление	Спектрофотометр на 260 нм																					
Вводимый объем	100 мкл																					
D.3 Анализ смеси/однородность (ВЭЖХ)	Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с УФ-выявлением.																					
Оборудование	Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектором или детектором на диодной матрице и системой хроматографических данных. 1. ВЭЖХ-колонка Poroshell 120 EC-C8, 2,7 мкм, 150 × 4,6 мм. 2. Ультразвуковая баня. 3. Фосфорная кислота (например, Merck). 4. Ацетонитрил (MeCN) (для ВЭЖХ). 5. Деминерализованная вода (например, Millipore).																					
Реагенты	1. Фосфорная кислота (например, Merck). 2. Ацетонитрил (MeCN) (для ВЭЖХ). 3. Деминерализованная вода (например, Millipore).																					
Разбавитель для образца [раст.]	Ацетонитрил/вода/фосфорная кислота 50/50/0,35																					

Подкисленная вода	Фосфорная кислота/вода (7:1000 (об.:об.))
Исследуемый раствор [ИС]	Подготовить исследуемые растворы 10 раз. Все исследуемые растворы стабильные в течение 7 дней в условиях окружающей среды/освещения.
7,5 мкг/мг сила смеси (1,2 мкг/мл раствор образца)	Аккуратно взвесить приблизительно 8,0 мг 7,5 мкг/мг нерасфасованной смеси в 50 мл волюметрическую колбу. Растворить и довести объем разбавителем для получения 1,2 мкг/мл раствора примера 2 или 4 или сравнительного примера 14.
Целевая сила капсулы: 60 мкг	Аккуратно взвесить приблизительно 16,0 мг 7,5 мкг/мг нерасфасованной смеси в 100 мл волюметрическую колбу. Растворить и довести объем разбавителем для получения 1,2 мкг/мл раствора примера 2 или 4 или сравнительного примера 14.
7,5 мкг/мг сила смеси (1,2 мкг/мл раствор образца)	Аккуратно взвесить приблизительно 16,0 мг 7,5 мкг/мг нерасфасованной смеси в 100 мл волюметрическую колбу. Растворить и довести объем разбавителем, развести от 3,0 мл до 10 мл разбавителем для получения 1,4 мкг/мл раствора примера 2 или 4 или сравнительного примера 14.
Целевая сила капсулы: 120 мкг	Аккуратно взвесить приблизительно 10,0 мг нерасфасованной смеси в 200 мл волюметрическую колбу. Растворить и довести объем разбавителем, развести от 6,0 мл до 20 мл разбавителем для получения 1,5 мкг/мл раствора примера 2 или 4 или сравнительного примера 14.
30 мкг/мг сила смеси	Взвесить в двух экземплярах количество примера 2 или 4 или эталонного стандарта сравнительного примера 14, необходимое для получения приблизительно 15 мкг/мл раствора, и перенести в 100 мл волюметрическую колбу.
(4,8 мкг/мг исходный раствор, (1,44 мкг/мл раствор образца)	Обработать ультразвуком и развести до объема разбавителем. Пометить маточные растворы как СМР 1 и СМР 2.
Целевая сила капсулы: 480 мкг	Можно использовать разные массы стандартных веществ и разные этапы разведения, если они приводят к одинаковым конечным концентрациям.
100 мкг/мг сила смеси (5 мкг/мг маточный раствор, 1,5 мкг/мл раствор образца)	Развести 5,0 мл каждого из маточных стандартов до 50 мл, используя разбавитель, и хорошо смешать для получения рабочих стандартных растворов.
Целевая сила капсулы: 1000 мкг	Соответствуют описанным для доставляемой
Стандартный маточный раствор [СМР] (15 мкг/мл)	
Стандартный раствор [СР] (1,5 мкг/мл)	
Условия ВЭЖХ	

	дозы и дозы мелких частиц.
D.4 Распределение частиц по размерам (лазерная дифракция)	Применимо, например, для АФИ или лактозы
Принцип	Через репрезентативный образец, диспергированный в достаточной концентрации в подходящей жидкости или газа, пропускают пучок монохроматического света, обычно лазерного. Свет, рассеянный частицами под разными углами, измеряется многоэлементным детектором. Значения картины рассеяния затем преобразуют, используя соответствующую оптическую модель и математическую процедуру для получения доли общего объема, приходящейся на дискретное число классов размеров, образующих объемное распределение частиц по размерам
Оборудование	Sympatec HELOS с блоком для сухого диспергирования RODOS
Параметр	Давление: 4 бар Скорость подачи: 18%
Точность	Фокусное расстояние (RODOS): 100 мм Коэффициент вариации макс. 5%
	Альтернативная конфигурация для измерения лазерной дифракции
Оборудование	Malvern Mastersizer 3000 с блоком для сухого диспергирования
Параметр	Давление: 3,5 бар Скорость подачи: 20%
Точность	Фокусное расстояние: 300 мм Время отбора образцов: 3 с Коэффициент вариации: макс. 5%

Данные анализа размера частиц обычно представляют в виде кумулятивного распределения по объему частиц с заниженным размером. Символ x используют для обозначения размера частиц, который определяется как диаметр сферы, эквивалентной объему. Наиболее распространенные значения характеристик рассчитывают из распределения частиц по размерам путем интерполяции. Часто используют размеры частиц при заниженных значениях 10%, 50% и 90% от объемного распределения, обозначаемых

как x10, x50 и x90. x50 также известен как медианный размер частиц. Для обозначения размера частиц широко используют символ d, поэтому символ x может быть замещен символом d.

D.5 Дополнительные способы испытаний на стабильность

Внешний вид		Визуальный контроль																		
Способ	ОФ-ВЭЖХ-УФ (для продуктов деградации)	Обращенно-фазовая жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с УФ-выявлением на 260 нм и внешней калибровкой.																		
Оборудование		Высокоэффективный жидкостный хроматограф с термостатированной колонкой, УФ-детектором или детектором на диодной матрице и системой хроматографических данных																		
Колонка		ВЭЖХ-колонка Poroshell 120 EC-C8, 2,7 мкм, 150 × 4,6 мм.																		
Разбавитель для образца [раст.]		Ацетонитрил/вода/фосфорная кислота 50/50/0,35																		
Подкисленная вода		Фосфорная кислота/вода (7:1000 (об.:об.))																		
Подготовка образца		Необходимое количество капсул помещают в волюметрическую колбу, содержащую подкисленную воду. Капсулы промывают ацетонитрилом, а раствор без оболочек капсул переносят в вол. колбу. Довести волюметрическую колбу до объема ацетонитрилом для получения 60 мкг/мл раствора примера 4.																		
Условия ВЭЖХ																				
Элюент		А) 55:45 H ₂ O:MeCN с 0,3% фосфорной кислоты. В) 5:95 H ₂ O:MeCN с 0,3% фосфорной кислоты.																		
Элюирование		Градиент																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Время (мин)</th> <th>% А</th> <th>% В</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>12,0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>32,0</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>35,0</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>35,1</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Время (мин)	% А	% В	0,0	100	0	12,0	100	0	32,0	0	100	35,0	0	100	35,1	100	0
Время (мин)	% А	% В																		
0,0	100	0																		
12,0	100	0																		
32,0	0	100																		
35,0	0	100																		
35,1	100	0																		

	42,0	100	0
Время записи хроматограммы	42 минуты		
Скорость потока	1,5 мл/минута		
Температура колоночного термостата	35 °C (± 2 °C)		
Выявление	Спектрофотометр на 260 нм		
Вводимый объем	100 мкл		

D.6 Дополнительный способ для характеристики распределения и размеров частиц АФИ и частиц лактозы в готовых сухих порошковых смесях

Принцип способа	Автоматизированная интегрированная система оптической и рамановской микроскопии для анализа морфологии/размера и количества частиц композитного порошкового образца одновременно с идентификацией химической природы компонентов порошковой смеси.		
Прибор:	Malvern Morphologi 4-ID Объем: 5 мм ³		
Сухая дисперсия (типовые настройки):	Давление: 3 бар Время диспергирования: 3 мс Время отстаивания: 60 с Источник света: диаскопический		
Морфология (типовые настройки):	Объектив (увеличение) x50 Область сканирования 784 мм ² Время получения данных: 15 с		
Рамановская спектроскопия (типовые настройки):	Спектральная маскировка: в области 0,520 см ⁻¹ и 790-1740 см ⁻¹		

E - БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

E-1 Гемодинамика у анестезированных карликовых свиней при стимуляции тромбоксаном

Селективность в отношении легких и продолжительность действия

Использовали здоровых карликовых свиней Göttingen Minipigs® Ellegaard (Ellegaard, Denmark) обоих полов с массой 2-6 кг. Животных успокаивали посредством в/м введения около 25 мг/кг кетамина и около 10 мг/кг азаперона. Анестезию инициировали посредством в/в введения около 2 мг/кг кетамина и около 0,3 мг/кг мидазолама. Поддержание анестезии осуществляли путем в/в введения около 7,5-30 мг/кг/ч кетамина и около 1-4 мг/кг/ч мидазолама (скорость инфузии 1-4 мл/кг/ч) и около 150 мкг/кг/ч

панкурония бромид (например, Pancuronium-Actavis). После инкубации животных вентилировали с помощью вентилятора при постоянном дыхательном объеме (10-12 мл/кг, 35 вдохов/мин; Avea®, Viasys Healthcare, USA, или Engström Carestation, GE Healthcare, Freiburg, Germany) так, чтобы достичь концентрации CO₂ около 5% в конце спокойного выдоха. Вентиляцию проводили комнатным воздухом, обогащенным около 40% кислорода (нормоксия). Для измерения гемодинамических параметров, таких как давление в легочной артерии (ДЛА), кровяное давление (КД) и частота пульса (ЧП), в сонную артерию вводили катетеры для измерения кровяного давления, а катетер Swan-Ganz® вводили по потоку через яремную вену в легочную артерию. Гемодинамические сигналы записывали/оценивали с помощью преобразователей давления (Combitransducer, B. Braun, Melsungen, Germany)/усилителей и Ponemah® в качестве программного обеспечения для получения данных.

После введения инструментов в организм животных начинали непрерывную инфузию аналога тромбоксана A2 для повышения давления в легочной артерии. Инфузировали около 0,3-0,75 мкг/кг/мин 9,11-дидезокси-9 α ,11 α -эпоксиметанпростагландина F2 α (U-44069; Sigma, кат. № D0400 или Cayman Chemical Company, кат. № 16440), растворенного в физиологическом солевом растворе, чтобы достичь повышения среднего давления в легочной артерии до значений более 25 мм рт. ст. Через 30 минут после начала инфузии достигалось плато, после чего начинали эксперимент.

Исследуемые вещества вводили путем в/в инфузии или путем ингаляции. Для получения раствора для ингаляции была выбрана следующая процедура: в расчете на животное массой 4 кг для приготовления маточного раствора (300 мкг/кг) взвешивали 1,2 мг исследуемого соединения и растворяли в общем объеме 3 мл (1% ДМСО, 99% раствора лимонной кислоты 0,2% силы, 1 н. водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до 8). Затем раствор разводили до рабочей концентрации, используя лимонную кислоту 0,2% силы, которая перед этим была доведена до pH 8 водным раствором гидроксида натрия. В каждом испытании 3 мл раствора исследуемого соединения на 4 кг животное распыляли в ингаляционный рукав дыхательного контура, используя распылительную систему Aeroneb® Pro. Среднее время распыления составляло 7 мин от начала распыления.

Прогнозирование продолжительности эффектов у человека

В отношении прогнозирования продолжительности действия для исследований на людях сравнивали сравнительный пример 11 в модели ЛАГ с карликовыми свиньями после ингаляционного применения с вентависом® (= илопрост, номинальная доза 10 мкг/кг), который мы использовали в качестве клинического эталона. Максимальная продолжительность действия вентависа® составляла около 40 минут. Все дозы сравнительного примера 11 продемонстрировали дозозависимую эффективность в течение всего 240-минутного интервала наблюдения (смотрите Фиг. 45). Таким образом, продолжительность действия более чем в 6 раз выше по сравнению с вентависом в этой доклинической животной модели. В клинических исследованиях вентавис продемонстрировал продолжительность действия на гемодинамику (ЛСС) около 60 мин (Ссылка: Favorable

Effects of Inhaled Treprostinil in Severe Pulmonary Hypertension Results From Randomized Controlled Pilot Studies Robert Voswinckel, MD,* Beate Enke, MD,* Frank Reichenberger, MD,* Markus Kohstall, MD,* Andree Kreckel, MD,* Stefanie Krick, MD,* Henning Gall, MD,* Tobias Gessler, MD, PHD,* Thomas Schmehl, PHD,* Hossein A. Ghofrani, MD,* Ralph Theo Schermuly, PHD,* Friedrich Grimminger, MD, PHD,* Lewis J. Rubin, MD,† Werner Seeger, MD,* Horst Olschewski, MD*‡Journal of the American College of Cardiology Vol. 48, No. 8, 2006), что хорошо коррелирует с наблюдаемой нами продолжительностью действия около 40 мин.

Если допустить, что продолжительность действия сравнительного примера 11 сопоставима между моделью ЛАГ с карликовыми свиньями и человеком, как это было показано и описано для вентависа, то предполагается, что продолжительность действия сравнительного примера 11 у человека будет составлять не менее 6 часов или даже больше.

Таблица 27: Эффекты раствора носителя, сравнительного примера 11 (номинальная доза 10, 30 и 100 мкг/кг) и вентависа (номинальная доза 10 мкг/кг) после ингаляционного применения в модели ЛАГ с карликовыми свиньями. % изменения ДЛА относительно исходного уровня (10 мин перед началом распыления). Данные представляют собой среднее \pm СО.

% изменения ДЛА по сравнению с предыдущим значением										
Время	Носитель n=4		Вентавис® n=3		Сравнительный пример 11 10 мкг/кг n=3		Сравнительный пример 11 30 мкг/кг n=3		Сравнительный пример 11 100 мкг/кг n=3	
	среднее	СО	среднее	СО	среднее	СО	Среднее	СО	среднее	СО
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	-0,2	2,7	-30,3	9,0	0,6	0,5	0,3	0,6	-2,1	2,7
20	-0,4	6,3	-20,7	21,6	0,2	0,3	-2,0	1,0	-7,2	3,8
30	0,5	6,5	-6,9	13,5	-0,7	0,4	-4,6	0,8	-14,6	6,0
40	2,4	4,1	1,7	2,9	-1,5	2,2	-7,8	0,9	-18,1	6,9
50	4,3	4,0	4,9	0,9	-2,3	2,7	-9,8	0,6	-22,2	8,6
60	5,6	4,6			-3,5	3,3	-11,8	1,0	-25,1	7,9
70	6,2	5,2			-4,2	3,2	-14,1	0,7	-27,0	7,4
80	6,2	5,2			-3,7	4,2	-14,2	0,7	-27,9	7,3
90	7,0	5,3			-4,3	4,6	-14,4	0,2	-28,9	9,1
100	7,0	5,3			-5,3	4,9	-14,8	0,3	-31,1	8,8
110	7,0	5,7			-6,2	4,9	-15,3	0,3	-30,8	8,4
120	7,6	5,5			-6,7	5,4	-15,3	1,0	-31,3	8,4

130	7,9	5,9			-6,2	4,9	-15,5	1,9	-31,2	9,1
140	7,7	5,5			-7	5,0	-15,3	2,2	-31,6	8,7
150	7,9	5,1			-7,6	5,3	-16,3	1,7	-31,1	8,2
160	8,9	4,8			-7,6	6,1	-16,3	2,3	-30,1	8,5
170	9	5,8			-8,2	5,9	-14,9	2,1	-31,1	8,9
180	8,6	6,0			-8,0	4,4	-14,7	2,1	-31,1	9,2
190	9,2	6,0			-7,8	4,7	-15,1	2,1	-30,5	8,5
200	8,9	5,7			-7,3	3,6	-15,3	2,6	-30,9	8,6
210	9,4	6,0			-7,5	4,5	-13,8	2,3	-30,6	8,9
220	9,9	5,3			-7,2	3,7	-13,6	2,2	-31,6	9,2
230	9,1	4,7			-7,2	3,4	-12,8	2,4	-31,2	7,4
240	8,4	4,1			-7,6	2,7	-13,4	1,9	-31,0	8,0

Прогнозирование дозы для человека

Для оценки дозы для человека повторяли эксперименты с моделью ЛАГ с карликовыми свиньями для сравнительного примера 11 с той разницей, что на концах трубок были прикреплены поглощающие фильтры для определения осаждаемой в легких дозы. Распыление сравнительного примера 11 характеризовалось эффективностью распыления 3-6% от номинально применяемых доз. Среднее арифметическое значение аэрозольной фракции, осажденной на фильтрах, составляет 5% на основании результатов экспериментов с фильтрами, что дает относительные осаждаемые в легких дозы около 0,15 мкг/кг (номинальная доза 3 мкг/кг), 0,5 мкг/кг (номинальная доза 10 мкг/кг), 1,5 мкг/кг (номинальная доза 30 мкг/кг) и 5 мкг/кг (номинальная доза 100 мкг/кг). Если допустить, что минимальная эффективная доза составляет 3 мкг/кг для 5% снижения ДЛА, а средняя эффективность распыления составляет 5%, минимальной эффективной осаждаемой в легких дозой считается 0,15 мкг/кг на основании модели ЛАГ с карликовыми свиньями. Следовательно, для пациента-человека массой тела 60 кг прогнозируется минимальная эффективная осаждаемая в легких доза составляет 9-41 мкг в зависимости от того, учтен или нет эффект разного связывания белка (смотрите таблицу 28). Считая 100 мкг/кг эффективной дозой в модели с карликовыми свиньями, 300-1370 мкг осаждаемой в легких дозы постулируется как эффективная доза, снова с учетом межвидовых различий в связывании белков.

Таблица 28: Эффективная легочная доза с учетом межвидовой разницы в связывании белка и без

Относительная осаждаемая в легких доза для карликовых свиней [мкг/кг]	Общая осаждаемая в легких доза для человека массой 60 кг [мкг]
	Межвидовая
	Межвидовая разница в

	разница в связывании белка не учтено ^a	связывании белка учтена ^b
0,15 мкг/кг (номинальная доза 3 мкг/кг)	9	41
0,50 мкг/кг (номинальная доза 10 мкг/кг)	30	137
1,5 мкг/кг (номинальная доза 30 мкг/кг)	90	410
5,0 мкг/кг (номинальная доза 100 мкг/кг)	300	1370

^aРасчет (относительная осаждаемая в легких доза для карликовых свиней × 60 кг)

^bРасчет (относительная осаждаемая в легких доза для карликовых свиней × 60 кг × 4,55 (соотношение несвязанной фракции карликовой свиньи (плазменная нф 0,348%)/ человека (плазменная нф 0,0764%))

Эффекты сухих порошковых составов

После изучения эффектов сравнительного примера 11 после распыления растворов соединений на следующем этапе исследовали эффекты кристаллических форм сравн. примера 11, например полуторагидрата, например примера бе, на ДЛА и КД после ингаляционного применения разных сухих порошковых лактозных составов (таблица 29) у анестезированных карликовых свиней с ЛАГ.

Таблица 29: Сухие порошковые составы кристаллических форм сравнительного примера 11, например полуторагидрата, например примера бе, применяемые в экспериментах с карликовыми свиньями

Состав	Лекарственная нагрузка % (масс./масс.)	Доза сухого порошка/препарата, применяемая в расчете на животное	применяемая доза кристаллических форм сравнительного примера 11
Состав лактозы I крист. формы сравн. пр. 11 в лактозе	2	1,5 мг/30 мкг	7,5 мкг/кг
Состав лактозы II крист. формы сравн. пр. 11 в лактозе	6	1,5 мг/90 мкг	22,5 мкг/кг
полуторагидрат пр. бе, микронизированный	100	1,5 мг/1500 мкг	375 мкг/кг

масс./масс.: масса/масса

1,5 мг/4 кг массы животного, лактозный носитель (LN300/LN200 20/78 или LN300/LN200 20/80),

состав лактозы I (LN300/LN200 20/78, содержащий 2% масс. крист. формы сравн. пр. 11), состав лактозы II (LN300/LN200 20/80, содержащий 6% масс. крист. формы сравн. пр. 11 или микронизированной кристаллической формы сравн. пр. 11, например полуторагидрата, например примера бе, применяли интратрахеально (и/т) с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury®, присоединенного к воздушному насосу. У всех животных применение лактозы приводило в повышению ДЛА без каких-либо эффектов на КД (Фиг. 46-49). После и/т применения состава лактозы I (2% масс./масс.), состава лактозы II (6% масс./масс.) микронизированной кристаллической формы сравн. пр. 11, например полуторагидрата примера бе, наблюдали снижение ДЛА без каких-либо эффектов на КД (Фиг. 46-48). Как показано на Фиг. 49, начальный эффект медленно достигал максимального эффекта с составом лактозы I (2% масс./масс.) приблизительно через 190 мин, с составом лактозы II (6% масс./масс.) приблизительно через 170 мин и с микронизированным полуторагидратом примера бе приблизительно через 80 мин после и/т применения. Селективный эффект на ДЛА для всех доз продолжался в течение всего 4 ч интервала наблюдения. Максимальный эффект, достигаемый в этой животной модели в этих экспериментальных условиях, был достигнут в случае состава лактозы II, а также микронизированного полуторагидрата примера бе. Поскольку состав лактозы I уже был эффективным, МЭД сравнительного примера 11, а также его псевдополиморфных форм, например, полуторагидрата и моногидрата I или моногидрата II (аналогичная эффективность разных псевдополиморфных форм соединения формулы I была продемонстрирована в исследованиях ниже), составляет < 7,5 мкг/кг, что согласуется с экспериментами по прогнозированию дозы для человека с жидким раствором (МЭД 3 мкг/кг). Более низкие дозы не применимы вследствие технических ограничений.

Таблица 30: Эффекты интратрахеального введения разных лактозных носителей, состава лактозы I (7,5 мкг/кг), состава лактозы II (22,5 мкг/кг) и микронизированного полуторагидрата, например примера бе (375 мкг/кг). Данные показаны как абсолютные значения для ДЛА и КД [мм рт. ст.] (n=3)

время	Лактозы 1,5 мг/4 кг (0 мин) + состав лактозы I 2% 1,5 мг/4 кг (90 мин)						Лактозы 1,5 мг/4 кг (0 мин) + состав лактозы II 6% 1,5 мг/4 кг (90 мин)					
	ДЛА			КД			ДЛА			КД		
0	38,8	37,1	37,2	101	106	119	38,6	36,8	40,0	110	115	93
10	37,3	37,7	37,6	95	110	118	39,4	37,1	39,2	111	112	92
20	35,3	36,8	38,4	96	106	119	39,9	37,9	39,1	113	117	88
30	40,4	37,2	38,7	101	105	119	40,3	37,4	39,8	114	115	89
40	41,8	37,8	39,4	103	105	119	40,9	38,5	40,9	113	116	92
50	41,9	39,4	39,2	105	102	118	41,7	38,1	41,0	113	115	93
60	41,9	40,9	39,7	107	100	118	42,4	38,0	39,8	112	114	91
70	40,9	41,2	39,6	108	101	116	42,8	39,2	41,6	112	113	95
80	37,6	42,4	37,4	108	94	111	43,3	39,5	40,6	111	113	93
90	35,5	42,3	38,4	111	97	111	43,0	39,2	40,2	111	110	93

100	38,1	43,8	37,5	113	100	110	43,2	40,0	42,5	110	112	94
110	38,8	43,8	36,5	114	93	107	44,2	38,5	40,4	110	111	94
120	40,9	43,8	35,3	115	96	107	42,7	36,5	40,1	110	111	96
130	40,9	43,6	34,2	115	89	106	40,8	36,4	38,6	110	109	96
140	41,3	42,3	33,5	116	86	105	40,6	35,6	35,6	109	110	96
150	41,3	39,5	33,2	117	89	104	39,9	35,0	35,9	110	108	98
160	40,4	39,0	32,9	116	87	103	38,8	34,1	34,1	110	107	98
170	40,9	38,1	32,9	116	86	102	37,1	34,8	32,5	110	106	97
180	40,9	38,1	32,6	114	88	101	35,5	31,6	32,6	109	105	98
190	41,5	39,7	33,6	116	90	102	34,4	31,7	30,8	108	106	96
200	39,3	39,7	32,5	112	89	103	34,5	31,7	30,5	108	106	95
210	40,2	39,7	32,3	112	90	102	34,5	31,5	30,3	107	106	96
220	38,6	38,7	31,5	110	89	104	34,2	29,9	28,6	106	104	95
230	39,3	38,7	31,5	111	88	105	32,7	29,5	28,6	106	104	96
240	38,2	38,5	30,5	109	89	104	32,2	28,6	28,0	106	104	96
250	40,3	38,1	31,2	110	90	103	31,6	29,1	27,4	105	102	96
260	39,6	36,4	30,0	107	90	100	29,6	28,7	27,7	105	102	97
270	38,7	36,9	29,3	108	94	98	28,8	27,9	26,6	104	103	94
280	39,6	36,2	28,9	106	91	98	32,5	27,2	26,2	105	102	93
290	40,1	37,0	28,3	107	91	95	31,5	26,6	26,6	105	100	91
300	38,2	37,9	28,0	104	90	92	30,6	26,6	25,7	104	101	94
310	40,0	37,1	27,4	105	91	92	30,6	26,3	26,0	105	97	93
							30,3	26,2	26,1	104	95	93
							30,2	26,0	25,7	103	95	93
							29,7	25,3	26,5	102	90	94
Лактоза 1,5 мг/4 кг (30 мин) + микронизированная крист. форма полуторагидрата пр. бе 1,5 мг/4 кг (90 мин)												
время	ДЛА						КД					
0												
10												
20	42,0		36,4		37,5		99		107		119	
30	41,9		37,1		37,5		99		104		117	
40	42,0		37,3		38,6		99		108		119	
50	41,4		37,4		39,8		99		109		118	
60	41,4		36,8		41,2		100		107		118	
70	41,0		37,4		41,3		100		109		118	
80	40,9		38,1		40,8		101		114		119	
90	40,4		39,5		40,7		102		116		118	
100	40,7		38,7		39,6		99		111		117	
110	36,5		37,6		35,4		101		112		116	
120	34,3		36,4		30,8		101		114		115	
130	32,3		35,7		28,6		101		114		115	
140	30,8		35,0		27,5		99		120		114	
150	30,3		29,0		26,6		99		121		114	

160	29,0	30,3	26,9	100	122	114
170	28,0	28,3	25,1	101	121	115
180	25,8	30,8	25,3	99	119	115
190	25,1	30,8	23,9	99	123	114
200	25,5	30,6	24,6	98	116	113
210	25,0	30,8	24,2	99	117	116
220	24,3	32,9	23,6	97	123	114
230	24,0	31,5	23,6	97	119	114
240	24,3	31,0	23,5	97	119	112
250	24,2	31,3	22,9	97	118	111
260	24,0	31,5	23,5	96	116	112
270	24,5	29,8	22,6	99	115	109
280	23,9	29,8	22,8	97	111	110
290	23,5	30,3	22,0	97	110	107
300	24,6	30,0	22,2	98	109	108
310	23,9	29,6	21,9	97	109	105
	25,3	29,1	22,5	94	108	105
	25,1	28,5	21,6	97	108	105

Таблица 31: **Эффекты интратрахеального введения разных лактозных носителей, состава лактозы I (7,5 мкг/кг), состава лактозы II (22,5 мкг/кг) и микронизированного полуторагидрата, например примера бе (375 мкг/кг). Данные представлены как % изменения относительно исходного уровня для ДЛА в виде абсолютных значений для каждого животного.**

время	Состав лактозы I 2%			Лактоза LN300/LN200 20:78 м/м			Состав лактозы II 6%			Лактоза LN300/LN200 20:80 м/м		
80	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
90	97,6	100,8	99,8	96,0	101,5	101,0	100,7	101,9	105,7	102,0	100,7	97,9
100	89,7	103,8	94,3	90,9	99,3	103,2	102,8	98,0	100,6	103,3	102,9	97,6
110	84,7	103,6	96,8	103,9	100,2	104,0	99,3	93,0	99,7	104,3	101,5	99,4
120	90,9	107,1	94,6	107,7	101,9	105,7	95,1	92,7	96,0	105,8	104,6	102,0
130	92,6	107,1	92,0	107,9	106,3	105,4	94,6	90,6	88,5	108,0	103,6	102,3
140	97,5	107,1	88,8	108,0	110,1	106,7	92,8	89,1	89,4	109,8	103,3	99,5
150	97,5	106,7	86,0				90,2	86,9	84,7	110,8	106,4	103,8
160	98,6	103,5	84,3				86,3	88,6	80,7	112,1	107,4	101,3
170	98,4	96,6	83,7				82,6	80,5	81,1	111,2	106,6	100,4
180	96,4	95,5	82,9				80,1	80,8	76,7	111,9	108,6	106,1
190	97,6	93,3	82,9				80,4	80,9	76,0			
200	97,6	93,3	82,1				80,2	80,1	75,4			
210	98,8	97,1	84,6				79,6	76,1	71,0			
220	93,7	97,3	81,9				76,1	75,2	71,2			
230	95,8	97,3	81,3				74,9	72,9	69,6			

240	92,1	94,6	79,4				73,5	74,1	68,2			
250	93,7	94,6	79,3				68,9	73,1	68,9			
260	91,0	94,1	76,8				66,9	71,1	66,1			
270	96,1	93,1	78,5				75,6	69,4	65,1			
280	94,5	89,2	75,5				73,4	67,8	66,1			
290	92,3	90,2	73,7				71,2	67,9	64,0			
300	94,3	88,6	72,8				71,2	67,1	64,7			
310	95,7	90,5	71,3				70,6	66,7	65,0			
320	91,0	92,8	71,3				70,2	66,3	63,9			
330	95,4	90,8	69,1				69,2	64,5	66,0			
время	полуторагидрат примера бе, микронизированный						Лактоза LH300/LH200 20:80 м/м					
80	100,0		100,0		100,0		100,0		100,0		100,0	
90	98,9		103,6		99,8		99,7		101,8		100,1	
100	99,5		101,4		97,3		100,0		102,3		103,2	
110	89,3		98,7		86,8		98,6		102,5		106,3	
120	84,0		95,6		75,7		98,6		101,0		110,1	
130	78,9		93,7		70,2		97,7		102,6		110,1	
140	75,2		91,8		67,5		97,4		104,6		108,8	
150	74,0		76,0		65,4							
160	71,0		79,5		65,9							
170	68,5		74,3		61,5							
180	63,2		80,8		62,0							
190	61,5		80,8		58,6							
200	62,3		80,3		60,2							
210	61,0		80,7		59,4							
220	59,5		86,3		57,8							
230	58,6		82,6		57,8							
240	59,3		81,5		57,6							
250	59,3		82,2		56,1							
260	58,8		82,7		57,6							
270	59,9		78,3		55,4							
280	58,4		78,3		55,9							
290	57,4		79,6		53,9							
300	60,1		78,7		54,5							
310	58,4		77,6		53,7							
320	61,8		76,3		55,1							
330	61,3		74,8		53,0							

В целом, все сухие порошковые составы, содержащие кристаллические формы соединения примера 11, например, полуторагидрат примера бе, селективно и дозозависимо снижали ДЛА после ингаляционного применения сухого порошка в этой модели острой ЛАГ с длительной продолжительностью действия по меньшей мере 4 ч. Для возрастающих доз кристаллической формы сравн. примера 11 наблюдали четкую кривую доза - ответ. По

сравнению с распыляемыми жидкими составами (максимальный эффект приблизительно через 90 мин после начала ингаляции) максимальный эффект был отсрочен до более поздних моментов времени (состав лактозы I (2% масс./масс.) ~190 мин. состав лактозы II (6% масс./масс.) ~170 мин) при применении составов сухого порошка (смотрите Фиг. 49).

Оценка эффективности разных гидратов сухого порошка

Кроме того, чтобы оценить эффективность разных гидратов сравнительного примера 11, сравнительный пример 11 в дозе 1,5 мг/4 кг (= 375 мкг/кг) вводили интратрахеально в виде микронизированного моногидрата II (пример 2), микронизированного полугидрата (по аналогии с примером ба), а также микронизированного полуторагидрата (по аналогии с примером бе) через инсуффлятор сухого порошка PennCentury® карликовым свиньям с ЛАГ. В качестве эталона в начале каждого эксперимента использовали чистый лактозный носитель. Все 3 гидрата демонстрировали сопоставимую эффективность в отношении снижения ДЛА, а также системного снижения КД (смотрите Фиг. 50 и 51). Все 3 гидрата оказывали небольшое влияние на системное кровяное давление в течение последнего часа интервала наблюдения. Это небольшое снижение системного КД может быть вызвано системным избытком препарата, применяемого в относительно высокой дозе, составляющей номинально 375 мкг/кг и/т. Оно также может отражать некоторое снижение КД у анестезированных животных в течение анестезии.

Таблица 32: Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2) полугидрата (пример ба) и микронизированного полуторагидрата (пример бе) на КД и ДЛА. Данные показаны как абсолютные значения [мм рт. ст.] как среднее ± СПС (n=3)

время	Моногидрат II (пример 2)						Полугидрат (пример ба)					
	КД (среднее)			ДЛА (среднее)			КД (среднее)			ДЛА (среднее)		
-10	116	126	139	37,9	37,8	39,4	99	85	86	38,7	40,6	38,7
0	109	127	136	35,8	38,7	39,7	101	85	85	39,6	40,8	38,5
10	110	126	135	35,8	38,7	37,1	103	83	79	40,2	41,1	41,1
20	117	128	139	38,9	38,2	40,2	101	83	84	40,4	41,3	41,3
30	121	128	139	39,8	38,6	40,0	100	81	88	40,2	41,3	41,3
40	123	127	137	40,4	39,0	40,7	98	81	90	40,4	41,8	41,0
50	120	127	135	39,7	39,2	40,2	99	78	89	40,7	41,7	40,9
60	121	127	136	39,9	39,2	40,8	100	79	86	41,2	42,0	40,9
70	124	126	137	39,1	36,0	37,2	102	78	87	38,8	40,6	40,1
80	123	124	135	39,1	36,1	35,9	102	79	90	34,1	39,9	37,7
90	122	125	134	37,9	35,2	34,5	101	81	92	30,1	37,7	36,6

100	122	124	132	36,8	33,2	32,7	100	80	95	28,3	35,9	35,0	
110	122	125	133	35,5	31,9	31,2	99	79	99	27,2	34,8	34,0	
120	121	125	132	34,8	30,2	29,8	99	79	96	26,4	34,1	32,9	
130	120	124	131	34,2	29,7	29,3	98	81	97	25,7	33,7	31,7	
140	119	125	131	34,3	29,3	28,6	99	82	98	25,3	33,2	31,3	
150	117	124	130	33,7	28,4	28,4	97	82	97	25,0	32,9	30,7	
160	117	121	130	33,7	27,8	27,8	96	81	97	24,5	32,5	30,2	
170	116	120	129	33,5	27,5	28,0	95	79	95	24,0	32,4	29,9	
180	114	117	132	33,5	27,1	28,1	94	79	94	23,7	31,9	29,7	
190	112	116	133	33,6	26,7	28,3	94	85	93	24,4	32,4	29,2	
200	109	115	131	33,5	26,8	28,0	92	85	92	24,8	32,4	29,4	
210	110	117	130	33,4	26,3	27,6	90	81	91	24,8	31,9	29,2	
220	110	116	128	33,7	26,3	27,1	89	79	89	24,7	31,7	29,1	
230	111	115	129	33,8	26,0	27,6	87	78	89	24,0	31,3	28,6	
240	111	113	121	33,3	26,6	26,8	87	77	87	24,1	31,3	28,1	
250	109	110	123	33,2	26,0	26,3	85	76	85	24,2	30,7	28,1	
260	109	108	119	33,4	26,3	26,7	85	76	84	24,1	30,6	28,1	
270	108	106	119	33,6	25,9	26,3	85	76	87	24,4	30,6	27,8	
280	108	104	116	33,4	26,3	26,2	85	75	84	24,3	30,7	28,0	
290	106	102	114	33,2	25,9	25,8	84	75	83	24,1	30,7	27,6	
300	105	101	114	33,1	25,9	25,7	83	77	82	23,7	30,5	27,7	
	Полуторагидрат (примера бе)												
время	КД (среднее)			ДЛА (среднее)									
-10	99	107	119	42,0	36,4	37,5							
0	99	104	117	41,9	37,1	37,5							
10	99	108	119	42,0	37,3	38,6							
20	99	109	118	41,4	37,4	39,8							
30	100	107	118	41,4	36,8	41,2							
40	100	109	118	41,0	37,4	41,3							
50	101	114	119	40,9	38,1	40,8							
60	102	116	118	40,4	39,5	40,7							
70	99	111	117	40,7	38,7	39,6							
80	101	112	116	36,5	37,6	35,4							
90	101	114	115	34,3	36,4	30,8							

100	101	114	115	32,3	35,7	28,6
110	99	120	114	30,8	35,0	27,5
120	99	121	114	30,3	29,0	26,6
130	100	122	114	29,0	30,3	26,9
140	101	121	115	28,0	28,3	25,1
150	99	119	115	25,8	30,8	25,3
160	99	123	114	25,1	30,8	23,9
170	98	116	113	25,5	30,6	24,6
180	99	117	116	25,0	30,8	24,2
190	97	123	114	24,3	32,9	23,6
200	97	119	114	24,0	31,5	23,6
210	97	119	112	24,3	31,0	23,5
220	97	118	111	24,2	31,3	22,9
230	96	116	112	24,0	31,5	23,5
240	99	115	109	24,5	29,8	22,6
250	97	111	110	23,9	29,8	22,8
260	97	110	107	23,5	30,3	22,0
270	98	109	108	24,6	30,0	22,2
280	97	109	105	23,9	29,6	21,9
290	94	108	105	25,3	29,1	22,5
300	97	108	105	25,1	28,5	21,6

Таблица 33: **Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2) полугидрата (аналогично примеру 6а) и микронизированного полторагидрата (аналогично примеру 6е) на КД и ДЛА. Данные представлены как % изменения относительно предыдущих значений в виде абсолютных значений для каждого животного.**

время	Моногидрат II (пример 2)						Полугидрат (пример 6а)					
	ДЛА			КД			ДЛА			КД		
50	99,1	99,2	98,5	99,1	100,1	100,0	99,3	98,7	98,9	99,6	98,4	100,6
60	99,7	99,3	99,8	99,9	100,1	100,7	100,7	99,4	99,2	100,6	99,7	97,2
70	97,7	91,1	91,0	102,4	99,3	101,4	94,7	96,1	97,0	102,6	98,4	98,4
80	97,7	91,3	88,0	101,6	97,7	100,0	83,4	94,5	91,2	102,6	99,7	101,8

90	94,7	89,1	84,5	100,7	98,5	99,2	73,4	89,2	88,7	101,6	102,2	104,0
100	91,8	84,0	80,0	100,7	97,7	97,7	69,0	85,0	84,7	100,6	101,0	107,4
110	88,8	80,9	76,3	100,7	98,5	98,5	66,5	82,4	82,1	99,6	99,7	111,9
120	87,0	76,6	73,0	99,9	98,5	97,7	64,4	80,8	79,7	99,6	99,7	108,6
130	85,5	75,2	71,7	99,1	97,7	97,0	62,8	79,9	76,7	98,6	102,2	109,7
140	85,6	74,3	70,0	98,3	98,5	97,0	61,8	78,7	75,7	99,6	103,5	110,8
150	84,1	71,9	69,4	96,6	97,7	96,3	60,9	78,0	74,3	97,6	103,5	109,7
160	84,1	70,4	68,1	96,6	95,3	96,3	59,9	77,1	73,1	96,6	102,2	109,7
170	83,8	69,8	68,5	95,8	94,5	95,5	58,6	76,7	72,3	95,6	99,7	107,4
180	83,8	68,7	68,9	94,1	92,2	97,7	58,0	75,4	71,8	94,6	99,7	106,3
190	83,9	67,7	69,3	92,5	91,4	98,5	59,5	78,4	70,7	94,6	108,5	105,2
200	83,7	67,9	68,5	90,0	90,6	97,0	60,5	76,8	71,1	92,6	107,3	104,0
210	83,4	66,5	67,7	90,8	92,2	96,3	60,6	75,5	70,8	90,6	102,2	102,9
220	84,0	66,7	66,2	90,8	91,4	94,8	60,3	75,1	70,3	89,6	99,7	100,6
230	84,5	65,8	67,6	91,6	90,6	95,5	58,7	74,1	69,1	87,6	98,4	100,6
240	83,2	67,3	65,6	91,6	89,0	89,6	58,9	74,2	68,0	87,6	97,2	98,4
250	83,0	65,7	64,3	90,0	86,7	91,1	59,0	72,7	67,9	85,5	95,9	96,1
260	83,3	66,7	65,4	90,0	85,1	88,1	58,8	72,5	68,0	85,5	95,9	95,0
270	83,8	65,6	64,3	89,2	83,5	88,1	59,6	72,4	67,3	85,5	95,9	98,4
280	83,3	66,5	64,1	89,2	81,9	85,9	59,3	72,6	67,8	85,5	94,6	95,0
290	82,8	65,5	63,1	87,5	80,4	84,4	58,8	72,6	66,7	84,5	94,6	93,9
300	82,7	65,7	62,9	86,7	79,6	84,4	57,9	72,2	67,1	83,5	97,2	92,7

Полуторагидрат (примера бе)

время	ДЛА			КД		
	50	98,3	96,2	101,2	101,4	98,5
60	97,2	99,6	101,1	102,5	100,3	99,4
70	97,8	97,5	98,5	99,4	96,0	98,6
80	87,8	94,9	87,9	101,4	96,8	97,7
90	82,5	92,0	76,6	101,4	98,5	96,9
100	77,6	90,1	71,1	101,4	98,5	96,9
110	74,0	88,3	68,4	99,4	103,7	96,1
120	72,8	73,1	66,2	99,4	104,6	96,1

130	69,8	76,4	66,8	100,4	105,5	96,1
140	67,3	71,4	62,2	101,4	104,6	96,9
150	62,1	77,7	62,8	99,4	102,9	96,9
160	60,4	77,7	59,3	99,4	106,3	96,1
170	61,3	77,3	61,0	98,4	100,3	95,2
180	60,0	77,6	60,1	99,4	101,1	97,7
190	58,5	83,0	58,5	97,4	106,3	96,1
200	57,6	79,4	58,5	97,4	102,9	96,1
210	58,3	78,3	58,3	97,4	102,9	94,4
220	58,3	79,0	56,8	97,4	102,0	93,5
230	57,8	79,6	58,3	96,4	100,3	94,4
240	58,9	75,3	56,1	99,4	99,4	91,8
250	57,4	75,3	56,6	97,4	96,0	92,7
260	56,4	76,5	54,6	97,4	95,1	90,2
270	59,1	75,7	55,2	98,4	94,2	91,0
280	57,4	74,6	54,4	97,4	94,2	88,5
290	60,8	73,3	55,8	94,4	93,4	85,9
300	60,3	72,0	53,7	101,4	90,8	84,3

Е-2.1 Ингаляционное введение активаторов sGC здоровым субъектам-мужчинам в течение 7 дней - сGMP и бронходилатация

Здоровые белые субъекты-мужчины возрастом от 18 до 45 лет и с индексом массы тела (ИМТ) выше/равным 18,5 и ниже/равным 29,9 кг/м² проходили лечение в клиническом фармакологическом исследовании фазы I в течение семи дней с ингаляцией один раз в день доз, составляющих 480 мкг, 1000 мкг или 2000 мкг (2 капсулы по 1000 мкг) (номинальная доза), сухих порошковых составов, содержащих пример 2 или плацебо. Субъекты вдыхали порошковый препарат из капсул (смотрите раздел С-1, например, таблицы 22 и 23), вставленных в портативное ингаляционное устройство, одним глубоким вдохом. Сухой порошковый состав препарата диспергируется в потоке воздуха, при этом его мелкие частицы переносятся в глубокие отделы легких, где он должен вызывать расширение кровеносных сосудов у пациентов с ЛГ для значительного снижения повышенного кровяного давления в центральных легочных кровяных сосудах у пациентов с ЛАГ или другими подтипами ЛГ. Этот эффект невозможно продемонстрировать у субъектов со здоровыми легкими. Кроме того, ингаляционный препарат вызывает расширение бронхиальных дыхательных путей и, таким образом, улучшает состояние при заболеваниях легких у пациентов с ЛГ с патологическим бронхоспазмом. Этот эффект измеряли с помощью бодиплетизмографии как снижение удельного сопротивления дыхательных путей у здоровых субъектов. После глубокого вдоха субъекты задерживают дыхание на 2

секунды, чтобы сухой порошок препарата конденсировался из воздушного потока на поверхности более глубоких участков легких, где он осаждается вблизи предполагаемого места фармакологического действия. Препарат растворяется в течение дня и уравнивает легкие через выстилающую жидкость. В качестве косвенного показателя концентрации препарата в легких анализировали плазменные концентрации с течением времени, которые показали максимальную концентрацию в крови через 2,0-2,5 часа после ингаляции, что впоследствии способствует уравниванию препарата в легких через кровотоки. После первой ингаляции была достигнута измеримая плазменная концентрация, которая сохранялась в течение 48 часов, как видно для всех вводимых доз, что позволило создать устойчивую концентрацию препарата в течение 24 часов после 14 дней проводимых один раз в день ингаляций и, таким образом, поддержать активность препарата 24/7 после ингаляции.

Контроль активности препарата у здоровых мужчин осуществляли путем анализа образцов крови в отношении cGMP, непосредственного продукта фармакологической активации sGC, до первой и после последней ингаляции препарата в течение 7 дней лечения в сравнении с измерениями в день предварительной обработки для всех доз.

Анализ изменений этого параметра относительно исходного уровня показал дозозависимое повышение cGMP, начинающееся приблизительно через 2 ч после первой ингаляции с пиком через 6 ч (дозы 480 и 1000 мкг) и 8 ч (доза 2000 мкг) после введения примера 2 (смотрите Фиг. 52-56). Такая длительная активность по сравнению с системной концентрацией препарата обусловлена способом введения в виде ингаляционного сухого порошка, который обуславливает оседание препарата в более глубоких отделах легких, что приводит к активной концентрации препарата в течение 24 ч после однократной ежедневной ингаляции. Пиковые средние значения \pm СО для cGMP, наблюдаемые в первый профильный день, составили $8,84 \pm 1,35$, $11,69 \pm 1,86$ и $16,52 \pm 4,24$ нмоль/л после введения 480, 1000 и 2000 мкг примера 2.

После повторного введения в течение 7 дней наблюдали дополнительное повышение пиковых средних значений для cGMP с $11,96 \pm 2,80$, $16,70 \pm 2,96$ и $32,67 \pm 9,48$ нмоль/л после введения соответствующих доз. Через 10 дней после первого лечения средние концентрации cGMP приблизились обратно к концентрации, наблюдаемой в день перед введением дозы. Данные по cGMP показывают, что однократная ежедневная ингаляция препарата примера 2 вызывает предполагаемый дозозависимый эффект на sGC-мишень (смотрите Фиг. 56).

Таблица 34: **Изменения циклического гуанозин-монофосфата относительно исходного уровня (нмоль/л) (БЕЗ)**

	Плацебо	480 мкг, пр. 2	1000 мкг, пр. 2	2000 мкг, пр. 2
-0Д 22Ч 00М	$0,47 \pm 0,90$	$1,17 \pm 1,00$	$0,08 \pm 1,41$	$0,66 \pm 0,79$
-0Д 20Ч 00М	$-0,11 \pm 1,13$	$0,52 \pm 0,95$	$-0,24 \pm 1,75$	$0,48 \pm 0,71$
-0Д 18Ч 00М	$0,71 \pm 1,41$	$0,21 \pm 1,74$	$-0,87 \pm 1,44$	$0,17 \pm 0,78$

-0Д 16Ч 00М	-0,26 ± 1,89	0,41 ± 0,96	-0,43 ± 1,49	0,29 ± 1,17
-0Д 12Ч 00М	-0,11 ± 1,34	0,22 ± 1,17	-0,77 ± 1,72	0,28 ± 0,97
-0Д 09Ч 00М	-0,67 ± 1,25	0,20 ± 1,59	-0,84 ± 2,04	-0,18 ± 0,90
0Д 00Ч 00М	-0,77 ± 1,27	0,11 ± 1,10	-0,11 ± 1,62	0,68 ± 1,14
0Д 02Ч 00М	0,42 ± 0,52	1,73 ± 0,82	3,26 ± 2,04	4,78 ± 1,35
0Д 04Ч 00М	-0,68 ± 2,23	3,04 ± 1,39	5,64 ± 2,54	9,18 ± 2,50
0Д 06Ч 00М	-0,40 ± 2,23	3,33 ± 1,39	6,78 ± 2,79	11,04 ± 3,21
0Д 08Ч 00М	0,33 ± 2,56	2,94 ± 1,38	5,94 ± 2,65	11,69 ± 2,78
0Д 12Ч 00М	-0,24 ± 2,07	2,10 ± 1,18	4,86 ± 2,91	8,56 ± 2,19
0Д 15Ч 00М	-0,58 ± 2,14	1,53 ± 1,50	3,70 ± 2,59	7,54 ± 2,32
1Д 00Ч 00М	-0,18 ± 2,06	0,84 ± 0,89	1,26 ± 1,98	3,48 ± 0,90
2Д 00Ч 00М	-0,30 ± 2,26	0,74 ± 1,59	0,33 ± 1,99	1,57 ± 0,86
3Д 00Ч 00М	-0,14 ± 2,10	1,00 ± 1,92	2,31 ± 2,68	5,17 ± 1,51
4Д 00Ч 00М	0,31 ± 1,99	1,46 ± 1,24	2,86 ± 2,63	9,33 ± 2,55
5Д 00Ч 00М	0,27 ± 2,34	1,50 ± 0,98	3,59 ± 2,51	11,10 ± 3,49
6Д 00Ч 00М	0,71 ± 2,21	1,92 ± 1,21	4,32 ± 2,82	11,71 ± 2,66
7Д 00Ч 00М	0,21 ± 0,83	1,68 ± 0,85	4,74 ± 2,98	11,36 ± 3,37
7Д 02Ч 00М	0,07 ± 0,81	4,22 ± 2,29	6,93 ± 2,99	17,33 ± 4,18
7Д 04Ч 00М	0,20 ± 0,71	5,39 ± 2,34	10,84 ± 2,91	22,23 ± 4,75
7Д 06Ч 00М	0,72 ± 1,06	6,44 ± 2,26	11,79 ± 3,70	27,39 ± 6,93
7Д 08Ч 00М	1,26 ± 1,68	5,19 ± 1,64	11,00 ± 4,58	27,83 ± 7,77
7Д 12Ч 00М	0,59 ± 1,00	3,71 ± 1,79	9,19 ± 5,26	23,33 ± 5,53
7Д 15Ч 00М	0,02 ± 0,73	3,04 ± 2,09	8,00 ± 4,41	19,08 ± 4,95
8Д 00Ч 00М	0,81 ± 0,54	1,69 ± 2,65	4,47 ± 3,81	11,17 ± 3,69
8Д 12Ч 00М	0,66 ± 1,11	0,69 ± 1,53	2,30 ± 3,05	8,02 ± 2,45
9Д 00Ч 00М	0,08 ± 0,73	0,13 ± 1,97	1,38 ± 2,59	5,64 ± 1,36
9Д 12Ч 00М	0,70 ± 1,64	1,10 ± 1,01	1,02 ± 2,24	4,57 ± 2,15
10Д 00Ч 00М	0,89 ± 1,47	-0,00 ± 0,64	1,42 ± 2,87	3,26 ± 1,07

Таблица 35: Средние значения (N=9 для каждого из плацебо, 480, 1000 и 2000 мкг, пример 2) для сGMP с течением времени: перед ингаляцией препарата (исходный уровень) (-1д02ч - 0д00ч), после первого дня ингаляции (0д00ч - 2д00ч), минимальные значения после ингаляций в дни 3д00ч - 7д00ч и после последнего из 7 дней ингаляции (7д00ч - 10д00ч).

	Плацебо	480 мкг, пр. 2	1000 мкг, пр. 2	2000 мкг, пр. 2
-1Д 02Ч 00М	5,83 ± 2,01	5,40 ± 1,41	5,02 ± 1,59	4,16 ± 1,70

-0Д 22Ч 00М	6,30 ± 2,42	6,57 ± 1,22	5,10 ± 1,46	4,81 ± 2,22
-0Д 20Ч 00М	5,72 ± 2,00	5,92 ± 0,83	4,78 ± 1,37	4,63 ± 1,86
-0Д 18Ч 00М	6,54 ± 2,68	5,61 ± 0,71	4,16 ± 0,92	4,32 ± 1,33
-0Д 16Ч 00М	5,58 ± 2,13	5,81 ± 1,09	4,59 ± 1,06	4,44 ± 2,15
-0Д 12Ч 00М	5,72 ± 2,17	5,62 ± 1,26	4,26 ± 0,99	4,43 ± 2,24
-0Д 09Ч 00М	5,17 ± 1,90	5,60 ± 1,08	4,18 ± 0,82	3,98 ± 1,91
0Д 00Ч 00М	5,07 ± 1,90	5,51 ± 1,00	4,91 ± 1,27	4,83 ± 2,52
0Д 02Ч 00М	5,49 ± 2,03	7,24 ± 1,25	8,17 ± 1,07	9,61 ± 3,65
0Д 04Ч 00М	4,39 ± 1,20	8,56 ± 1,45	10,56 ± 1,47	14,01 ± 4,51
0Д 06Ч 00М	4,67 ± 1,25	8,84 ± 1,35	11,69 ± 1,86	15,88 ± 5,09
0Д 08Ч 00М	5,40 ± 1,70	8,46 ± 1,59	10,86 ± 1,66	16,52 ± 4,24
0Д 12Ч 00М	4,82 ± 1,35	7,61 ± 1,01	9,77 ± 2,11	13,39 ± 4,01
0Д 15Ч 00М	4,49 ± 0,90	7,04 ± 1,50	8,61 ± 1,63	12,38 ± 4,17
1Д 00Ч 00М	4,89 ± 1,16	6,36 ± 1,10	6,17 ± 1,05	8,31 ± 2,88
2Д 00Ч 00М	4,77 ± 0,74	6,26 ± 2,17	5,24 ± 1,28	6,40 ± 2,09
3Д 00Ч 00М	4,92 ± 0,87	6,51 ± 2,62	7,22 ± 2,04	10,00 ± 3,51
4Д 00Ч 00М	5,38 ± 1,06	6,97 ± 1,96	7,77 ± 1,87	14,17 ± 4,36
5Д 00Ч 00М	5,33 ± 1,07	7,01 ± 1,72	8,50 ± 2,13	15,93 ± 5,52
6Д 00Ч 00М	5,78 ± 1,42	7,43 ± 1,69	9,23 ± 2,12	16,54 ± 4,60
7Д 00Ч 00М	5,28 ± 1,86	7,19 ± 1,47	9,66 ± 2,30	16,19 ± 5,02
7Д 02Ч 00М	5,13 ± 1,97	9,73 ± 3,00	11,84 ± 2,18	22,17 ± 6,07
7Д 04Ч 00М	5,27 ± 2,05	10,90 ± 3,12	15,76 ± 2,29	27,07 ± 7,01
7Д 06Ч 00М	5,79 ± 2,16	11,96 ± 2,80	16,70 ± 2,96	32,22 ± 8,83
7Д 08Ч 00М	6,32 ± 3,30	10,70 ± 2,27	15,91 ± 3,86	32,67 ± 9,48
7Д 12Ч 00М	5,66 ± 2,17	9,22 ± 2,37	14,10 ± 4,55	28,17 ± 7,50
7Д 15Ч 00М	5,09 ± 1,97	8,56 ± 2,80	12,91 ± 3,72	23,91 ± 6,59
8Д 00Ч 00М	5,88 ± 2,07	7,20 ± 3,23	9,38 ± 3,11	16,00 ± 5,77
8Д 12Ч 00М	5,72 ± 2,10	6,20 ± 2,00	7,21 ± 2,24	12,86 ± 3,96
9Д 00Ч 00М	5,14 ± 1,60	5,64 ± 2,53	6,29 ± 1,86	10,48 ± 3,49
9Д 12Ч 00М	5,77 ± 3,38	6,61 ± 1,80	5,93 ± 1,39	9,40 ± 3,10
10Д 00Ч 00М	5,96 ± 2,26	5,51 ± 1,39	6,33 ± 2,30	8,09 ± 2,81

Измерение параметров функции легких с помощью бодиплетизмографии показало снижение общего удельного сопротивления дыхательных путей $sRaw$, параметра бронхорасширяющей активности здоровых легких, от -0,142 до -0,296 кПа/сек, измеренное

через 6 ч после приема первой дозы примера 2, по сравнению с исходным уровнем, которое наблюдалось во всех группах доз (смотрите Фиг. 57 и таблицу 36).

Таблица 36: Средние значения (N=9 для каждого из плацебо, 480, 1000 и 2000 мкг, пример 2) для общего удельного сопротивления дыхательных путей (кПа/с) с течением времени: скрининг 1/2, день до лечения (-1д00ч - 0д00ч), первый день ингаляции (0д00ч - 0д06ч), измерения после ингаляций 2д02ч - 6д04ч) и через 7 дней ингаляции (7д00ч - 7д06ч).

	Плацебо	480 мкг, пр. 2	1000 мкг, пр. 2	2000 мкг, пр. 2
СКРИНИНГ	0,829 ± 0,494	0,844 ± 0,327	0,867 ± 0,376	0,899 ± 0,150
СКРИНИНГ 2	0,934 ± 0,522	0,832 ± 0,280	1,009 ± 0,340	0,957 ± 0,140
-1Д 00Ч 00М	0,896 ± 0,301	0,939 ± 0,344	0,996 ± 0,194	0,962 ± 0,266
-0Д 22Ч 00М	0,916 ± 0,332	0,928 ± 0,392	0,903 ± 0,255	0,933 ± 0,165
-0Д 18Ч 00М	0,942 ± 0,302	0,921 ± 0,305	0,901 ± 0,187	0,943 ± 0,245
0Д 00Ч 00М	0,991 ± 0,341	1,078 ± 0,375	0,967 ± 0,233	0,947 ± 0,143
0Д 02Ч 00М	0,948 ± 0,307	0,839 ± 0,182	0,859 ± 0,143	0,677 ± 0,139
0Д 06Ч 00М	0,876 ± 0,268	0,800 ± 0,187	0,824 ± 0,180	0,651 ± 0,149
2Д 02Ч 00М	0,913 ± 0,211	0,883 ± 0,310	0,797 ± 0,141	0,748 ± 0,155
4Д 02Ч 00М	0,902 ± 0,197	0,807 ± 0,200	0,853 ± 0,172	0,709 ± 0,178
6Д 04Ч 00М	0,872 ± 0,192	0,798 ± 0,193	0,787 ± 0,168	0,722 ± 0,168
7Д 00Ч 00М	0,978 ± 0,261	0,823 ± 0,274	0,917 ± 0,227	0,844 ± 0,097
7Д 02Ч 00М	0,872 ± 0,223	0,777 ± 0,282	0,764 ± 0,140	0,716 ± 0,089
7Д 06Ч 00М	0,918 ± 0,212	0,803 ± 0,280	0,787 ± 0,188	0,730 ± 0,151

Е-2.2 Ингаляционное введение активаторов sGC здоровым субъектам-мужчинам в течение 14 дней для оценки фармакокинетики в устойчивом состоянии

Здоровые белые субъекты-мужчины возрастом от 18 до 45 лет и с индексом массы тела (ИМТ) выше/равным 18,5 и ниже/равным 29,9 кг/м² проходили лечение в клиническом фармакологическом исследовании фазы I в течение 14 дней с ингаляцией один раз в день доз, составляющих 1000 мкг (номинальная доза), плацебо или сухого порошкового состава, содержащего пример 4. Субъекты вдыхали порошковый препарат из капсул (смотрите раздел С, например, таблицы 17 и 20), вставленных в портативное ингаляционное устройство, одним глубоким вдохом в глубокие отделы легких. Предполагаемое значительное снижение повышенного кровяного давления в центральных легочных кровеносных сосудах невозможно оценить у субъектов без патофизиологических нарушений функции легких. В качестве косвенного показателя концентрации препарата в легких анализировали плазменные концентрации с течением времени. Этот анализ после введения доз в течение 14 дней для создания устойчивой концентрации препарата в течение 24 ч при однократных ежедневных ингаляциях показал, что устойчивое состояние достигалось через 7-11 дней ингаляций. Контроль активности препарата/его

взаимодействия с мишенью у здоровых мужчин осуществляли путем анализа образцов крови в отношении сGMP. Результаты показаны как среднее значение в таблице 37 и изменение относительно исходного уровня на Фиг. 58 и в таблице 38 с максимальными значениями через 1 неделю лечения и показывают, что устойчивое состояние концентрации сGMP достигалось не более чем через 11 дней лечения, что является биомаркером постоянного взаимодействия с мишенью.

Таблица 37: Средние значения +/- стандартное отклонение для плацебо (N=4) и 1000 мкг (N=17) примера 4 для концентрации сGMP с течением времени (нмоль/л) в день до лечения (-1д00ч - -0д09ч), первый день ингаляции (-0д02ч - 1д00ч), до и после ингаляций в дни 2д00ч - 2д12ч, 6д00ч - 6д12ч, 10д00ч - 10д12ч (профили), на минимальном уровне перед ингаляциями в дни 3д-5д, 7д-9д, 11д-12д и до и после последних 14 дней ингаляции (12д22ч - 20д00ч).

Среднее	Плацебо (n=4)	1000 мкг, (n=17) пр. 4
-1Д 02Ч 00М	4775,0 +/- 1530,5	5264,7 +/- 2006,8
-0Д 22Ч 00М	4800,0 +/- 469,0	5164,7 +/- 1680,0
-0Д 20Ч 00М	4175,0 +/- 1345,1	4311,8 +/- 1956,4
-0Д 18Ч 00М	4925,0 +/- 797,4	5011,8 +/- 1875,5
-0Д 16Ч 00М	5250,0 +/- 914,7	5941,2 +/- 2641,7
-0Д 12Ч 00М	7900,0 +/- 3763,9	5570,6 +/- 2087,4
-0Д 09Ч 00М	6400,0 +/- 1180,4	5488,2 +/- 1654,9
-0Д 02Ч 00М	3900,0 +/- 668,3	4329,4 +/- 1509,5
0Д 02Ч 00М	6200,0 +/- 1930,5	9170,6 +/- 2348,3
0Д 04Ч 00М	4625,0 +/- 1173,0	11623,5 +/- 2636,9
0Д 06Ч 00М	4000,0 +/- 559,8	14276,5 +/- 3557,1
0Д 08Ч 00М	4500,0 +/- 469,0	14888,2 +/- 3618,2
0Д 12Ч 00М	4500,0 +/- 1409,5	11812,5 +/- 2708,5
0Д 15Ч 00М	4750,0 +/- 1443,4	11064,7 +/- 2963,1
1Д 00Ч 00М	4425,0 +/- 590,9	7305,9 +/- 1593,5
2Д 00Ч 00М	4200,0 +/- 697,6	8876,5 +/- 2507,6
2Д 03Ч 00М	5366,7 +/- 1150,4	17282,4 +/- 4749,9
2Д 08Ч 00М	4700,0 +/- 1493,3	20770,6 +/- 6604,0
2Д 12Ч 00М	4233,3 +/- 1436,4	16941,2 +/- 5408,8
3Д 00Ч 00М	4033,3 +/- 1050,4	9488,2 +/- 2238,5
4Д 00Ч 00М	3466,7 +/- 1429,5	10694,1 +/- 2193,0
5Д 00Ч 00М	3166,7 +/- 1059,9	10252,9 +/- 2390,4
6Д 00Ч 00М	4566,7 +/- 2285,5	9423,5 +/- 2613,1

6Д 03Ч 00М	3800,0 +/- 608,3	17735,3 +/- 4290,1
6Д 08Ч 00М	4266,7 +/- 1222,0	24452,9 +/- 7374,6
6Д 12Ч 00М	4266,7 +/- 750,6	18194,1 +/- 4785,2
7Д 00Ч 00М	3700,0 +/- 1058,3	10511,8 +/- 2026,4
8Д 00Ч 00М	3733,3 +/- 1331,7	10529,4 +/- 1910,7
9Д 00Ч 00М	3800,0 +/- 173,2	10911,8 +/- 2620,6
10Д 00Ч 00М	3766,7 +/- 1011,6	10776,5 +/- 2286,0
10Д 03Ч 00М	4200,0 +/- 1212,4	17058,8 +/- 4319,2
10Д 08Ч 00М	4666,7 +/- 1703,9	21858,8 +/- 6188,5
10Д 12Ч 00М	3800,0 +/- 655,7	17329,4 +/- 4529,3
11Д 00Ч 00М	3966,7 +/- 1357,7	11270,6 +/- 2814,9
12Д 00Ч 00М	4400,0 +/- 1389,2	12388,2 +/- 3016,4
12Д 22Ч 00М	4466,7 +/- 1021,4	11276,5 +/- 3261,8
13Д 02Ч 00М	3800,0 +/- 700,0	13447,1 +/- 2802,9
13Д 04Ч 00М	3200,0 +/- 624,5	17276,5 +/- 4328,9
13Д 06Ч 00М	3633,3 +/- 461,9	21370,6 +/- 5581,2
13Д 08Ч 00М	3933,3 +/- 901,8	22047,1 +/- 5535,0
13Д 12Ч 00М	3700,0 +/- 964,4	17217,6 +/- 4806,0
13Д 15Ч 00М	3433,3 +/- 896,3	16382,4 +/- 4045,9
14Д 00Ч 00М	3300,0 +/- 1053,6	9735,3 +/- 2740,0
15Д 00Ч 00М	3433,3 +/- 960,9	6852,9 +/- 1222,3
15Д 12Ч 00М	4533,3 +/- 1680,3	7370,6 +/- 1654,8
16Д 00Ч 00М	3666,7 +/- 665,8	6329,4 +/- 1357,3
16Д 12Ч 00М	4800,0 +/- 1500,0	6735,3 +/- 1394,6
17Д 00Ч 00М	2866,7 +/- 577,4	4729,4 +/- 995,5
20Д 00Ч 00М	4033,3 +/- 1893,0	5518,8 +/- 1505,2
ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ	4566,7 +/- 1078,6	5847,1 +/- 2013,4

Таблица 38: Изменения сGMP относительно исходного уровня (нмоль/л) в день до лечения (-1д00ч - -0д09ч), первый день ингаляции (-0д02ч - 1д00ч), после ингаляций в дни 2д00ч - 2д12ч, 6д00ч - 6д12ч, 10д00ч - 10д12ч (профильные дни), на минимальном уровне перед ингаляциями в дни 3д-5д, 7д-9д, 11д-12д) и после последних 14 дней ингаляций (12д22ч - 20д00ч)

Разница с исходным уровнем	Плацебо (n=4)	1000 мкг, (n=17) пр. 4
-------------------------------	---------------	------------------------

-1Д 02Ч 00М	исходный уровень	исходный уровень
-0Д 22Ч 00М	25,0 +/- 1408,0	-100,0 +/- 1403,1
-0Д 20Ч 00М	-600,0 +/- 2219,6	-952,9 +/- 1984,7
-0Д 18Ч 00М	150,0 +/- 2120,5	-252,9 +/- 1345,9
-0Д 16Ч 00М	475,0 +/- 2091,8	676,5 +/- 1844,1
-0Д 12Ч 00М	3125,0 +/- 2742,7	305,9 +/- 1880,3
-0Д 09Ч 00М	1625,0 +/- 2118,8	223,5 +/- 1396,2
-0Д 02Ч 00М	исходный уровень	исходный уровень
0Д 02Ч 00М	2300,0 +/- 1529,7	4841,2 +/- 2006,9
0Д 04Ч 00М	725,0 +/- 981,1	7294,1 +/- 2972,3
0Д 06Ч 00М	100,0 +/- 516,4	9947,1 +/- 3796,2
0Д 08Ч 00М	600,0 +/- 778,9	10558,8 +/- 3607,1
0Д 12Ч 00М	600,0 +/- 1067,7	7531,3 +/- 3057,2
0Д 15Ч 00М	850,0 +/- 1097,0	6735,3 +/- 2917,4
1Д 00Ч 00М	525,0 +/- 1158,7	2976,5 +/- 1785,2
2Д 00Ч 00М	300,0 +/- 1067,7	4547,1 +/- 2374,4
2Д 03Ч 00М	1600,0 +/- 1058,3	12952,9 +/- 4814,8
2Д 08Ч 00М	933,3 +/- 1059,9	16441,2 +/- 6525,1
2Д 12Ч 00М	466,7 +/- 1527,5	12611,8 +/- 5555,1
3Д 00Ч 00М	266,7 +/- 1594,8	5158,8 +/- 2554,4
4Д 00Ч 00М	-300,0 +/- 1833,0	6364,7 +/- 2482,9
5Д 00Ч 00М	-600,0 +/- 1646,2	5923,5 +/- 2801,2
6Д 00Ч 00М	800,0 +/- 2330,2	5094,1 +/- 2382,9
6Д 03Ч 00М	33,3 +/- 945,2	13405,9 +/- 4568,6
6Д 08Ч 00М	500,0 +/- 1819,3	20123,5 +/- 7302,6
6Д 12Ч 00М	500,0 +/- 1081,7	13864,7 +/- 4528,5
7Д 00Ч 00М	-66,7 +/- 1429,5	6182,4 +/- 2095,9
8Д 00Ч 00М	-33,3 +/- 1934,8	6200,0 +/- 2018,7
9Д 00Ч 00М	33,3 +/- 776,7	6582,4 +/- 2425,7
10Д 00Ч 00М	0,0 +/- 1311,5	6447,1 +/- 2255,0
10Д 03Ч 00М	433,3 +/- 1450,3	12729,4 +/- 4182,7
10Д 08Ч 00М	900,0 +/- 1907,9	17529,4 +/- 6277,2
10Д 12Ч 00М	33,3 +/- 1184,6	13000,0 +/- 4616,5
11Д 00Ч 00М	200,0 +/- 1915,7	6941,2 +/- 2865,1

12Д 00Ч 00М	633,3 +/- 2064,8	8058,8 +/- 2949,8
12Д 22Ч 00М	700,0 +/- 1200,0	6947,1 +/- 3016,4
13Д 02Ч 00М	33,3 +/- 503,3	9117,6 +/- 2994,0
13Д 04Ч 00М	-566,7 +/- 251,7	12947,1 +/- 4570,3
13Д 06Ч 00М	-133,3 +/- 896,3	17041,2 +/- 5998,9
13Д 08Ч 00М	166,7 +/- 1422,4	17717,6 +/- 5772,9
13Д 12Ч 00М	-66,7 +/- 1331,7	12888,2 +/- 4847,5
13Д 15Ч 00М	-333,3 +/- 1159,0	12052,9 +/- 3938,8
14Д 00Ч 00М	-466,7 +/- 1550,3	5405,9 +/- 3158,2
15Д 00Ч 00М	-333,3 +/- 1436,4	2523,5 +/- 1666,0
15Д 12Ч 00М	766,7 +/- 1628,9	3041,2 +/- 1792,7
16Д 00Ч 00М	-100,0 +/- 1058,3	2000,0 +/- 1581,1
16Д 12Ч 00М	1033,3 +/- 2003,3	2405,9 +/- 1555,4
17Д 00Ч 00М	-900,0 +/- 964,4	400,0 +/- 1434,8
20Д 00Ч 00М	266,7 +/- 2542,3	1218,8 +/- 1715,1
ПОСЛЕДУЮЩЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ	800,0 +/- 1743,6	1517,6 +/- 2343,9

Е-2.3 Ингаляционное, пероральное и внутривенное введение однократных доз активатора sGC здоровым субъектам-мужчинам - осаждение в легких

Здоровые белые субъекты-мужчины возрастом от 18 до 45 лет и с индексом массы тела (ИМТ) выше/равным 18,5 и ниже/равным 29,9 кг/м² проходили лечение в клиническом исследовании фазы I однократной ингаляционной дозой 1000 мкг (номинальная доза), однократной ингаляционной дозой 1000 мкг (номинальная доза) + блокада активированным углем, однократной пероральной дозой 1000 мкг и однократной инфузией в течение 2 ч 100 мкг примера 4. Поскольку биодоступность при внутривенном применении в общем случае по определению составляет 100% и, следовательно, выше чем в случае перорального или ингаляционного введения, внутривенную дозу тщательно выбирали так, чтобы она была ниже пероральной и ингаляционной дозы, чтобы избежать более высокой плазменной концентрации в результате высокой в/в дозы и потенциальных побочных эффектов, например, снижения кровяного давления или обморока. Поэтому в этом исследовании в качестве в/в дозы была выбрана доза 100 мкг. Между процедурами применяли семидневный период вымывания. Субъекты проглатывали раствор для перорального введения (20 мл, содержащий 1000 мкг, смотрите раздел С-2, таблица 26). Субъекты получали раствор в виде однократной инфузии в течение 2 часов (2 мл, содержащие 100 мкг, смотрите раздел С-2, таблицу 26). Субъекты вдыхали порошковый препарат из капсул (смотрите раздел С-1, таблицы 17 и 20), вставленных в портативное ингаляционное устройство, одним глубоким вдохом. После вдыхания сухого порошкового состава этого препарата часть номинальной

дозы остается в капсуле и устройстве, а доза, которая попадает в организм через мундштук, называется выделяемой дозой. Выделяемую дозу можно рассчитать/определить следующим образом: номинальная доза - (остаток в капсуле+остаток в устройстве). После вдыхания сухого порошка одна часть выделяемой дозы попадает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и называется пероральной частью выделяемой дозы, другая часть выделяемой дозы, которая достигает легких через дыхательные пути, называется легочной дозой и представляет собой осаждаемую в легких дозу. Поскольку легкие являются целевым органом эффекта, осаждаемую в легких дозу необходимо количественно определить. Осаждение в легких можно косвенно оценить, определив часть номинальной дозы, которая достигает ЖКТ и остается в капсуле и устройстве. Для изучения и определения осаждения в легких проводили следующие исследования (смотрите также Фиг. 59):

1- Ингаляционное применение однократной дозы 1000 мкг сухого порошка.

2- Ингаляционное применение однократной дозы 1000 мкг сухого порошка в комбинации с пероральным введением блокады активированным углем. Блокада активированным углем перекрывает пероральное всасывание части дозы ЖКТ, поскольку пример 4 полностью всасывается блокадой активированным углем. Это означает, что измеренные концентрации примера 4 достигают системной циркуляции через легкие.

3- Введение однократной пероральной дозы 1000 мкг примера 4 для определения перорального всасывания.

4- Введение примера 4 в течение 2 часов для изучения элиминации.

Плазменные концентрации примера 4 измеряли после всех разных типов введения, кроме того, после ингаляционного применения измеряли остатки в устройстве и капсуле. Анализ плазменных концентраций показал быструю элиминацию примера 4 после внутривенного введения с временем полужизни 0,26 ч. Время полужизни после перорального введения составляло 4,43 ч. Время полужизни после ингаляционного применения с/без активированного угля составляло 16,1 ч и 15,1 ч, соответственно, смотрите Фиг. 60. Более длительное терминальное время полужизни после ингаляции можно объяснить образованием легочного депо примера 4 в легких, из которого вещество постоянно поступает в кровеносную систему.

Абсолютная биодоступность сухого порошкового состава, вводимого с активированным углем, составила 16,3% и 18,8% для примера 4, вводимого без активированного угля. Это означает, что 16,3% номинальной дозы сухого порошка примера 4, достигшие легких, считаются легочной дозой, а общая часть сухого порошка, попавшая в организм, составляет 18,8% от номинальной дозы. Относительная биодоступность примера 4 после ингаляционного применения с блокадой активированным углем по сравнению с ингаляционным применением без блокады активированным углем составляет 86,9%. Это свидетельствует о том, что пероральная часть дозы составляет приблизительно 13% от номинальной дозы. Смотрите таблицы 39 и 40. Рассчитанная выделяемая доза составляет 720 мкг, поскольку остатки в капсуле составили 160 мкг, а остатки в устройстве составили 120 мкг, смотрите Фиг. 61.

Результаты этого исследования подтверждают легочную дозу и то, что время полужизни является адекватным для ингаляционного введения сухого порошка, что позволяет проводить лечение один раз в день для достаточного 24-часового охвата препарата для примера 4 в легких.

Таблица 39: Среднее геометрическое значение плазменных концентраций (в мкг/л) с течением времени для примера 4 (геометрическое стандартное отклонение СО в %) после введения 1000 мкг ингаляционно, 1000 мкг ингаляционно+блокада активированным углем и 1000 мкг перорально

	1000 мкг пр. 4, ингаляционно+блокада активированным углем		1000 мкг пр. 4, ингаляционно		1000 мкг пр. 4, перорально	
	N=16		N=16		N=16	
время после дозы (ч)	средн. геом.	геом. СО	средн. геом.	геом. СО	средн. геом.	геом. СО
0	> 0,0500	н/п	> 0,0500	н/п	> 0,0500	н/п
0,25	0,0583	(1,78)	0,0628	(1,79)	0,777	(1,44)
0,5	0,261	(1,56)	0,316	(1,32)	3,64	(1,30)
0,75	0,491	(1,46)	0,622	(1,32)	5,28	(1,32)
1	0,662	(1,43)	0,869	(1,29)	5,68	(1,35)
1,5	0,900	(1,39)	1,16	(1,30)	4,69	(1,31)
2	0,969	(1,38)	1,20	(1,31)	3,32	(1,33)
2,5	1,02	(1,31)	1,18	(1,32)	2,26	(1,31)
3	0,933	(1,33)	1,07	(1,32)	1,60	(1,36)
4	0,812	(1,29)	0,927	(1,31)	1,01	(1,46)
6	0,508	(1,31)	0,583	(1,30)	0,424	(1,33)
8	0,373	(1,37)	0,415	(1,36)	0,233	(1,31)
12	0,220	(1,43)	0,250	(1,37)	0,126	(1,38)
15	0,157	(1,46)	0,181	(1,43)	0,0714	(1,60)
24	0,0931	(1,81)	0,106	(1,69)	н/п	н/п
28	0,0761	(1,69)	0,0793	(1,77)	н/п	н/п
32	0,0696	(1,63)	0,0698	(1,79)	н/п	н/п
36	0,054	(1,79)	0,058	(1,86)	н/п	н/п

Таблица 40: Среднее геометрическое значение плазменных концентраций (в мкг/л) с течением времени для примера 4 (геометрическое стандартное отклонение СО в %) после введения 100 мкг внутривенно

	100 мкг пр. 4, в/в	
	N=15	
время после дозы (ч)	средн. геом.	геом. СО
0	> 0,0500	н/п
0,25	1,76	(1,20)
0,5	2,52	(1,11)
0,75	2,68	(1,14)
1	2,99	(1,12)
1,5	3,15	(1,17)
2	3,07	(1,19)
2,083	2,57	(1,16)
2,25	1,42	(1,20)
2,5	0,559	(1,19)
2,75	0,264	(1,23)
3	0,132	(1,24)

Е-2.4 Ингаляционное введение однократных доз пациентам с ЛАГ или ХТЭЛГ для изучения снижения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС)

Пациенты с ЛАГ или ХТЭЛГ возрастом от 18 до 80 лет проходили лечение в клиническом исследовании фазы 1b с помощью перорально вдыхаемых однократных доз* по 240 мкг (2 капсулы по 120 мкг), 480 мкг (1 капсула по 480 мкг), 1000 мкг (1 капсула по 1000 мкг), 2000 мкг (2 капсулы по 1000 мкг) или 4000 мкг (4 капсулы по 1000 мкг) сухого порошкового состава, содержащего пример 4 (смотрите раздел С-1, например, таблицы 17 и 20), вносимых в портативное ингаляционное устройство, одним глубоким вдохом в глубокие отделы легких. (*однократная доза означает введение одной лекарственной формы/капсулы, а также введение двух или более лекарственных форм/капсул одновременно или последовательно в течение короткого периода времени). Включенные в исследование пациенты не проходили в прошлом лечения стандартными препаратами (SoC) для лечения ЛАГ или ХТЭЛГ (такими как антагонисты эндотелина, простаноиды, ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 или растворимые стимуляторы гуанилатциклазы). Пациенты в этом исследовании проходили инвазивную катетеризацию правых отделов сердца по медицинским показаниям в рамках плановой диагностики. Основной целью исследования было изучение пикового процентного снижения ЛСС относительно исходного уровня. Пациенты должны были иметь исходное давление в легочной артерии (сДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. и ЛСС ≥ 400 дин·сек·см⁻⁵ (5 единиц Вуда) и не должны были демонстрировать сосудистую реактивность при первоначальном ингаляционном тестировании iNO, чтобы быть включенными в анализ по протоколу. Измеряли плазменные концентрации (фармакокинетика) вводимого препарата в несколько временных точек после

введения и оценивали безопасность и переносимость.

Исследование разделено на две части, часть А и часть В. В части А повышающиеся вышеупомянутые однократные дозы вводили пациентам, не проходившим в прошлом лечения стандартными препаратами (SoC) для лечения ЛАГ или ХТЭЛГ (такими как антагонисты эндотелина, простаноиды, ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 или растворимые стимуляторы гуанилатциклазы). В части В, после завершения части А, выбранную дозу из части А будут тестировать на дополнительных пациентах без лечения SoC в прошлом (группа 1) и дополнительно на пациентах, получающих монотерапию SoC (группа 2) и двойную комбинированную терапию SoC (группа 3).

ЛСС является производным параметром от параметров, непосредственно измеряемых во время процедуры катетеризации правых отделов сердца. Прямыми параметрами, включенными в расчет, являются: среднее давление в легочной артерии [мм рт. ст.] (сДЛА), давление заклинивания в легочных капиллярах [мм рт. ст.] (ДЗЛК) и сердечный выброс [л/мин] (СВ). ЛСС рассчитывают в соответствии с формулой: $\text{ЛСС} [\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}] = 80 \cdot (\text{сДЛА} - \text{ДЗЛК}) / \text{СВ}$.

Дизайн исследования показан на Фиг. 62, а обобщенные данные по завершенной части А показаны на Фиг. 63.

В целом 38 пациентов получали дозу сухого порошка примера 4. По 4 пациента в каждой дозовой группе были включены в протокол, как и планировалось (всего 20 пациентов). Можно было четко наблюдать дозозависимое среднее изменение ЛСС относительно исходного уровня, достигающее пика в виде продолжительного среднего изменения приблизительно на -30% в группах 2000 мкг и 4000 мкг (подробная информация по ЛСС приведена на Фиг. 64 и в таблице 41). Снижение ЛСС происходило преимущественно за счет снижения давления в легочной артерии (подробная информация по среднему ДЛА приведена на Фиг. 65 и в таблице 42). Средний уровень пиковых изменений -20% - как предопределенный пороговый уровень - был явно превышен в группах 2000 мкг и 4000 мкг (средние пиковые изменения составили: -21,0%, -16,1%, -25,9%, -38,1%, -36,3% для 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, соответственно). Величина среднего изменения ЛСС в -30% относительно исходного уровня была на том же уровне, что и для ингаляционного конкурентного препарата трепростинила (Тивасо®) после однократного введения в историческом сравнении [Voswinckel et al, *Journal of American College of Cardiology* Vol. 48, No. 8, 2006 October 17, 2006:1672-81]. Тем не менее, эффект после примера 4 был преимущественно устойчивым и не снижался до конца периода измерения в 3 часа (период измерения > 3 часов был технически невозможен для пациентов с катетером правого сердца в исследовании). Время удержания в легких превышает 3 ч измерения (предположительно более 12 часов, вплоть до 24 часов после применения сухого порошка), о чем можно сделать вывод по длительному плазменному времени полужизни примера 4, измеренному в этом исследовании. Повышение системного сGMP (циклического гуанозинмонофосфата) подтвердило сильное взаимодействие с мишенью с активацией sGC. В целом наблюдалась хорошая переносимость препарата, включая самую

высокую дозу 4000 мкг. Наблюдаемые изменения системного кровяного давления, частоты пульса и насыщения кислородом не вызывали опасений по поводу безопасности при любой дозе. В целом, наблюдаемые изменения легочных гемодинамических параметров (ЛСС и сДЛА) без соответствующих изменений системной гемодинамики хорошо согласуются с необходимым эффектом селективного легочного сосудорасширения.

Таблица 41: Средние значения и СО для легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) с течением времени (0Д00Ч00М) и после ингаляции (от 0Д00Ч30М до 0Д03Ч00М) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N=4 для групп 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола). Относительные изменения от исходного уровня показаны на Фиг. 64.

	240 мкг, N=4	480 мкг, N=4	1000 мкг, N=4	2000 мкг, N=4	4000 мкг, N=4
0Д00Ч00М	788,338 ± 416,914	1055,863 ± 317,077	608,898 ± 135,153	468,608 ± 20,537	713,998 ± 117,204
0Д00Ч30М	749,012 ± 398,928	1003,264 ± 300,639	645,387 ± 211,946	464,586 ± 58,200	616,894 ± 97,774
0Д01Ч00М	734,427 ± 396,799	1007,504 ± 290,883	558,324 ± 169,860	421,730 ± 81,602	542,417 ± 97,103
0Д01Ч30М	726,362 ± 364,099	1031,647 ± 252,210	542,130 ± 187,227	340,782 ± 82,566	573,812 ± 123,865
0Д02Ч00М	710,844 ± 410,668	908,704 ± 252,569	487,951 ± 144,546	339,924 ± 105,884	501,071 ± 97,979
0Д02Ч30М	716,209 ± 419,311	1038,344 ± 263,837	537,812 ± 204,640	338,404 ± 87,381	526,648 ± 144,679
0Д03Ч00М	657,829 ± 291,191	909,265 ± 259,510	535,636 ± 235,786	327,284 ± 25,882	493,103 ± 130,480

Таблица 42: Средние значения и СО для среднего давления в легочной артерии (сДЛА) с течением времени (0Д00Ч00М) и после ингаляции (от 0Д00Ч30М до 0Д03Ч00М) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N=4 для групп 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола). Относительные изменения от исходного уровня показаны на Фиг. 65.

	240 мкг, N=4	480 мкг, N=4	1000 мкг, N=4	2000 мкг, N=4	4000 мкг, N=4
0Д 00Ч 00М	42,8 ± 11,1	55,0 ± 8,6	34,3 ± 4,9	33,5 ± 3,4	46,0 ± 8,1
0Д 00Ч 30М	42,5 ± 11,0	52,3 ± 8,4	33,8 ± 7,5	33,3 ± 6,3	43,0 ± 4,6
0Д 01Ч 00М	44,3 ± 10,4	53,8 ± 9,1	31,8 ± 7,4	30,8 ± 5,6	41,3 ± 4,6

ОД 01Ч 30М	43,0 ± 8,0	55,0 ± 8,0	32,0 ± 8,9	28,5 ± 7,3	40,3 ± 5,1
ОД 02Ч 00М	39,5 ± 7,9	52,5 ± 7,9	32,3 ± 9,0	27,0 ± 6,1	40,0 ± 5,3
ОД 02Ч 30М	42,0 ± 6,5	54,0 ± 9,7	33,5 ± 10,7	27,3 ± 6,0	39,8 ± 3,0
ОД 03Ч 00М	39,0 ± 4,2	56,0 ± 11,1	34,0 ± 11,6	27,5 ± 5,2	39,8 ± 4,1

Е-3. Дополнительные характеристики

Е-3.1 Тест проницаемости Caco-2

Проникновение исследуемого соединения *in vitro* через монослой клеток Caco-2 является общепризнанной аналитической системой для прогнозирования проницаемости из желудочно-кишечного тракта (1). Проницаемость для соединений по настоящему изобретению в таких клетках Caco-2 определяли, как описано ниже:

Клетки Caco-2 человека высевали на 24-луночные планшеты и оставляли расти в течение 14-16 дней. Для исследования проницаемости исследуемые соединения растворяли в ДМСО и разводили до конечной концентрации 2 мкМ буфером переноса [буферный солевой раствор Хэнкса, Gibco/Invitrogen, дополнительно дополненный глюкозой и ГЭПЭС]. Для определения апикально-базолатеральной проницаемости (PappA-B) раствор исследуемого соединения добавляли с апикальной стороны клеточного монослоя, а буфер переноса - с базолатеральной стороны монослоя; для определения базолатерально-апикальной проницаемости (PappB-A) раствор исследуемого соединения добавляли с базолатеральной стороны клеточного монослоя, а буфер переноса - с апикальной стороны монослоя. В начале эксперимента брали образцы из донорского компартмента для подтверждения баланса массы. После инкубации в течение 2 ч при 37 °С брали образцы из обоих компартментов. Образцы анализировали методом ЖХ-МС/МС и рассчитывали коэффициенты кажущейся проницаемости. Для того, чтобы убедиться в целостности клеточного монослоя, оценивали проницаемость люцифера желтого для каждого клеточного монослоя, а в качестве контроля качества для каждой партии определяли проницаемость атенолола (маркер низкой проницаемости) и сульфасалазина (маркер активного экскреции).

Таблица 43: Тест проницаемости

Caco-2 (2 мкМ)	Papp A-B (нм/м) (среднее +/- CO)	Papp B-A (нм/м) (среднее +/- CO)	Коэффициент эффлюкса
Сравнительный пример 11 (2,0 мкМ)	15,1 ± 1,7	9,7 ± 0,6	0,64 ± 0,1
Сравнительный пример 2 (риоцигуат) (2,4 мкМ)	35 ± 8,4	367 ± 75	11 ± 3,3
Сравнительный пример 1 (цинацигуат) (2,0 мкМ)	31 ± 3,9	631 ± 71	20 ± 3,5

Все три примера демонстрировали умеренную проницаемость в клетках Caco-2.

По сравнению со сравнительным примером 2 (риоцигуат) и сравнительным примером 1 (цинацигуат), сравнительный пример 11 демонстрировал самую низкую проницаемость $15,1 \pm 1,7$ нм/с. Кроме того, сравнительный пример 11 не демонстрирует коэффициента эффлюкса. Коэффициент эффлюкса указывает на участие переносчика, например, в кишечнике или печени. Белки-переносчики, такие как гликопротеин проницаемости (= Pgp) или белок резистентности рака молочной железы (= BCRP), могут влиять на системную экспозицию препарата.

Сравнительный пример 11 демонстрирует здесь явное преимущество, поскольку он показывает самую низкую проницаемость, и, по-видимому, без участия переносчиков, что свидетельствует о его пригодности для местного ингаляционного лечения с потенциально очень низкой системной экспозицией.

Е-3.2 Связывание белка

Связывание белка сравнительного примера 11 и сравнительного примера 1 анализировали с помощью анализа Transil, описанного ниже.

Распределение исследуемого вещества между Transil® (фосфатидилхолиновыми липидными бислоями, иммобилизованными на силиконовых гранулах) и плазмой является характерным признаком любого фармацевтического соединения и зависит от степени его связывания с плазменными белками. Сравнивая распределение между Transil® и буфером с распределением между Transil® и плазмой любого представляющего интерес вида животных, можно рассчитать несвязанную фракцию в плазме соответствующего вида животных *in vitro*. Репрезентативные концентрации в плазме и буфере определяли с помощью анализа радиоактивности. Подробное описание метода и его валидация были опубликованы в работе Schuhmacher et al. (2).

Связывание белка сравнительного примера 2 анализировали с помощью анализа ультрафильтрации, описанного ниже.

Для этого анализа использовали фильтровальные мембраны с размером пор 30 кДа для разделения плазмы и не содержащего белка ультрафильтрата. Движущую силу для фильтрации обеспечивали за счет центрифугирования. Перед проведением исследований связывания белка проверяли адсорбцию (восстановление) исследуемого соединения на ультрафильтрационном устройстве и способность исследуемого соединения проходить через фильтровальную мембрану путем фильтрации исследуемого соединения, растворенного в буфере в четырех концентрациях. Необходимым условием для использования метода ультрафильтрации была достаточная стабильность исследуемого соединения и почти полное восстановление ($\geq 90\%$ от фактического количества соединения, используемого для эксперимента). Количество органического растворителя, добавляемого в плазму, не должно превышать 2% от общего объема инкубации. Образцы крови собирали в гепаринизированные пробирки либо вместе (все виды, кроме человека и обезьяны), либо отдельно (человек и обезьяна) и использовали в течение 24 ч для экспериментов по инкубации в крови. Плазму получали путем центрифугирования гепаринизированных образцов крови. Плазму хранили при -15°C до использования.

Контролировали стабильность плазмы, извлечение соединения, неспецифическое связывание с мембраной и тест-устройством, а также разделение между клетками крови и плазмой. Радиоактивность, связанную с веществом, определяли методом жидкостного сцинтиляционного считывания. При использовании этого аналитического метода невозможно провести различие между неизмененным веществом и радиоактивными метаболитами. Подробную информацию по радиоаналитическим методам и обработке образцов смотрите в Goeller *et al.* (3). Описание метода ультрафильтрации в целом было опубликовано Zhang *et al.* In 2012 (4).

Таблица 44: связывание белка для соединений

Несвязанная фракция (%)	Крыса Wistar	Собака бигль	Человек (мужчина)	Яванский макак	Карликовая свинья (самка)
Сравнительный пример 11	0,224	0,108	0,0764	0,0485	0,348
Сравнительный пример 2 (риоцигуат)	15,7	17,1	4,97	н/о	н/о
Сравнительный пример 1 (цинацигуат)	0,351	1,12	0,392	0,0799	н/о

н/о не определено

Сравнительный пример 11 и сравнительный пример 1 (цинацигуат) продемонстрировали очень высокую степень связывания белка, со свободными фракциями менее 1% у всех исследованных видов. Однако пример 1 продемонстрировал самые низкие количества свободных фракций у всех исследованных видов, где приведены сравнительные результаты. В плазме крысы несвязанная фракция сравнительного примера 11 в 1,6 раза ниже, в плазме человека и обезьяны свободные фракции в 2 раза ниже, а в плазме собаки несвязанная фракция в 10 раз ниже, чем в случае сравнительного примера 1. Сравнительный пример 2 (риоцигуат) продемонстрировал гораздо более высокие количества свободных фракций от 15,7 до 4,97%.

Высокая степень связывания с белком считается показателем высокой селективности в отношении легких, как описано в Begg *et al.* (5). Таким образом, сравнительный пример 11 демонстрирует лучшие свойства по сравнению со сравнительными примерами 1 и 2.

Ссылки:

1. Artursson P and Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells, High-throughput determination of the free fraction of drugs strongly bound to plasma proteins. *Biochem.*

Biophys, 1991. 175 (3), 880-885.

2. Schuhmacher J, Kohlsdorfer C, Buhner K, Brandenburger T, Kruk R. High-throughput determination of the free fraction of drugs strongly bound to plasma proteins. *J Pharm Sci.* 2004;93(4):816-30.

3. Goeller G, Daehler HP, Winkelmann H: Determination of Radioactivity in Liquid and Solid Biological Samples from Pharmacokinetic Experiments. 1996, Bayer Pharma Report No. 25507.

4. Zhang F, Xue J, Shao J, Jia. Compilation of 222 drugs' plasma protein binding data and guidance for study designs. *Drug Discovery Today* 2012;9-10(17):475-485.

5. Begg M, Edwards CD, Hamblin N, Pefani E, Wilson R, Gilbert J, Vitulli G, Mallett D, Morrell J, Hingle MI, Uddin S, Ehtesham F, Marotti M, Harrell A, Newman CF, Fernando D, Clark J, Cahn A, Hessel EM. Translation of Inhaled Drug Optimization Strategies into Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Using GSK2292767A, a Novel Inhaled Phosphoinositide 3-Kinase d Inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2019;369: 443-453.

Фигуры:

Фиг. 1a+1b: капсульный ингалятор однократной дозы

Фиг. 2: Наблюдаемые (символы) и рассчитанные (сплошные линии) изменения давления в легочной артерии (= ДЛА) после введения 0,15, 0,5, 1,5 и 5 мкг/кг сравнительного примера 11

Фиг. 3: Максимальное ожидаемое снижение ДЛА для человека массой 60 кг при соответствующей осаждаемой в легких дозе

Фиг. 4: Рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного остатка, образуемого в экспериментах по отбору солей с L-аргинином

Фиг. 5: Рентгеновская порошковая дифрактограмма полугидрата, пример 6a

Фиг. 6: Рентгеновская порошковая дифрактограмма моногидрата I, пример 6b

Фиг. 7: Рентгеновская порошковая дифрактограмма моногидрата II, пример 6c

Фиг. 8: Рентгеновская порошковая дифрактограмма 1,25-гидрата, пример 6d

Фиг. 9: Рентгеновская порошковая дифрактограмма полуторагидрата, пример 6e

Фиг. 10: Рентгеновская порошковая дифрактограмма дигидрата, пример 6f

Фиг. 10a: Рентгеновская порошковая дифрактограмма дигидрата после сушки, пример 6f

Фиг. 11: Рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфной формы, пример 6g

Фиг. 12: Рамановский спектр полугидрата, пример 6a

Фиг. 13: Рамановский спектр моногидрата I, пример 6b

Фиг. 14: Рамановский спектр моногидрата II, пример 6c

Фиг. 15: Рамановский спектр 1,25-гидрата, пример 6d

Фиг. 16: Рамановский спектр полуторагидрата, пример 6e

Фиг. 17: Рамановский спектр дигидрата, пример 6f

Фиг. 18: Рамановский спектр аморфной формы, пример 6g

Фиг. 19: ИК-спектр полугидрата, пример 6a

- Фиг. 20: ИК-спектр моногидрата I, пример 6b
- Фиг. 21: ИК-спектр моногидрата II, пример 6c
- Фиг. 22: ИК-спектр 1,25-гидрата, пример 6d
- Фиг. 23: ИК-спектр полуторагидрата, пример 6e
- Фиг. 24: ИК-спектр дигидрата, пример 6f
- Фиг. 25: ИК-спектр аморфной формы, пример 6g
- Фиг. 26: ДСК- и ТГА-термограмма полугидрата, пример 6a
- Фиг. 27: ДСК- и ТГА-термограмма моногидрата I, пример 6b
- Фиг. 28: ДСК- и ТГА-термограмма моногидрата II, пример 6c
- Фиг. 29: ДСК- и ТГА-термограмма 1,25-гидрата, пример 6d
- Фиг. 30: ДСК- и ТГА-термограмма полуторагидрата, пример 6e
- Фиг. 31: ДСК- и ТГА-термограмма дигидрата, пример 6f
- Фиг. 32: ДСК- и ТГА-термограмма аморфной формы, пример 6g, аморфная форма
- Фиг. 33: Рентгеновская порошковая дифрактограмма сравнительного примера 11, аморфная форма
- Фиг. 34: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 1, моногидрат II
- Фиг. 35: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 2 до микронизации, моногидрат II
- Фиг. 36: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 2 после микронизации, моногидрат II, частичная аморфизация
- Фиг. 37: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 3, моногидрат I
- Фиг. 38: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 4, моногидрат I
- Фиг. 39: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 5, моногидрат I
- Фиг. 40: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 7 (стабильность при хранении): исходный материал для исследования стабильности при хранении, моногидрат II
- Фиг. 41: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 7 (стабильность при хранении): материал после одного месяца тестирования стабильности при хранении при 25°C и относительной влажности 60% в полиэтилене, моногидрат I
- Фиг. 42: Наложение рентгеновских порошковых дифрактограмм примера 8b (микронизация): исходный материал (моногидрат II) (нижняя линия) и материал после микронизации (моногидрат II с аморфными количествами, покрытая ПТФЭ струйная мельница, 25°C) (верхняя линия)
- Фиг. 43: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 8a (микронизация): материал после микронизации (моногидрат I с аморфными количествами, струйная мельница VA, 25°C)
- Фиг. 44: Рентгеновская порошковая дифрактограмма (пример 8e) (микронизация): материал после микронизации (моногидрат I)
- Фиг. 45: Эффекты раствора носителя, сравнительного примера 11 (номинальная доза 10, 30 и 100 мкг/кг) и вентависа (номинальная доза 10 мкг/кг) после ингаляционного

применения в модели ЛАГ с карликовыми свиньями. Данные выражены как % изменения ДЛА и КД относительно исходного уровня (10-минутный интервал перед началом распыления). Данные представляют собой среднее \pm СПС. Интервал распыления занимает 5-7 мин для всех соединений (серый столбик).

Фиг. 46: Эффекты лактозы, а также состава лактозы I (7,5 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС (n=3); Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС: стандартная погрешность среднего

Фиг. 47: Эффекты лактозы, а также состава лактозы II (22,5 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС (n=3); Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС: стандартная погрешность среднего

Фиг. 48: Эффекты лактозы и микронизированного полуторагидрата, например, пр. 6е (375 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС (n=3) Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС: стандартная погрешность среднего

Фиг. 49: Эффекты интратрахеального введения разных лактозных носителей, состава лактозы I (7,5 мкг/кг), состава лактозы II (22,5 мкг/кг) и микронизированного полуторагидрата, примера 6е (375 мкг/кг). Данные показаны как % изменения в сравнении с предварительными значениями как среднее \pm СПС (n=3)

Фиг. 50: Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2), микронизированного полугидрата (пример 6а) и микронизированного полуторагидрата (пример 6е) на КД и ДЛА. Данные показаны как абсолютные значения [мм рт. ст.] как среднее \pm СПС (n=3)

Фиг. 51: Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2), микронизированного полугидрата (пример 6а) и микронизированного полуторагидрата (пример 6е) на КД и ДЛА. Данные показаны как абсолютные значения [мм рт. ст.] как среднее \pm СПС (n=3)

Фиг. 52: Средние значения \pm СО для сGMP (нмоль/л) - сравнение до лечения (день - 1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 480 мкг (пример 2) (БЕЗ, N=9)

Фиг. 53: Средние значения \pm СО для сGMP (нмоль/л) - сравнение до лечения (день - 1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 1000 мкг (пример 2) (БЕЗ, N=9)

Фиг. 54: Средние значения \pm СО для сGMP (нмоль/л) - сравнение до лечения (день - 1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 2000 мкг (пример 2) (БЕЗ, N=9)

Фиг. 55: Средние значения \pm СО для сGMP (нмоль/л) - сравнение дней лечения для группы плацебо (БЕЗ, N=9)

Фиг. 56: Средние значения (N=9) \pm СО для сGMP в физиологических жидкостях с течением времени (нмоль/л) исходный день (-1д02ч - 0д00ч), первый день ингаляции (0д00ч - 2д00ч), в течение измерений 2д00ч - 7д00ч) и через 7 дней ингаляции (7д00ч - 10д00ч).

Фиг. 57: Средние значения (N=36, по 12 для 480, 1000 и 2000 мкг, пример 2) и СО для общего удельного сопротивления дыхательных путей (кПа/с) с течением времени: скрининг 1/2, исходный день (-1д00ч - 0д00ч), первый день ингаляции (0д00ч - 0д06ч), измерения после ингаляций 2д02ч - 6д04ч) и через 7 дней ингаляции (7д00ч - 7д06ч).

Фиг. 58: Средние значения для разницы сGMP относительно исходного уровня для плацебо (N=4) и 1000 мкг, (N=17) пример 2) с течением времени (нмоль/л) в день до лечения (-1д00ч - -0д09ч), первый день ингаляции (-0д02ч - 1д00ч), измерения до и после ингаляций 2д00ч - 2д12ч, 6д00ч - 6д12ч, 10д00ч - 10д12ч) (профильные дни), на минимальном уровне перед ингаляциями в дни 3д-5д, 7д-9д, 11д-12д) и для последних 14 дней ингаляции (12д22ч - 20д00ч).

Фиг. 59: схема лечения, проводимого для исследования отложения в легких

Фиг. 60: Средние геометрические значения и стандартные отклонения для концентраций примера 4 (мкг/л) в плазме в полулогарифмической шкале.

Фиг. 61: Часть дозы достигла мундштука (выделяемая доза), а часть дозы осталась в капсуле в устройстве, часть дозы осела в легких и часть дозы достигла ЖКТ

Фиг. 62: дизайн клинического исследования с пациентами с ЛАГ или ХТЭЛГ

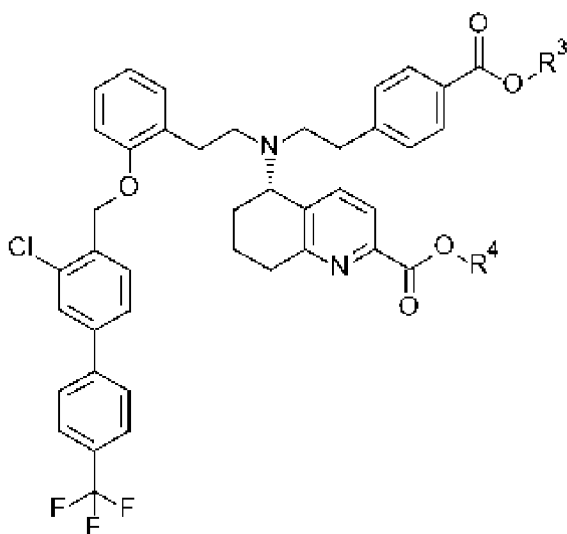
Фиг. 63: сводные данные про проведенной части А клинического исследования с пациентами с ЛАГ или ХТЭЛГ

Фиг. 64: Средние значения и СО для относительного изменения (%) по сравнению с исходным уровнем (0D00H00M) легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) с течением времени после ингаляции (от 0D00Ч30M до 0D03Ч00M) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N=4 для групп 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола)

Фиг. 65: Средние значения и СО для относительного изменения (%) по сравнению с исходным уровнем (0D00H00M) среднего давления в легочной артерии (сДЛА) с течением времени после ингаляции (от 0D00Ч30M до 0D03Ч00M) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N=4 для групп 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола).

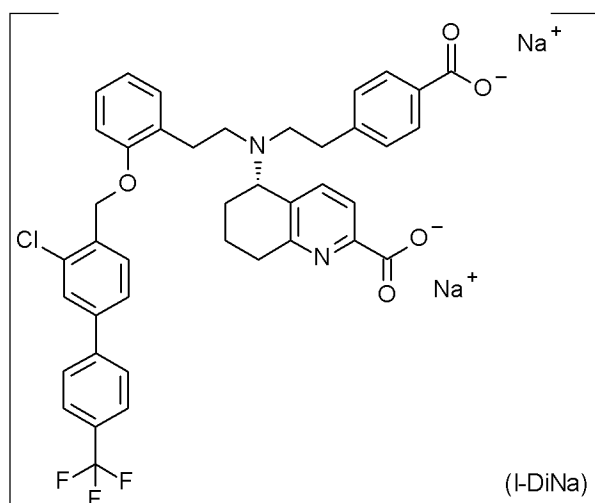
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I), в котором на первом этапе [A] соединение формулы (XII-1),



(XII-1),

где R^3 и R^4 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил, солюбилизированное в подходящем растворителе, приводят в реакцию с раствором гидроксида натрия с получением динатриевой соли (I-DiNa),

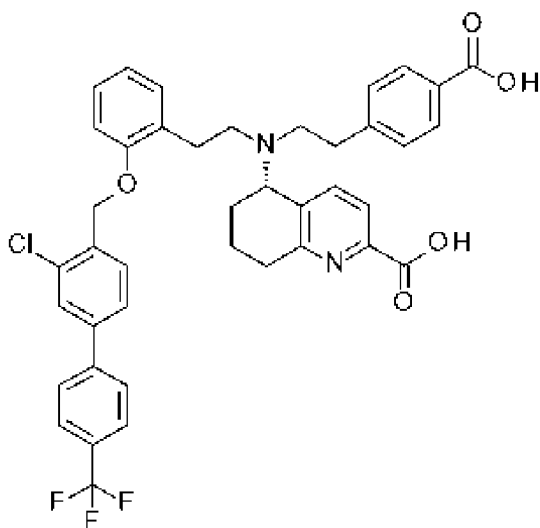


(I-DiNa)

(I-DiNa),

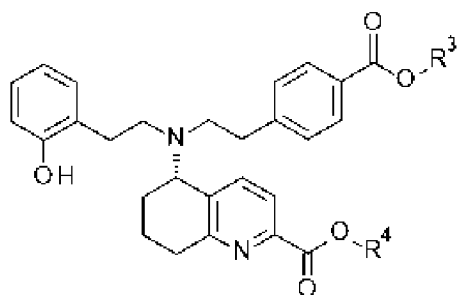
которую после экстрактивной очистки, но без дальнейшего выделения, приводят в реакцию на втором этапе [B]

путем добавления частями реакционного раствора в смесь минеральной кислоты в подходящем растворителе до достижения значения pH от 3,8 до 4,2, при этом значение pH изначально загруженной смеси минеральной кислоты имеет значение менее 3,8, а смесь содержит не более двух эквивалентов кислоты относительно динатриевой соли, с получением в конечном итоге соединения формулы (I),



(I).

2. Способ получения соединения формулы I по п. 1, в котором на первом этапе [C] соединение формулы (X-1),

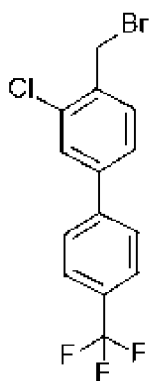


(X-1),

где

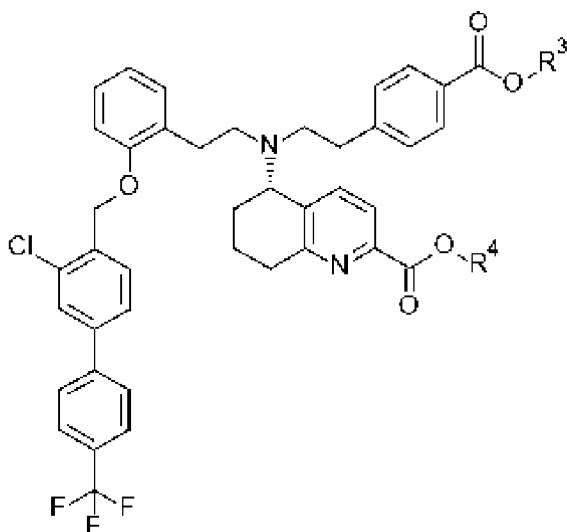
R^3 и R^4 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил,

приводят в реакцию в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из карбоната щелочного металла, гидроксида щелочного металла или карбоната тетраалкиламмония, с соединением формулы (XI),



(XI),

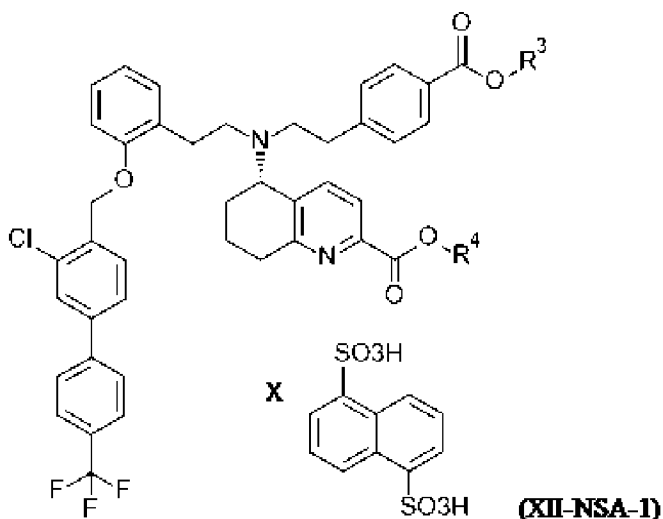
с получением соединения формулы (XII-1),



(XII-1),

где R^3 и R^4 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил, дополнительно отличающийся тем, что соединение формулы (XII-1) дополнительно приводят в реакцию без очистки на последующих этапах [A] и [B] по п. 1.

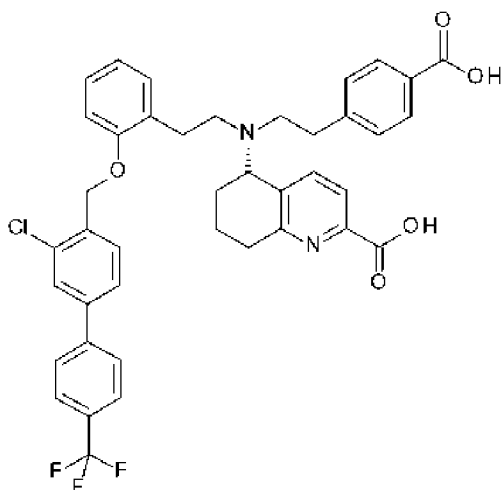
3. Способ получения соединения формулы I по п. 1, в котором на первом этапе [D] соль NSA формулы (XII-NSA-1),



(XII-NSA-1)

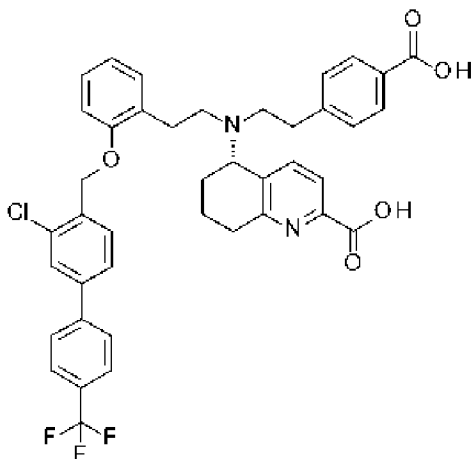
где R^3 и R^4 независимо представляют собой C_1 - C_4 -алкил, обрабатывают подходящим эфиром и перемешивают с водой и водным аммиаком при температуре от 10°C до 25°C , в результате чего достигается значение pH от 7,8 до 8,2, после этого реакционную смесь обрабатывают не смешивающимся с водой органическим растворителем, фазы разделяют и наконец концентрируют органическую фазу с получением сложного бутилового эфира формулы (XII-1), который дополнительно приводят в реакцию без очистки на последующих этапах [A] и [B] по п. 1.

4. Способ получения (5S)-{2-(4-карбоксифенил)этил}[2-(2-{3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической форме, в котором соединение формулы (I),



(I),

кристаллизуют из смеси полярных растворителей, при этом полярный растворитель выбран из перечня, состоящего из метанола, ацетона, воды, причем по меньшей мере смесь метанола и воды необходима при температуре от 20°C до 100°C, и при этом соединение (I-M-I),

 $x \text{H}_2\text{O}$

(I-M-I),

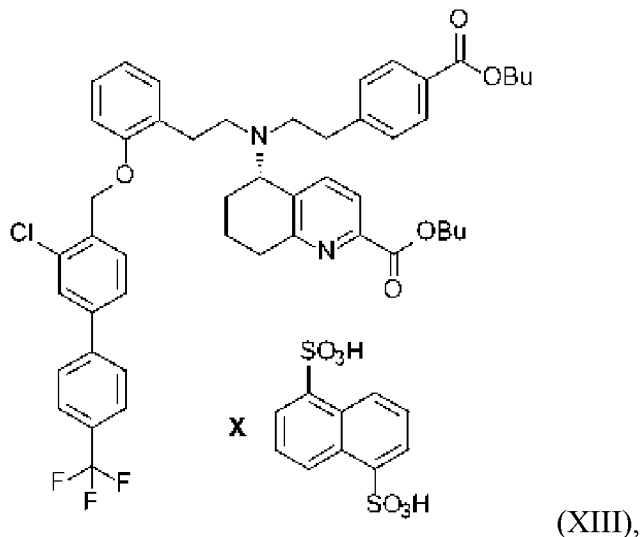
выделяют, необязательно после охлаждения,

характеризующийся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения формулы (I-M-I) демонстрирует по меньшей мере следующие отражения: 12,8 и 29,2, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$.

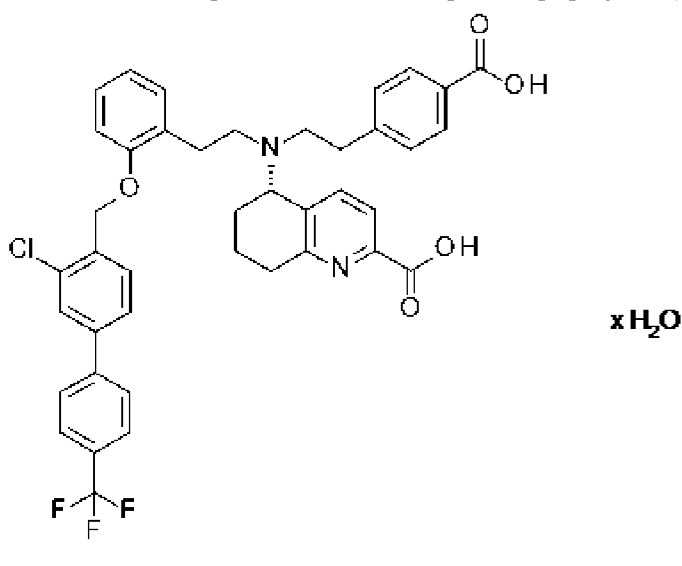
5. Способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической форме по п. 4, в котором кислоту формулы I сначала растворяют в 1:1 смеси метанола и ацетона, предпочтительно в 4-кратном количестве каждого растворителя (8-кратное количество относительно 1:1 смеси) в г относительно количества твердого соединения формулы I в г, при температуре 50°C и охлаждают до комнатной температуры, предпочтительно 20°C, раствор осветляют посредством фильтрации, снова нагревают до 50°C и каплями добавляют воду в 1,8-кратном количестве в г относительно количества твердого соединения формулы I в г в течение некоторого периода времени.

6. Способ получения (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновой кислоты (I) в кристаллической модификации моногидрата I (I-M-I) по п. 4 или п. 5, в котором кислоту формулы I получают одним способом по любому из пп. 1-3.

7. Соединение формулы (XIII),



8. (5S)-{[2-(4-карбоксифенил)этил][2-(2-{[3-хлор-4'-(трифторметил)бифенил-4-ил]метокси}фенил)этил]амино}-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-карбоновая кислота в кристаллической модификации моногидрата I формулы (I-M-I),



отличающееся тем, что рентгеновская дифрактограмма (при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения) соединения демонстрирует по меньшей мере одно из следующих отражений, приведенных как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$: 12,8 и 29,2.

9. Моногидрат I формулы (I-M-I) по п. 8, отличающийся тем, что рентгеновская порошковая дифрактограмма, измеренная при 25°C и с Cu-K альфа 1 в качестве источника излучения, демонстрирует по меньшей мере следующие отражения, приведенные как значение $2\theta \pm 0,2^\circ$: 6,9, 7,2, 7,3, 12,8 и 29,2.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму

моногидрата I формулы (I-M-I) соединения формулы (I) по п. 8 или п. 9 и, необязательно, дополнительные фармацевтически приемлемые эксципиенты.

11. Кристаллическая форма моногидрата I формулы (I-M-I) соединения формулы (I) по любому из пп. 8-9 для применения в лечении и/или профилактике сердечно-легочных заболеваний.

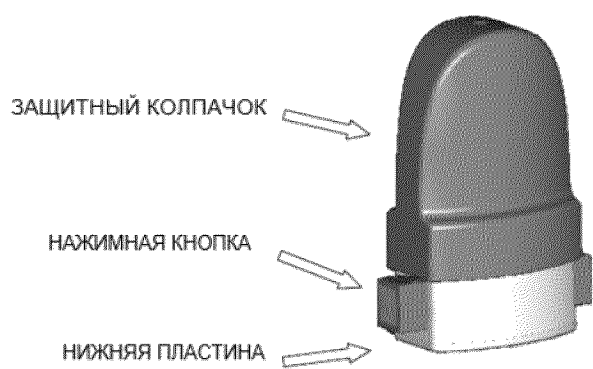
12. Фармацевтическая композиция по п. 10 для применения в лечении и/или профилактике сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

13. Применение соединения по любому из пп. 8-9 для производства фармацевтической композиции для лечения или предотвращения сердечно-легочных нарушений, таких как легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и легочная гипертензия (ЛГ), связанная с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такая как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП).

14. Применение соединения формулы (I-M-I) по любому из пп. 8-9 для производства стабильной ингаляционной лекарственной формы для применения в ингаляторе сухого порошка.

15. Способ лечения или предотвращения сердечно-легочных нарушений, в котором сердечно-легочное нарушение выбрано из группы, состоящей из легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии (ЛГ), связанной с хроническим заболеванием легких (ЛГ группы 3), такой как легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких (ЛГ-ХОБЛ) и легочная гипертензия с идиопатической интерстициальной пневмонией (ЛГ-ИИП), включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-M-I) по любому из пп. 8-9.

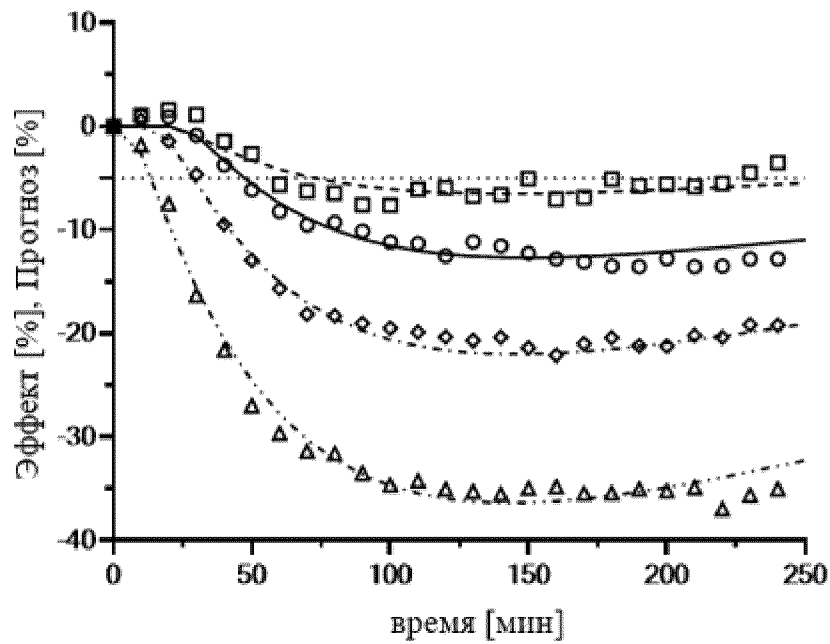
По доверенности



Фиг. 1a: капсульный ингалятор однократной дозы

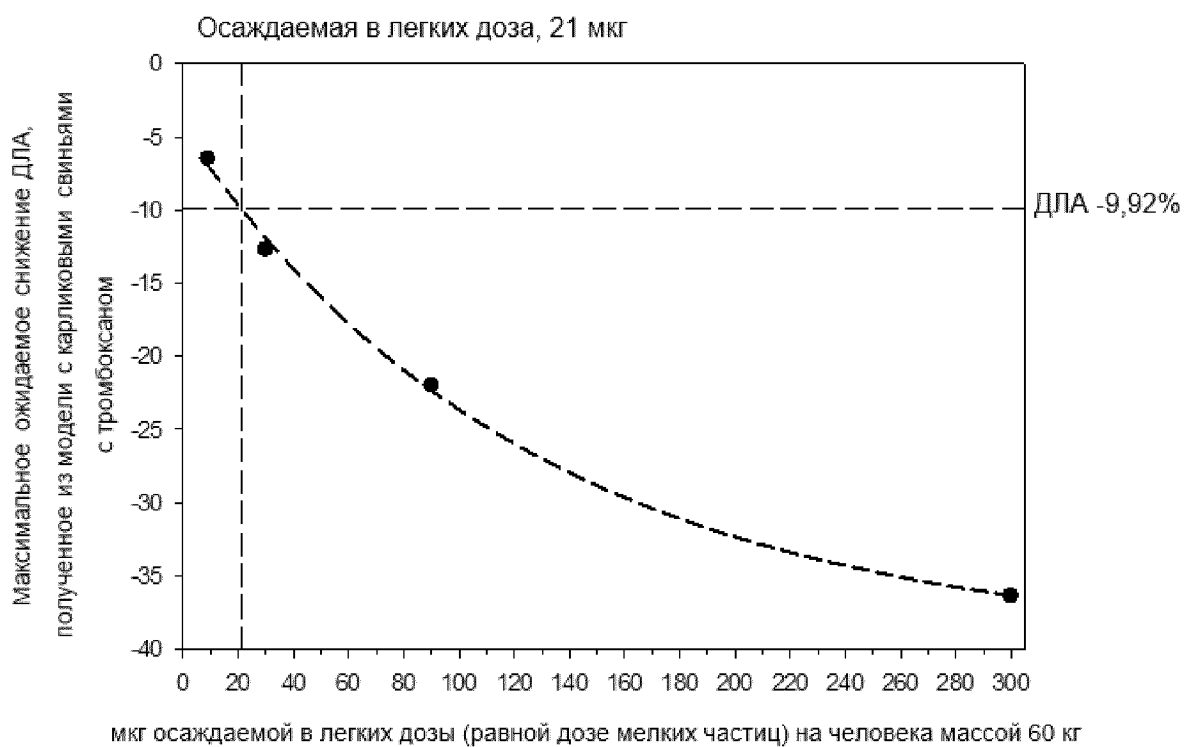


Фиг. 1b: капсульный ингалятор однократной дозы

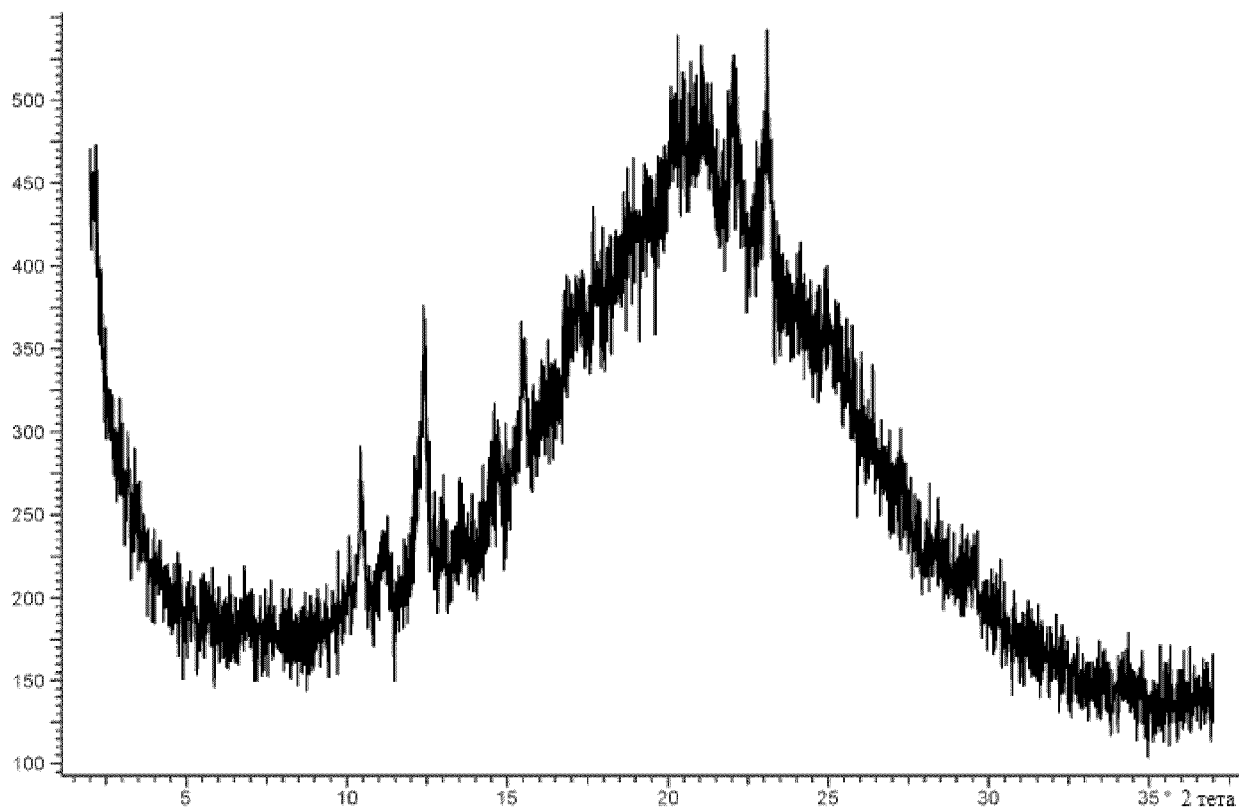


Наблюдаемое значение		Прогнозное значение	
□	0,15 мкг/кг	---	0,15 мкг/кг
○	0,5 мкг/кг	—	0,5 мкг/кг
◇	1,5 мкг/кг	---	1,5 мкг/кг
△	5 мкг/кг	---	5 мкг/кг

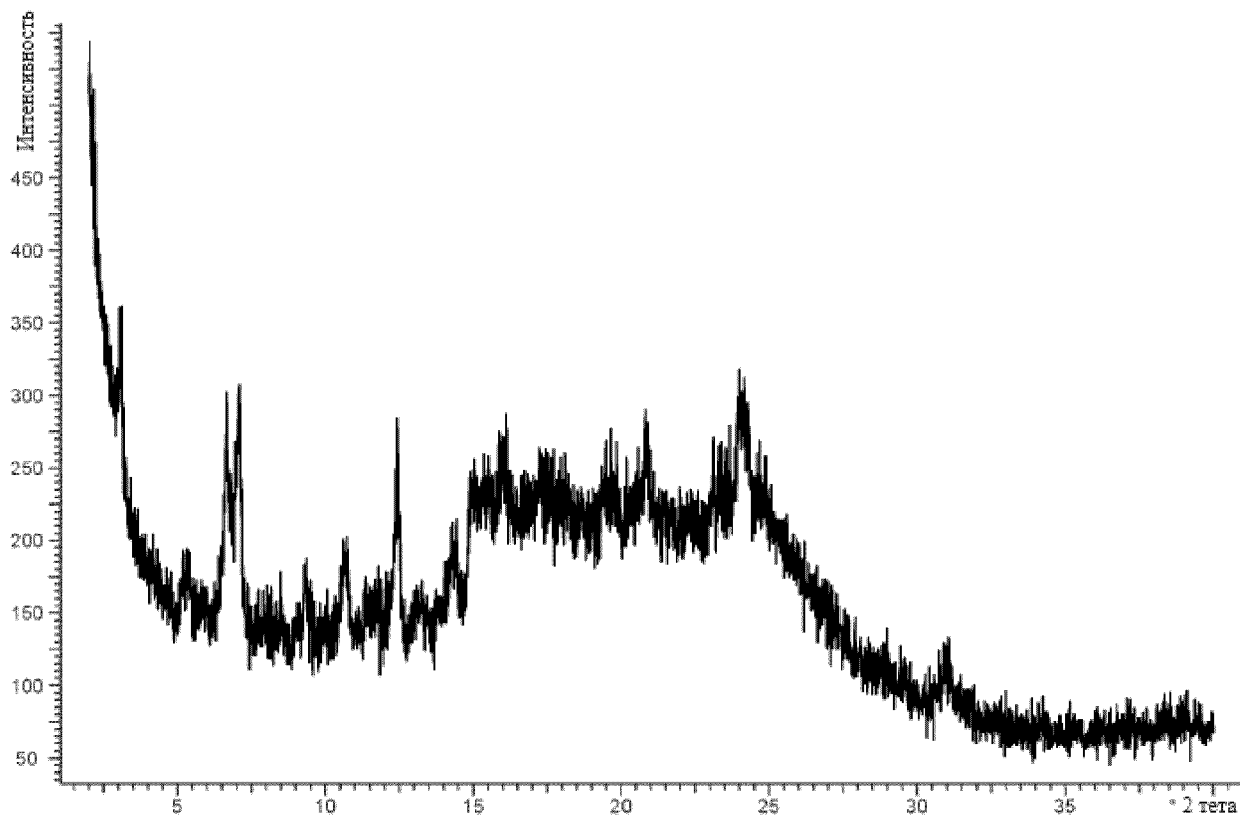
Фиг. 2: Наблюдаемое (символы) и рассчитанное (сплошные линии) ДЛА после введения 0,15, 0,5, 1,5 и 5 мкг/кг препарата 1 (дозы выражены как осаждаемые в легких дозы) карликовым свиньям (7 мин ингаляции в виде жидкого аэрозоля). Релевантное снижение ДЛА в 5 % указано пунктирной линией



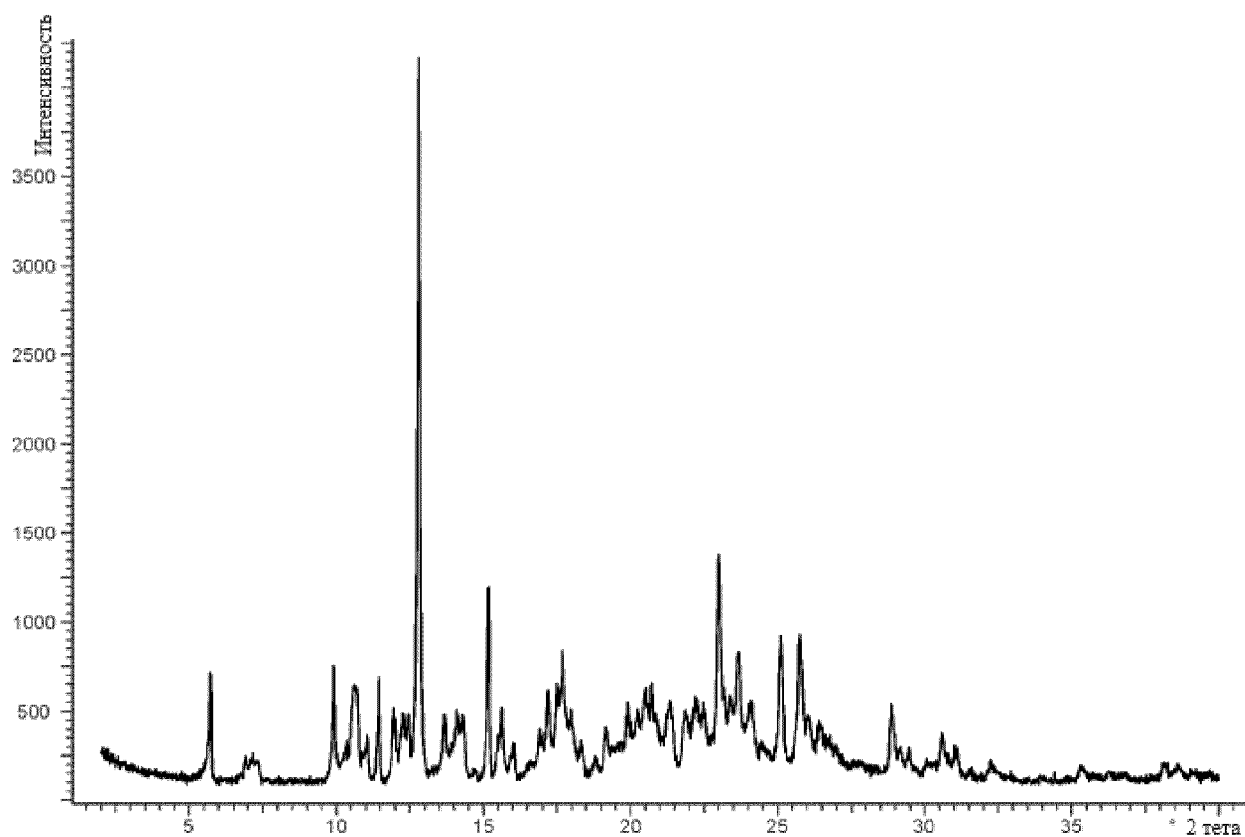
Фиг. 3: Максимальное ожидаемое снижение ДЛА у человека массой 60 кг при соответствующих осажденных в легких дозах (ДМЧ) на основании результатов модели с карликовыми свиньями с анестезией и тромбоксаном без учета межвидовой разницы в связывании белка.



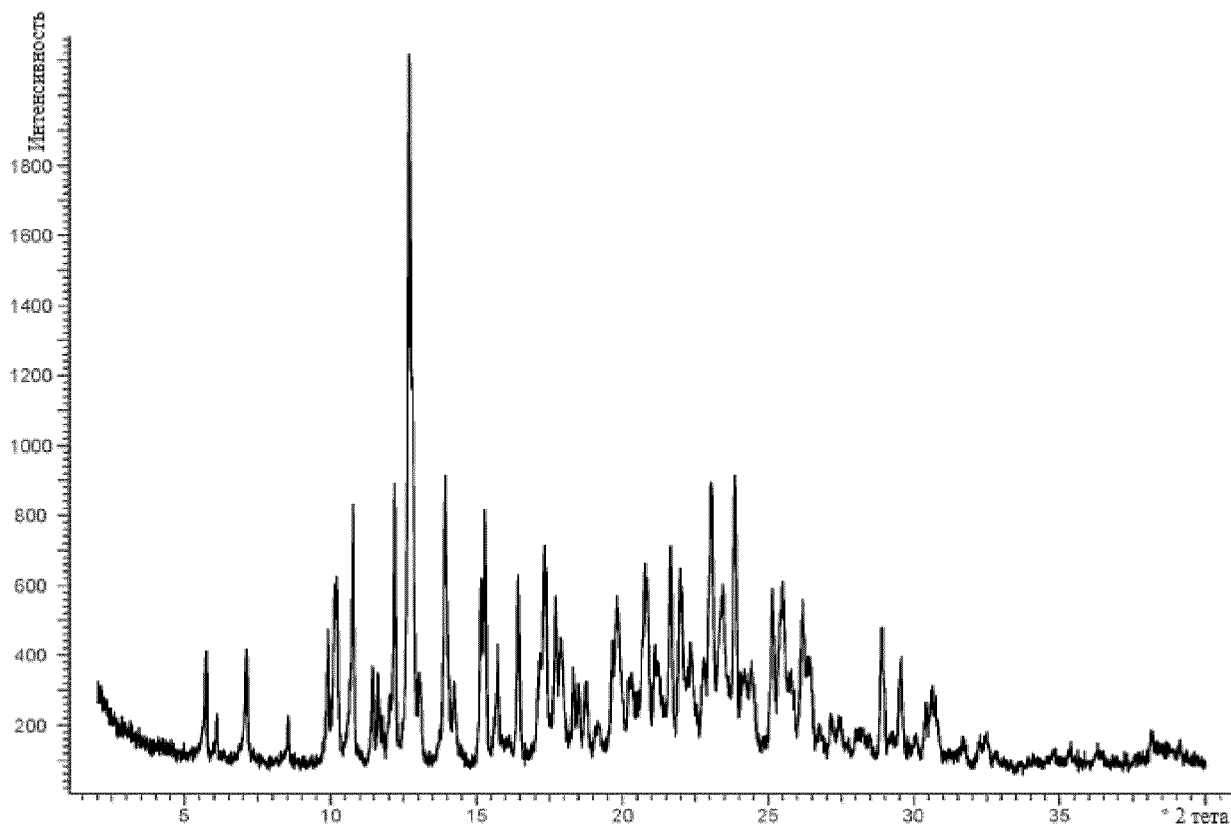
Фиг. 4: Рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфного остатка, образуемого в экспериментах по отбору солей с L-аргинином



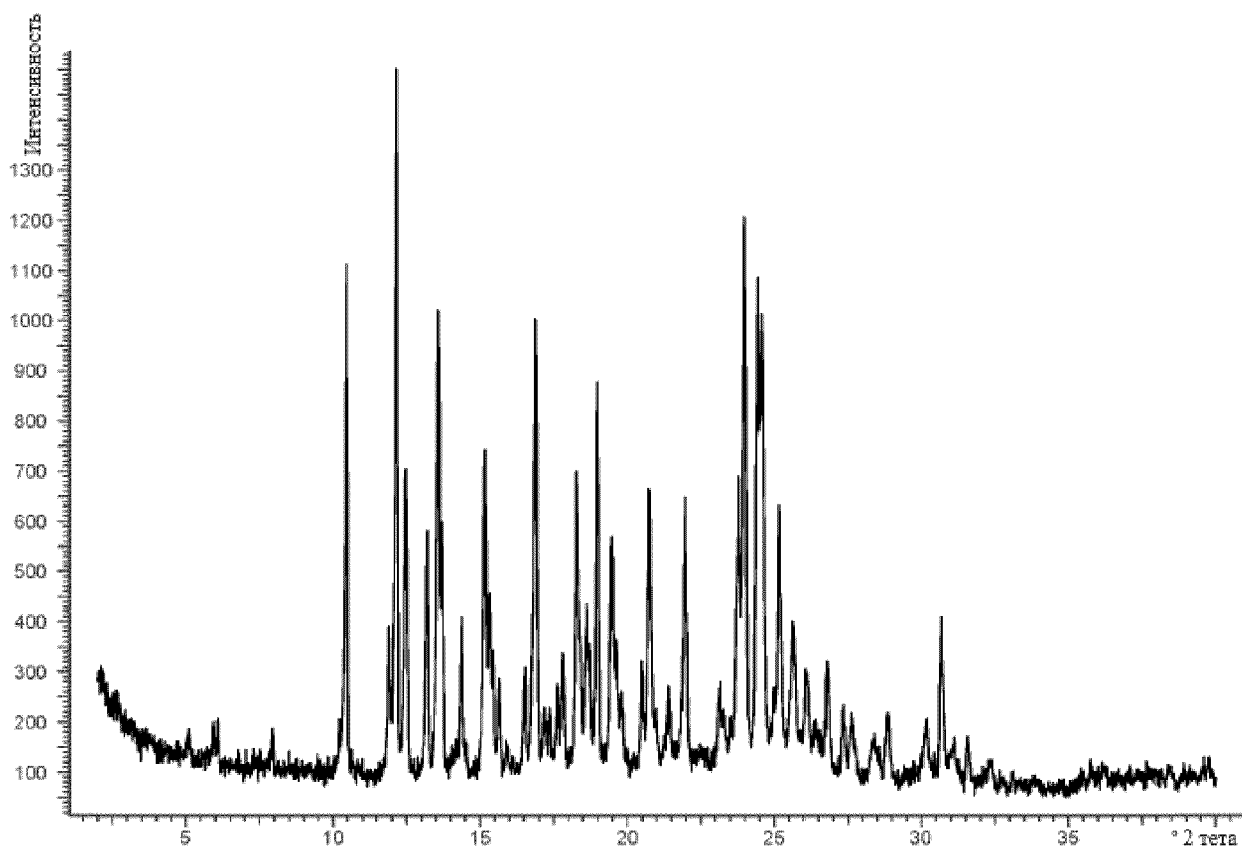
Фиг. 5: Рентгеновская порошковая дифрактограмма полугидрата, пример ба



Фиг. 6: Рентгеновская порошковая дифрактограмма моногидрата I, пример бб

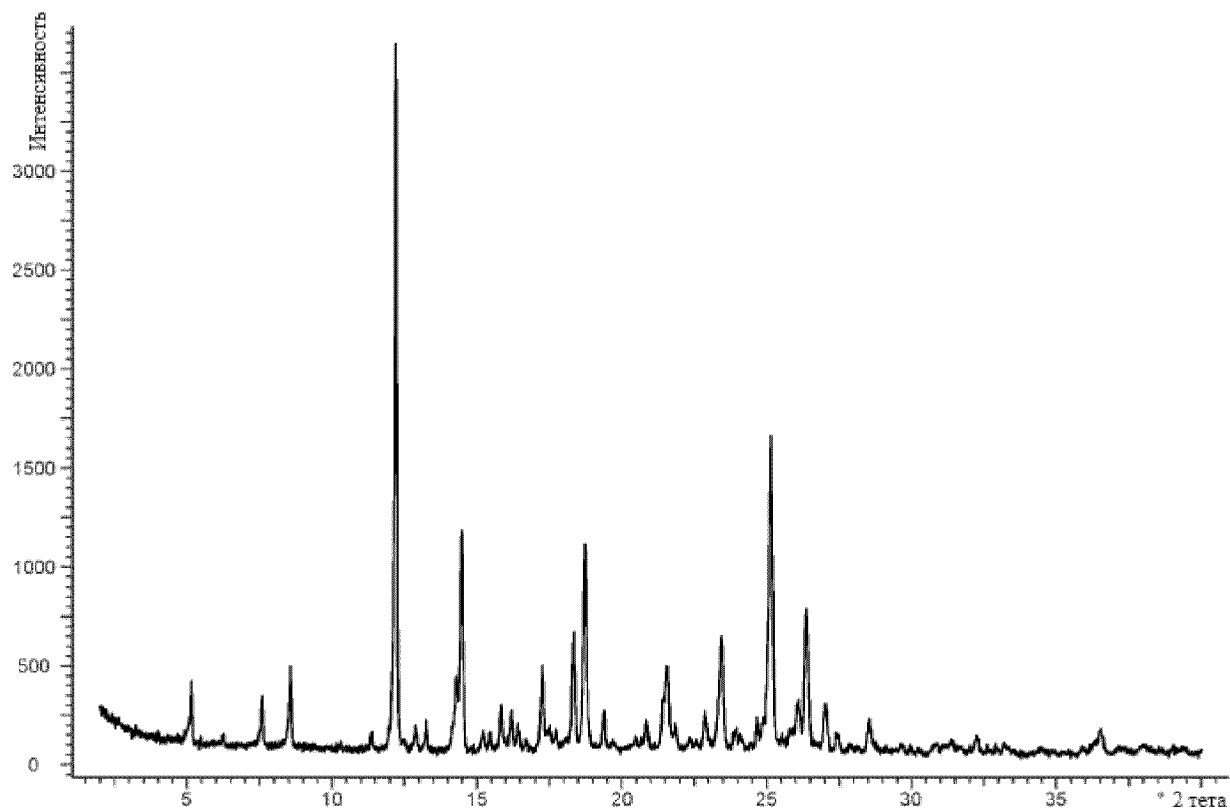


Фиг. 7: Рентгеновская порошковая дифрактограмма моногидрата II, пример 6с

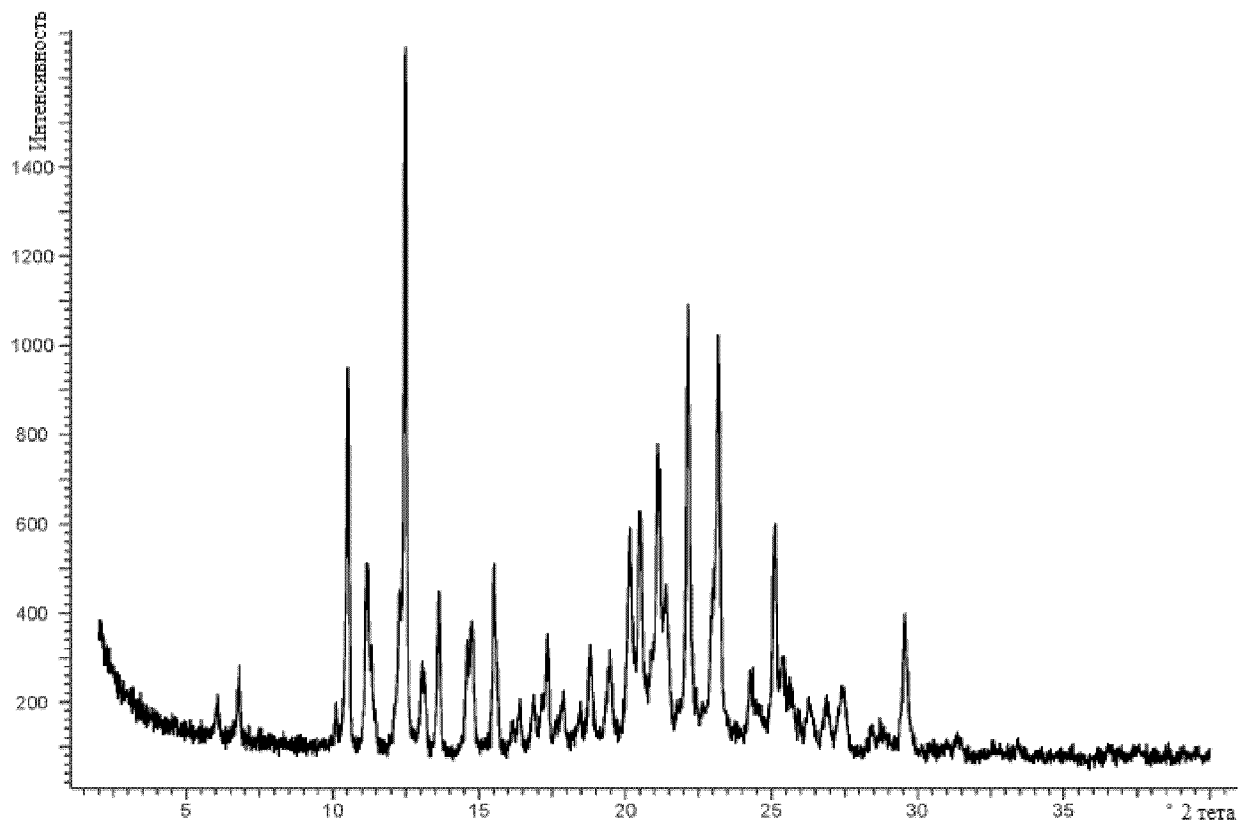


Фиг. 8: Рентгеновская порошковая дифрактограмма 1,25-гидрата, пример 6д

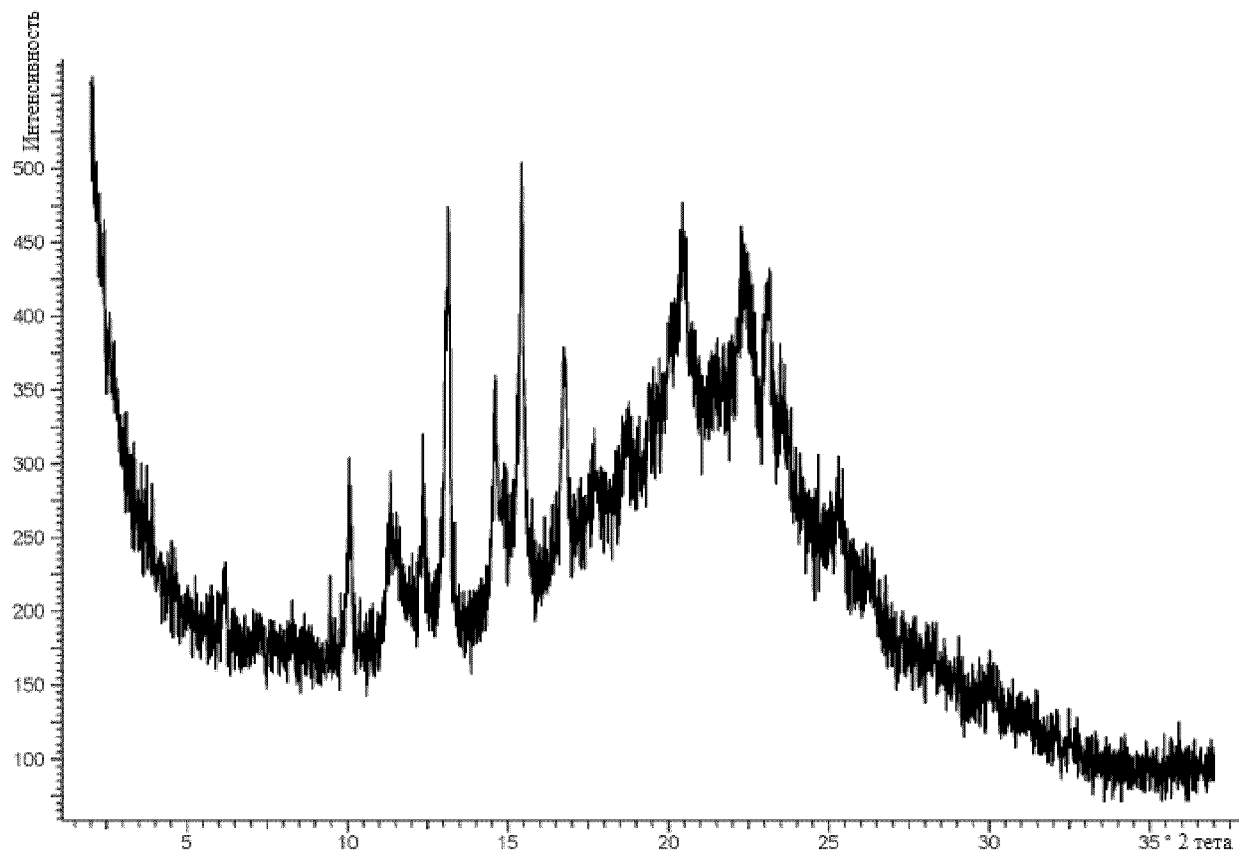
7/43



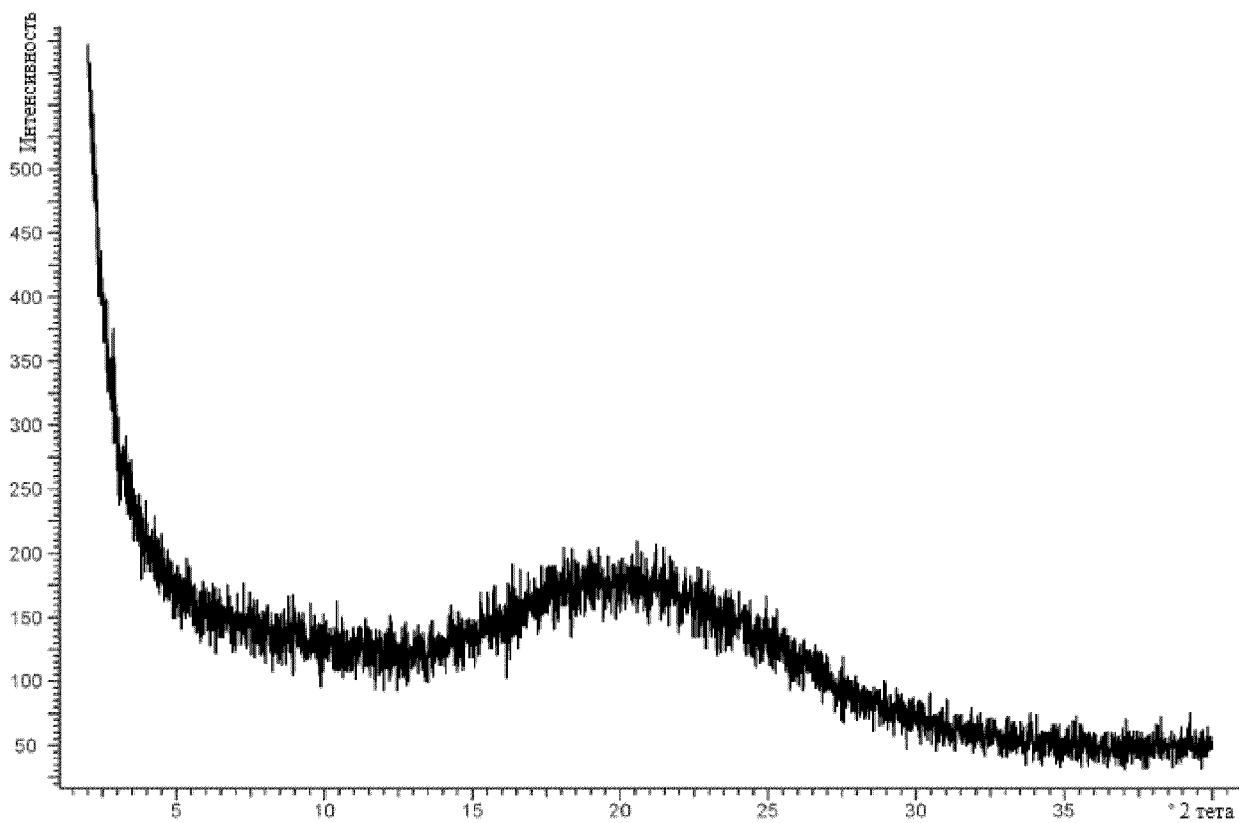
Фиг. 9: Рентгеновская порошковая дифрактограмма полугидрата, пример бс



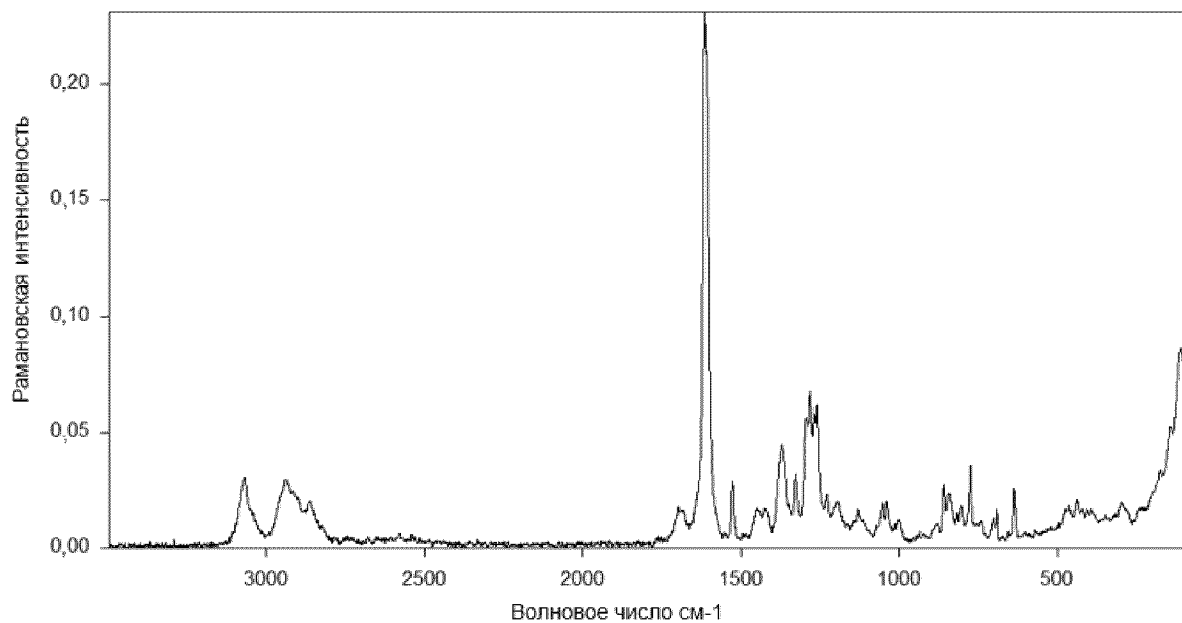
Фиг. 10: Рентгеновская порошковая дифрактограмма дигидрата, пример бf



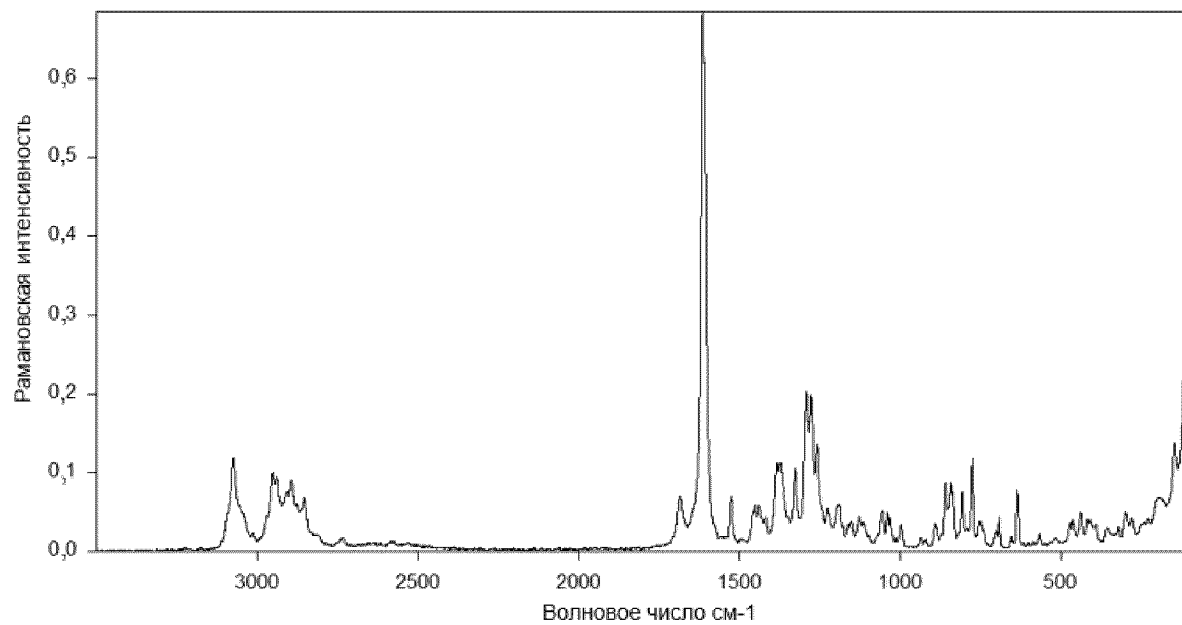
Фиг. 10а: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера бf после сушки



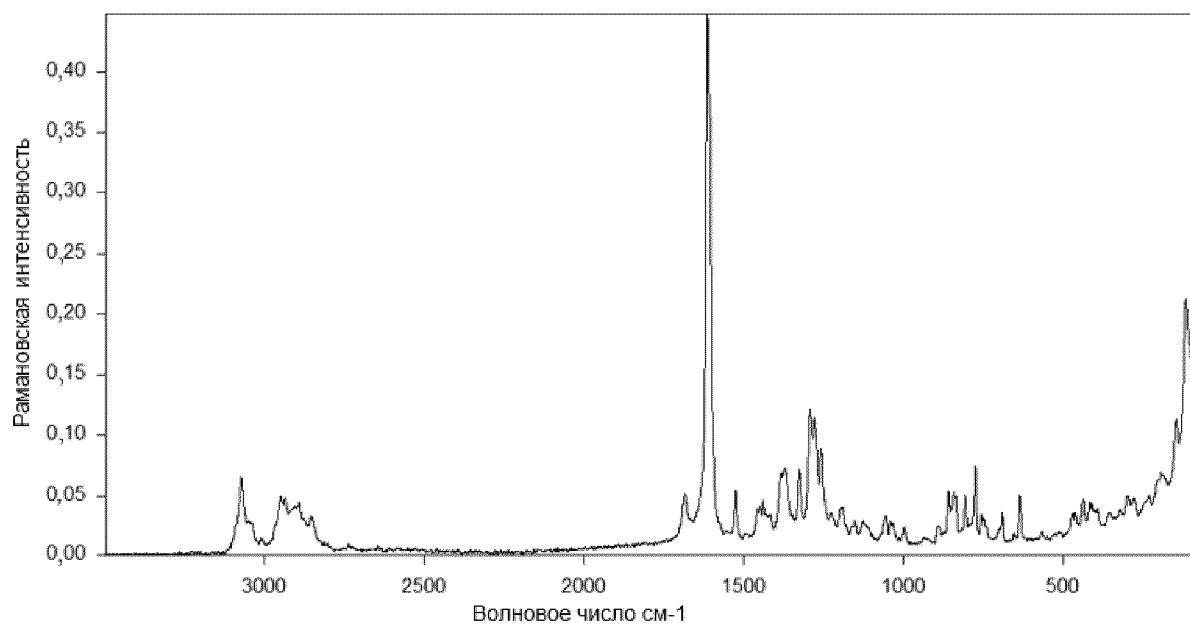
Фиг. 11: Рентгеновская порошковая дифрактограмма аморфной формы, пример бg



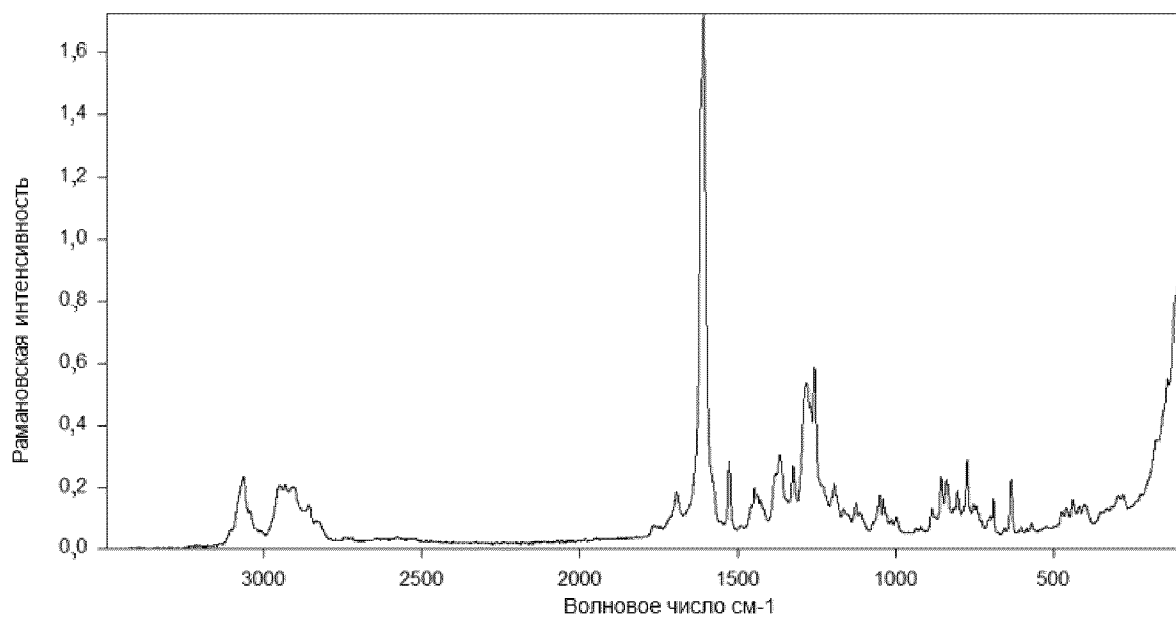
Фиг. 12: Рамановский спектр полугидрата, пример ба



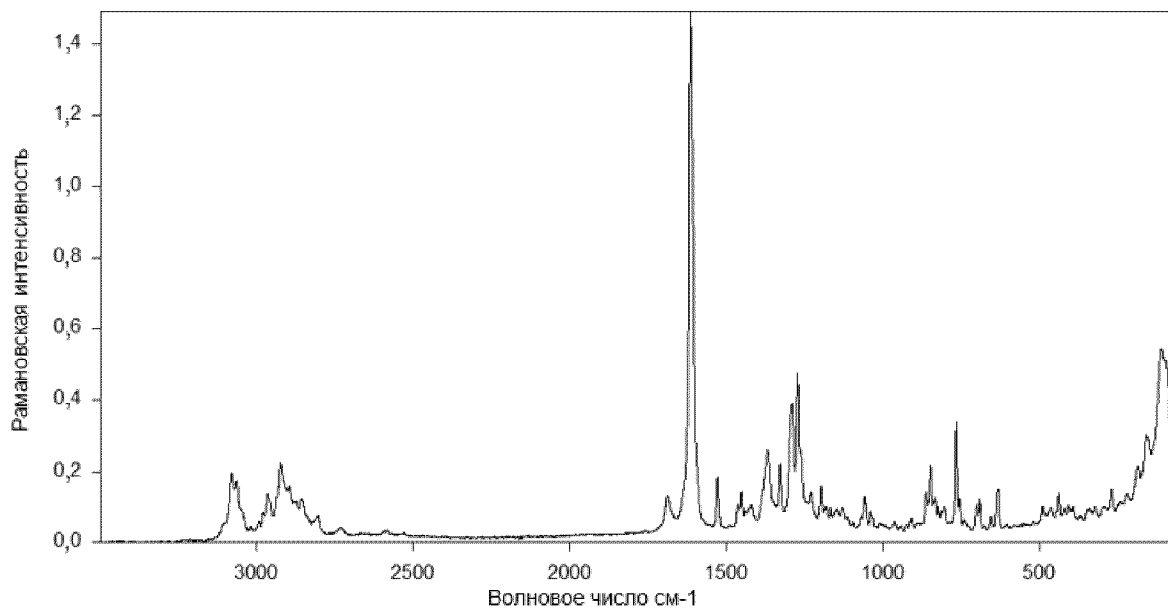
Фиг. 13: Рамановский спектр моногидрата I, пример бв



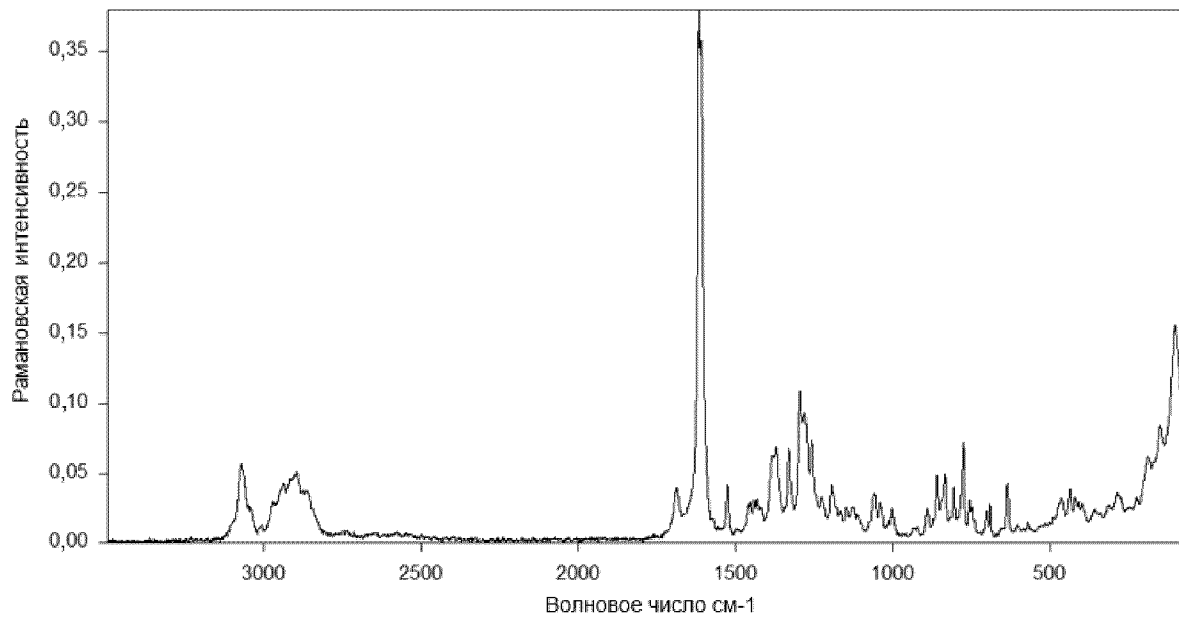
Фиг. 14: Рамановский спектр моногидрата II, пример 6с



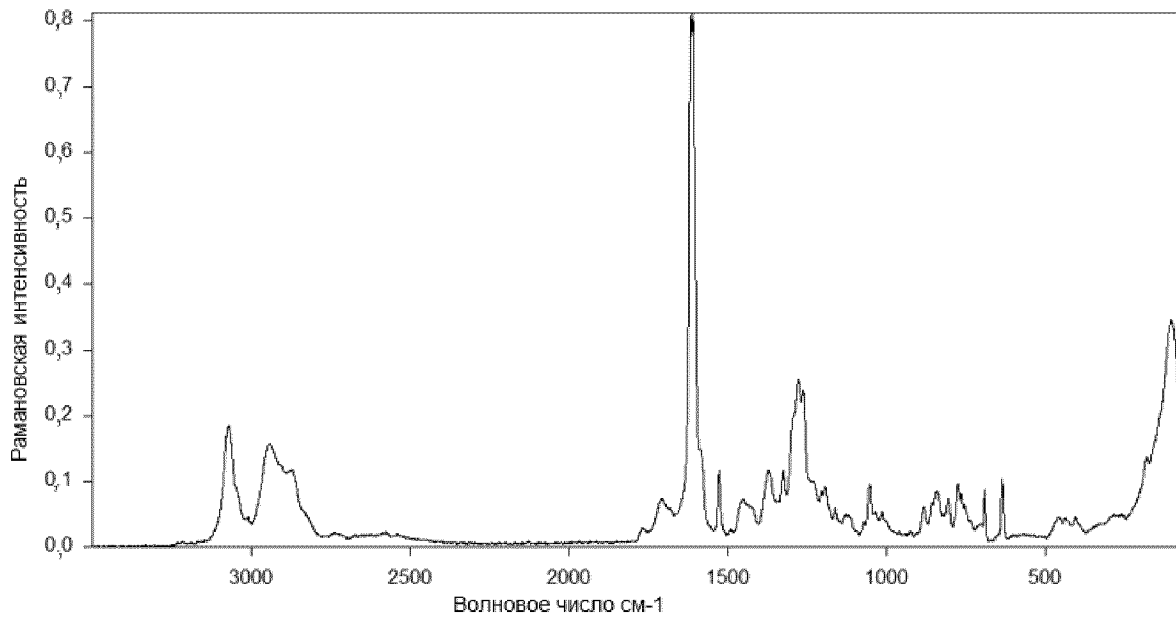
Фиг. 15: Рамановский спектр 1,25-гидрата, пример 6д



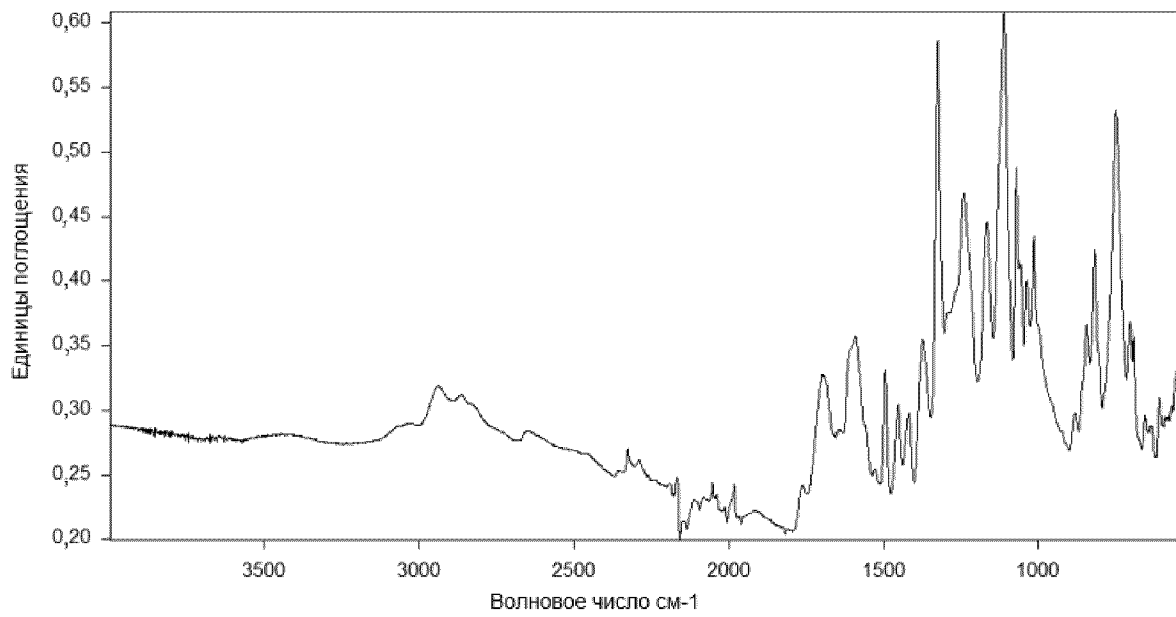
Фиг. 16: Рамановский спектр полугидрата, пример бe



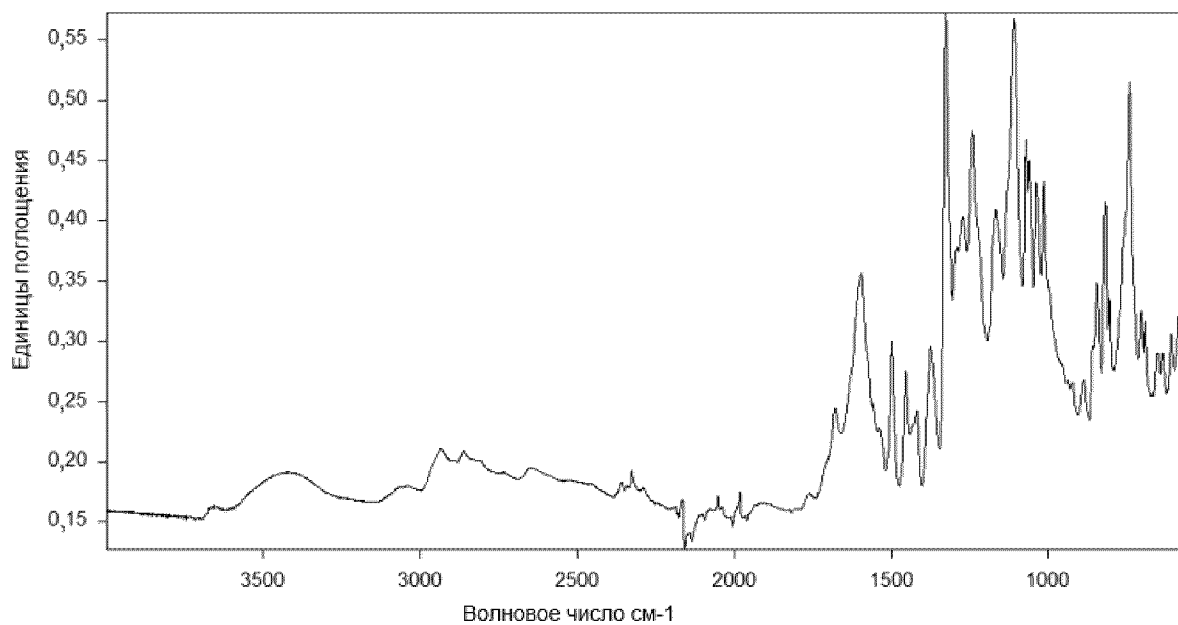
Фиг. 17: Рамановский спектр дигидрата, пример бf



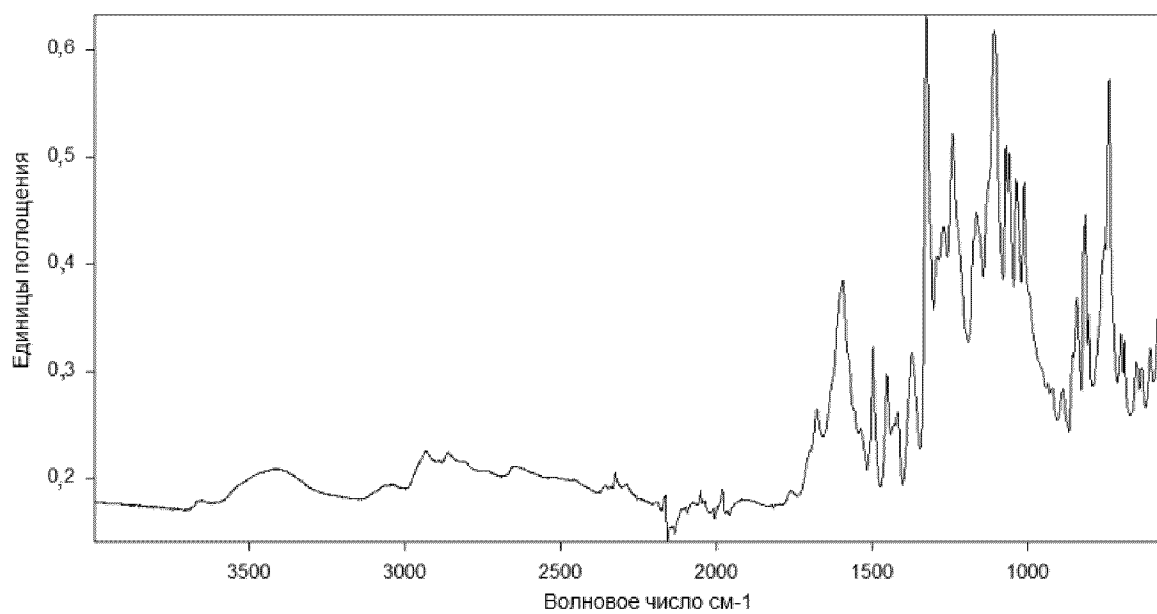
Фиг. 18: Рамановский спектр аморфной формы, пример 6g



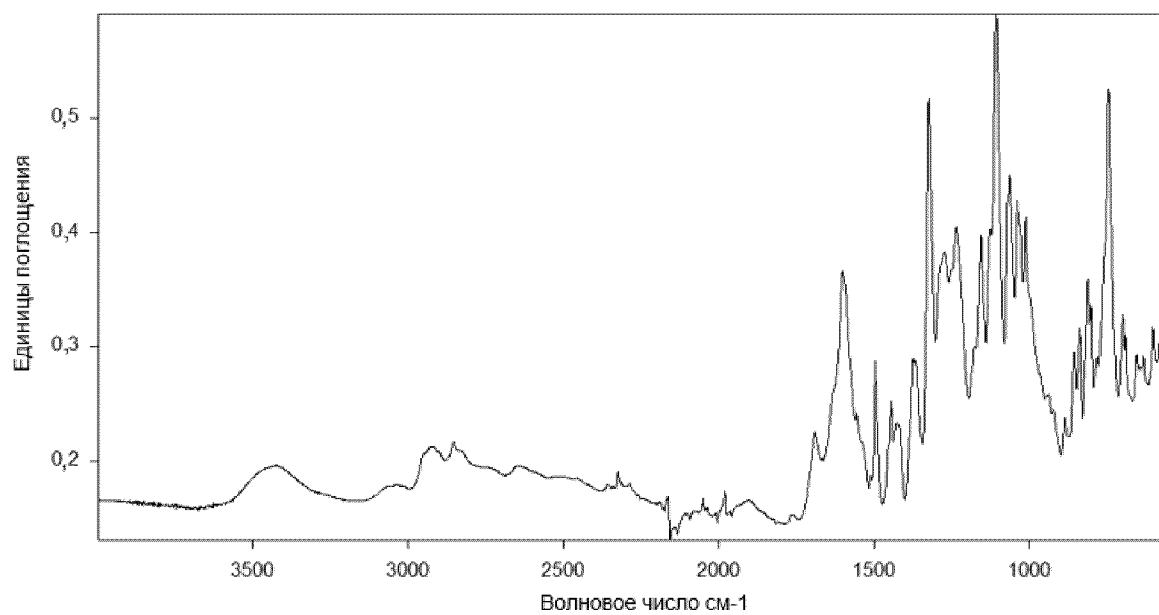
Фиг. 19: ИК-спектр полугидрата, пример 6a



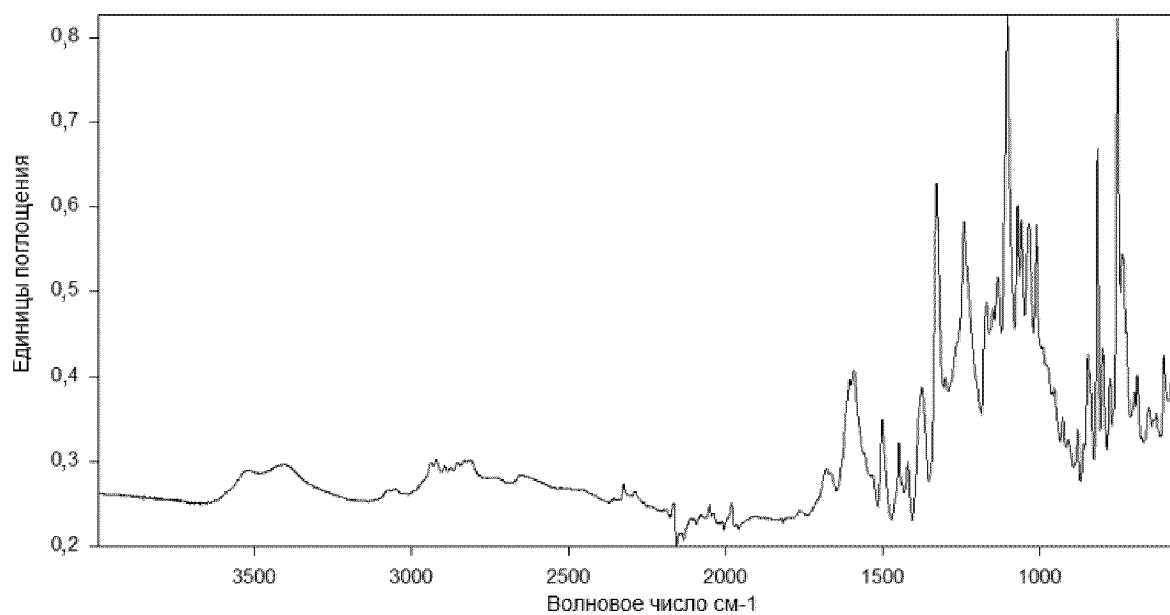
Фиг. 20: ИК-спектр моногидрата I, пример 6б



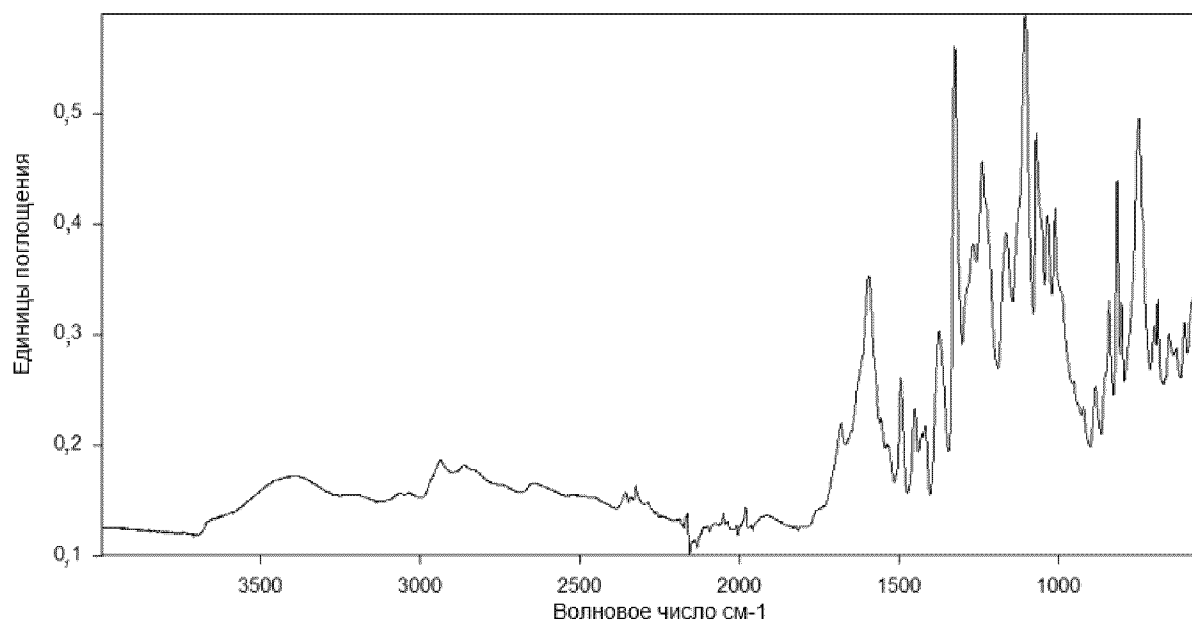
Фиг. 21: ИК-спектр моногидрата II, пример 6с



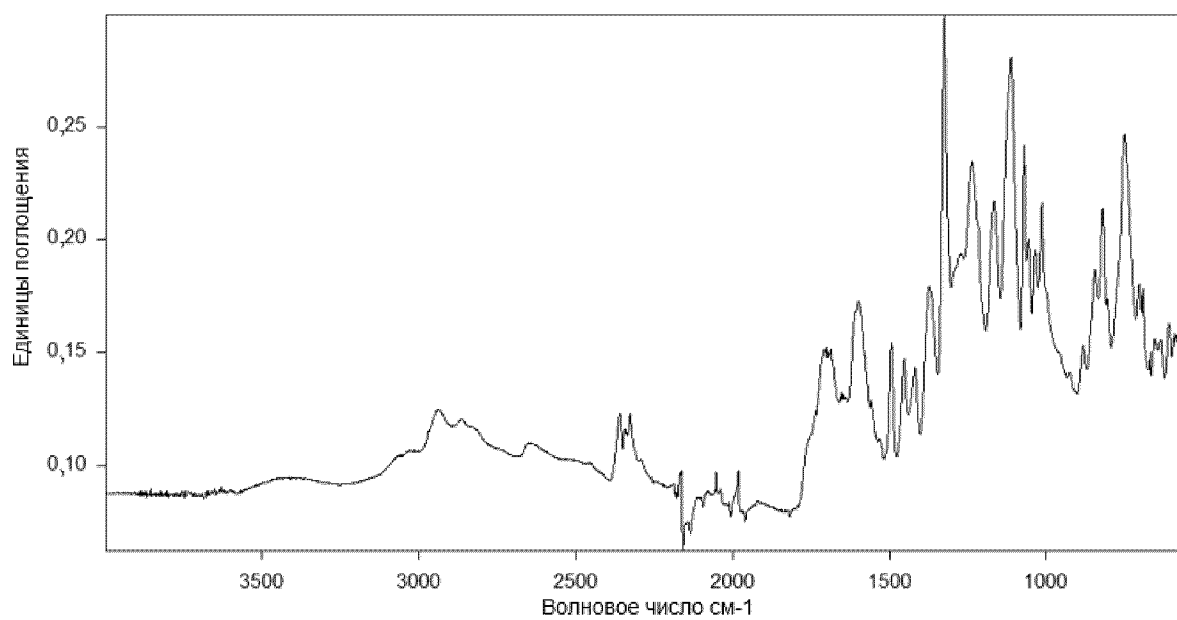
Фиг. 22: ИК-спектр 1,25-гидрата, пример бд



Фиг. 23: ИК-спектр полуторагидрата, пример бе

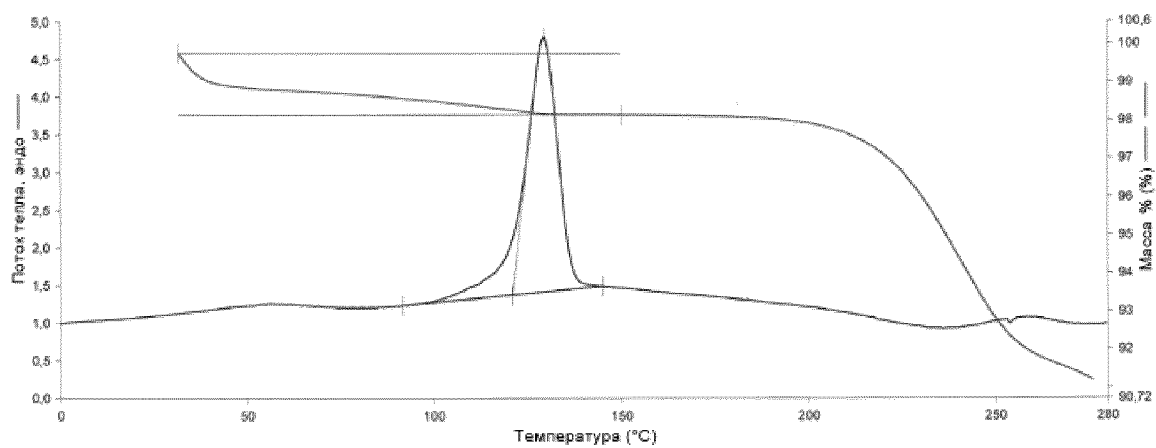


Фиг. 24: ИК-спектр дигидрата, пример бf

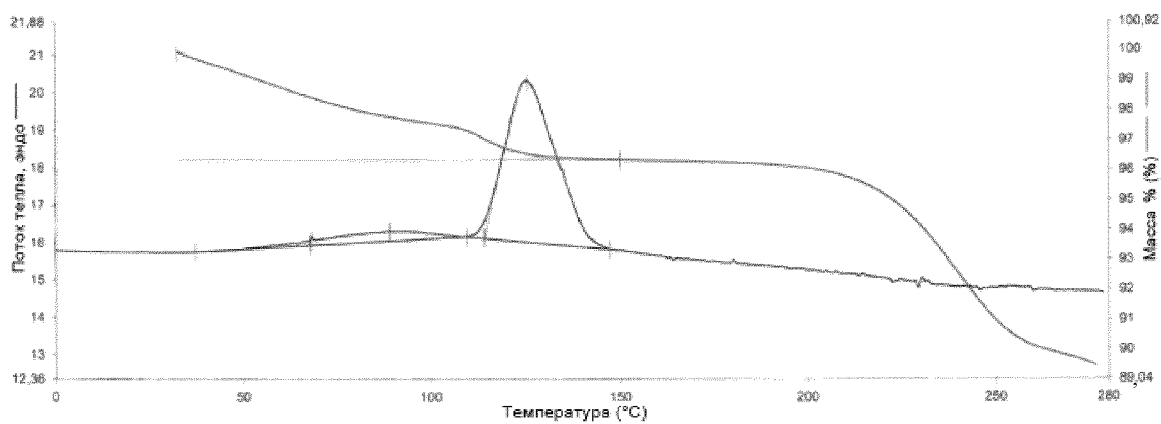


Фиг. 25: ИК-спектр аморфной формы, пример бg

16/43

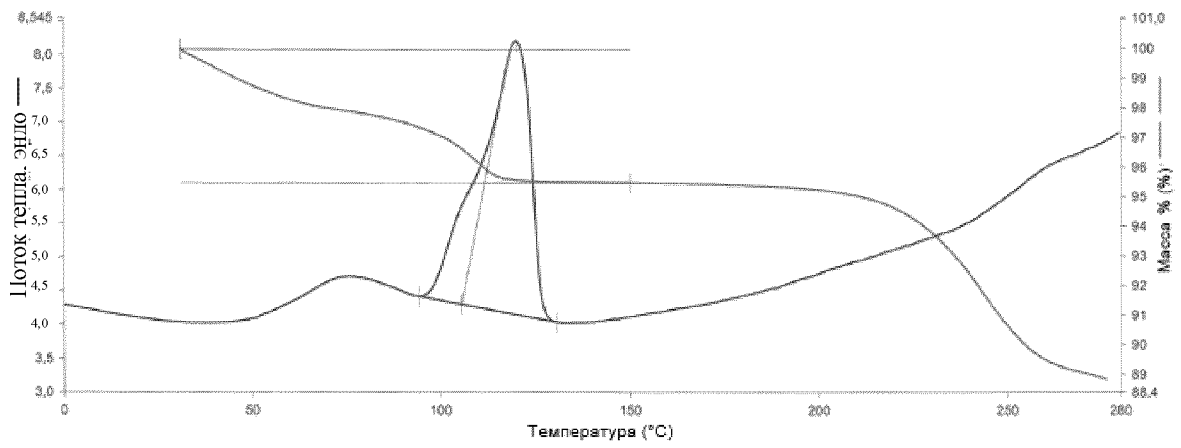


Фиг. 26: ДСК- и ТГА-термограмма полугидрата, пример 6а

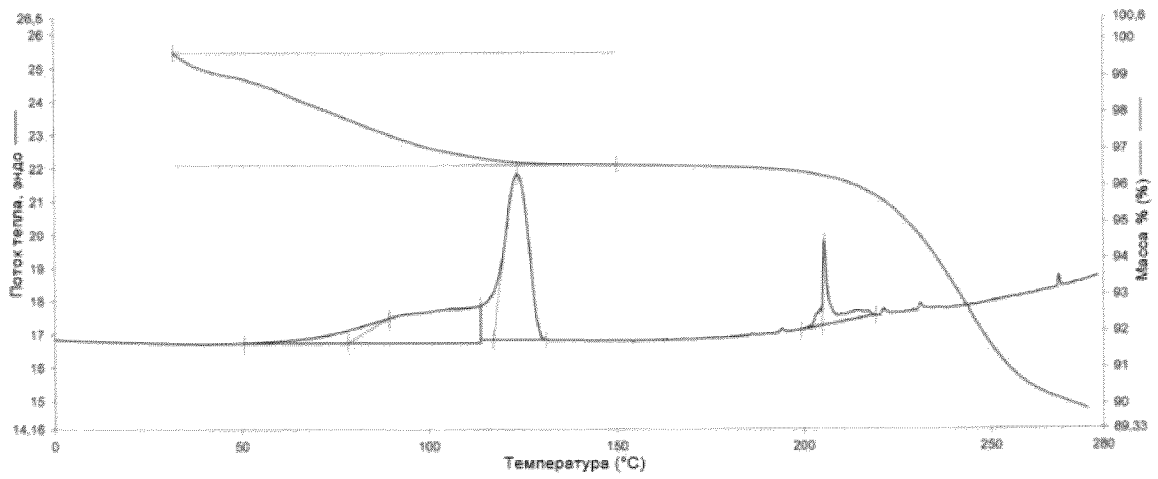


Фиг. 27: ДСК- и ТГА-термограмма моногидрата I, пример 6б

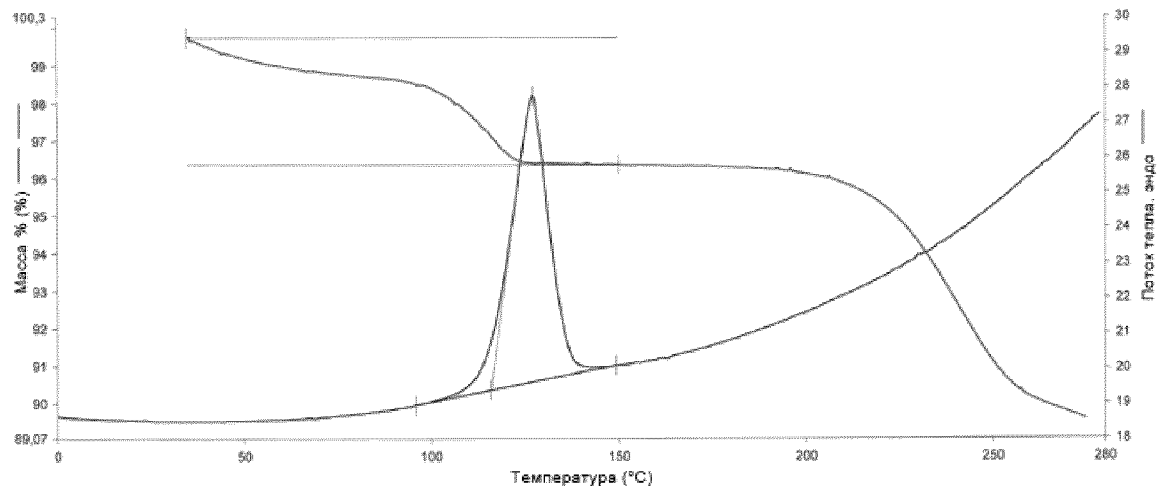
17/43



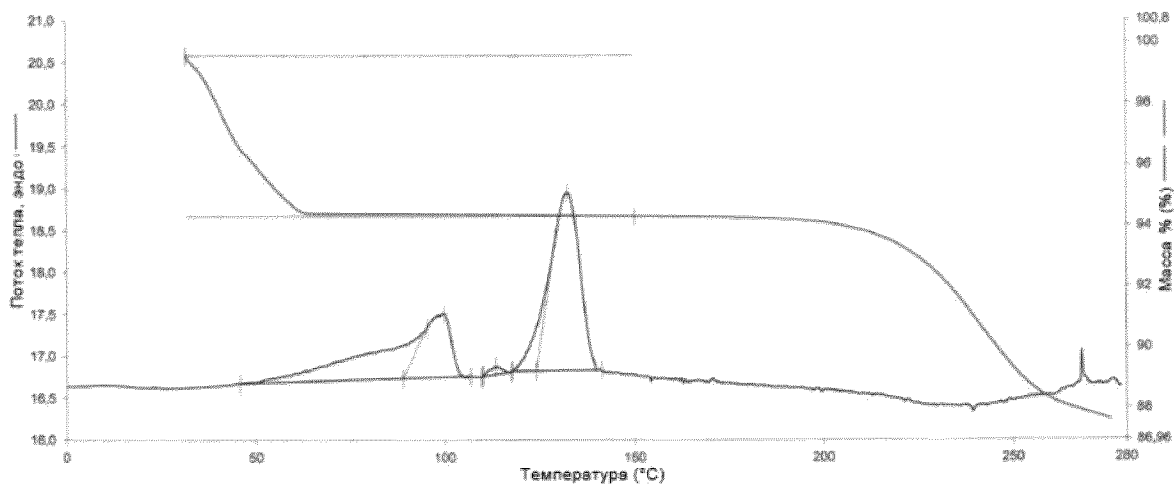
Фиг. 28: ДСК- и ТГА-термограмма моногидрата II, пример 6с



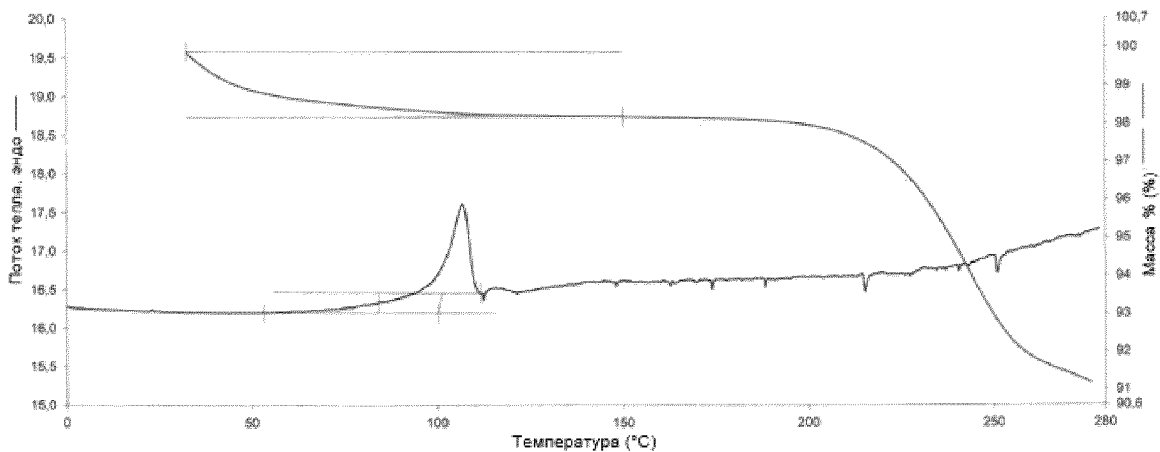
Фиг. 29: ДСК- и ТГА-термограмма 1,25-гидрата, пример 6d



Фиг. 30: ДСК- и ТГА-термограмма полуторагидрата, пример бe

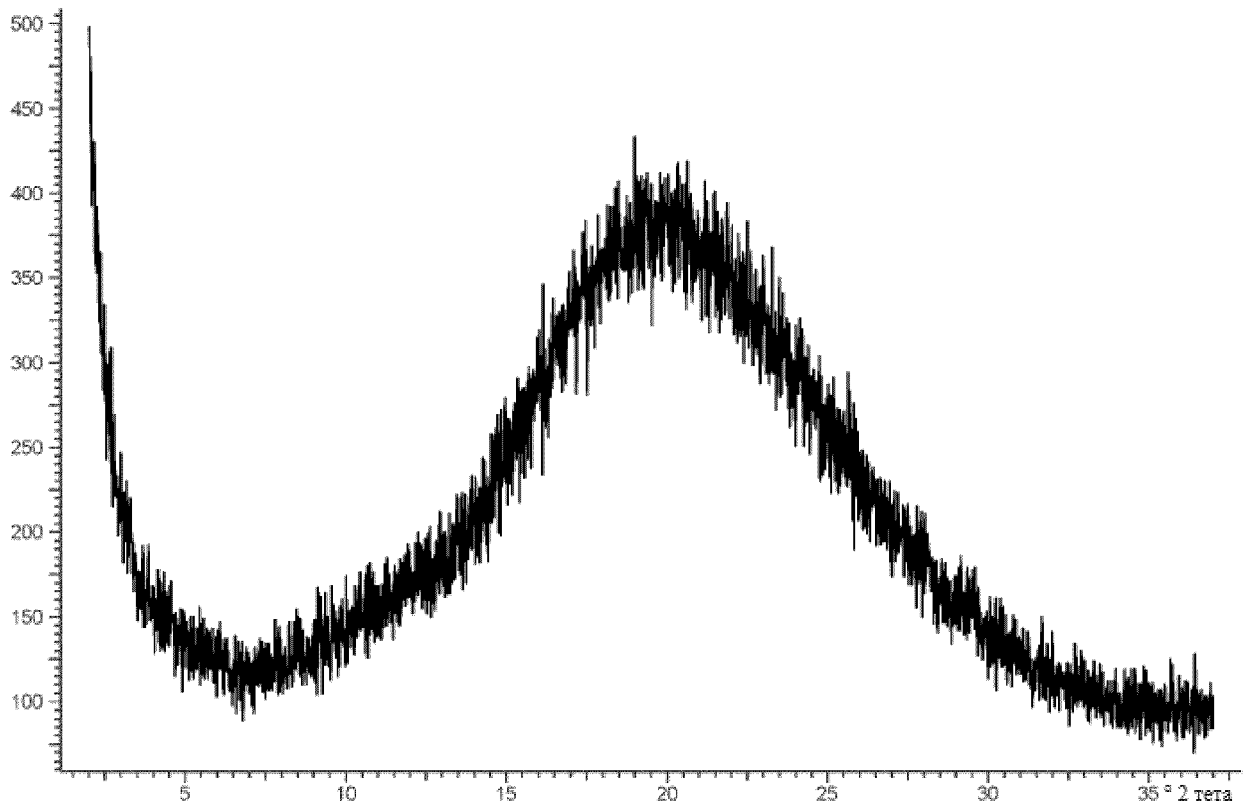


Фиг. 31: ДСК- и ТГА-термограмма дигидрата, пример бf

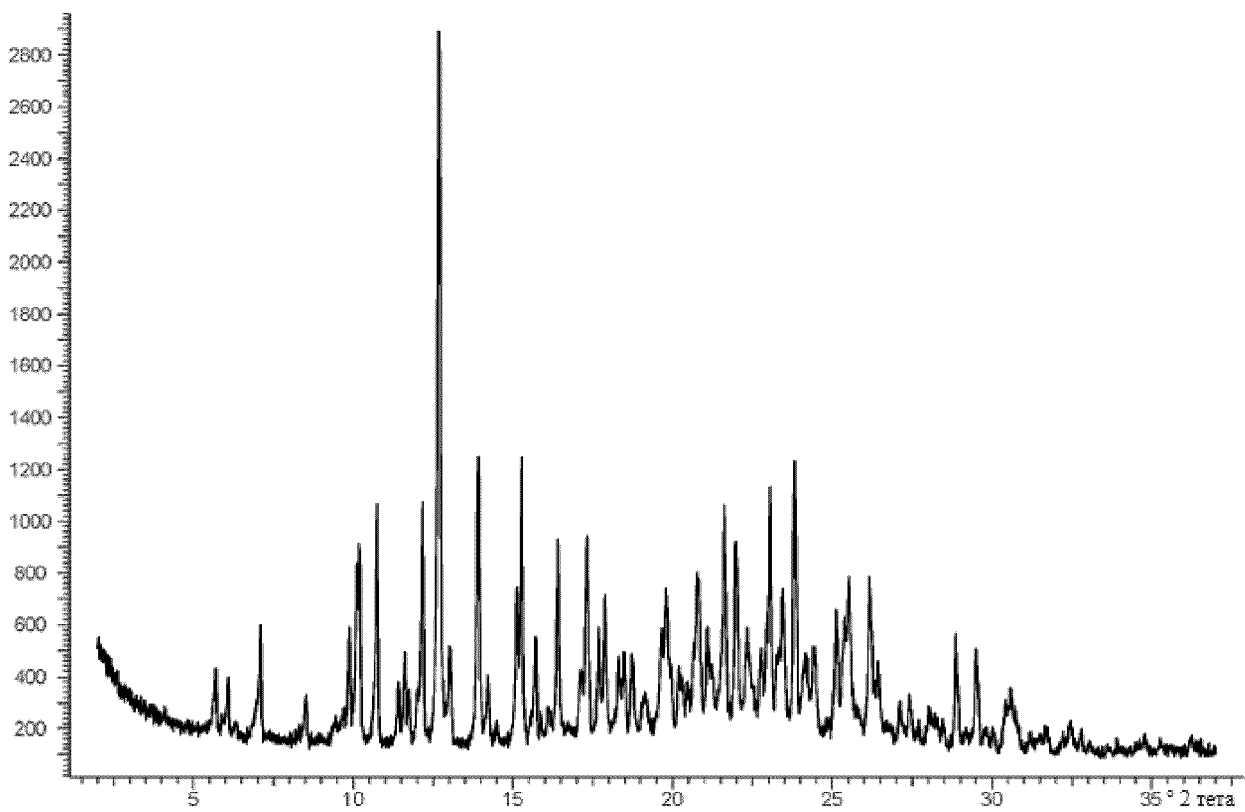


Фиг. 32: ДСК- и ТГА-термограмма аморфной формы, пример бg

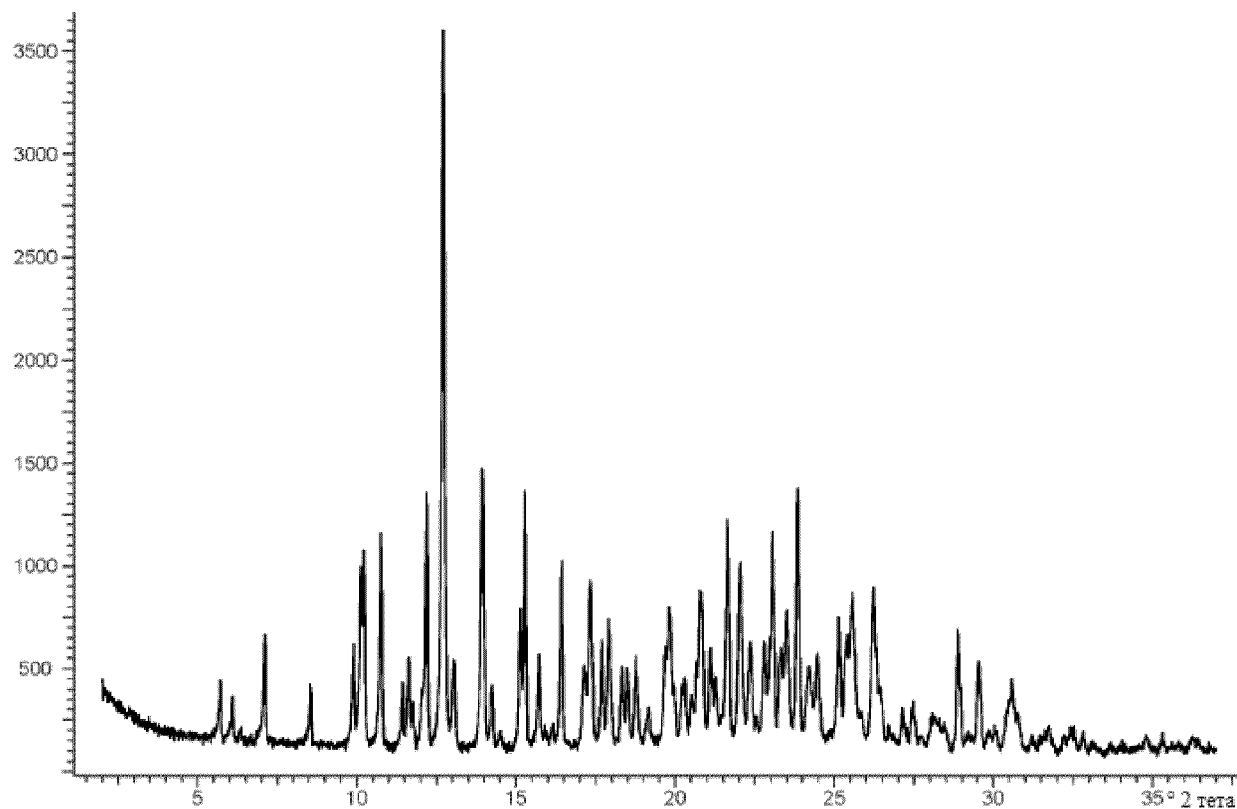
19/43



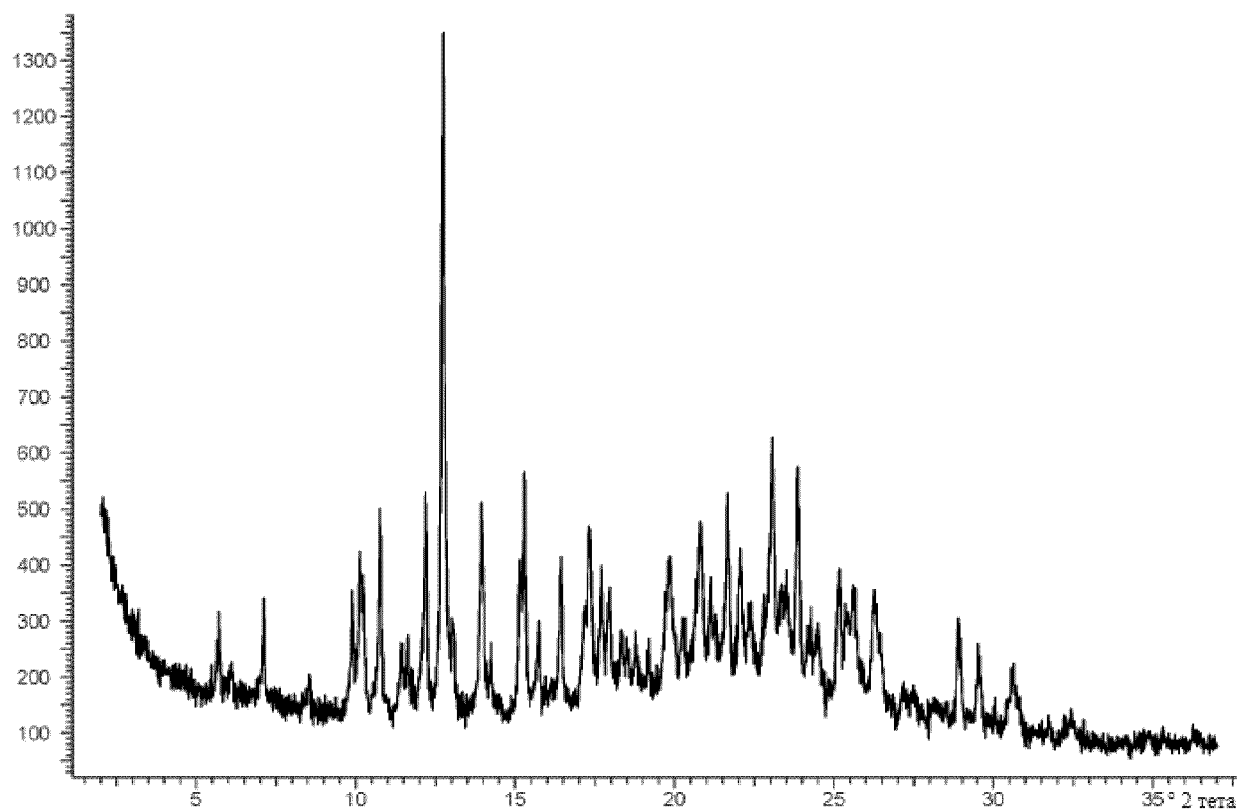
Фиг. 33: Рентгеновская порошковая дифрактограмма сравнительного примера 11, аморфная форма



Фиг. 34: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 1, моногидрат II

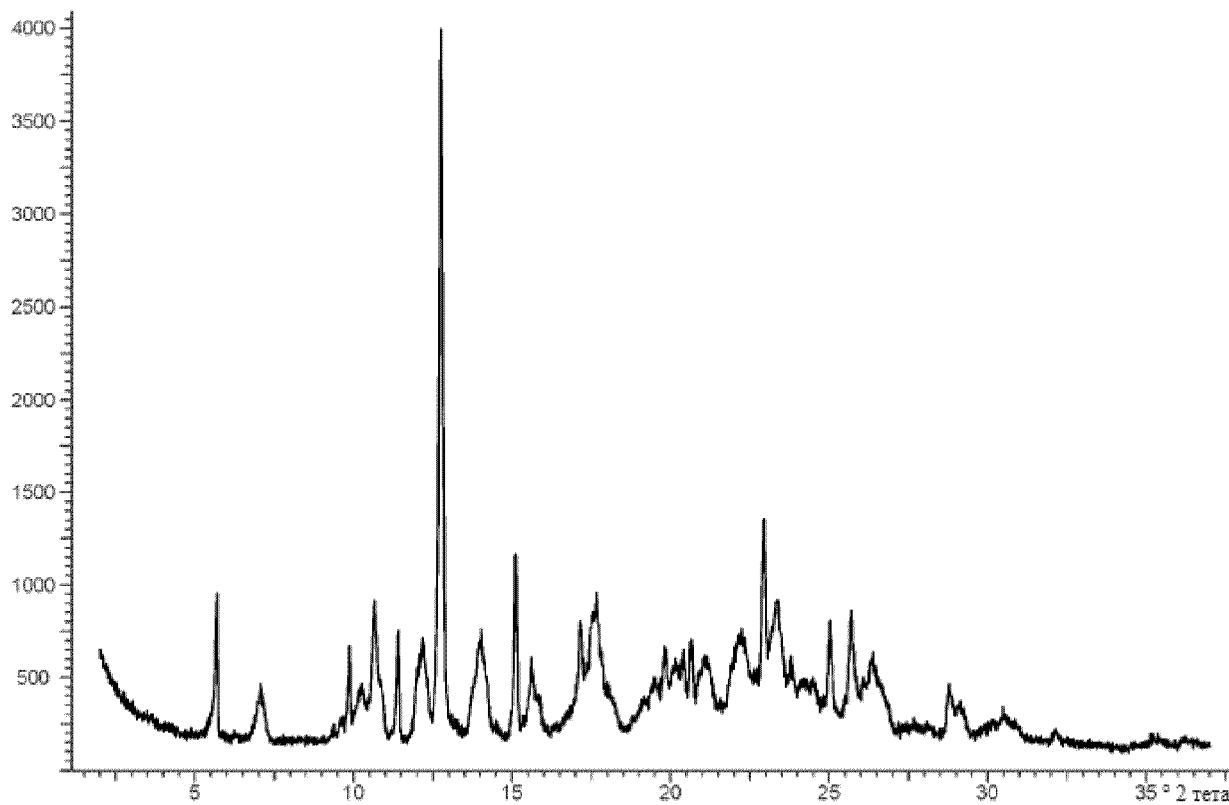


Фиг. 35: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 2 до микронизации, моногидрат II

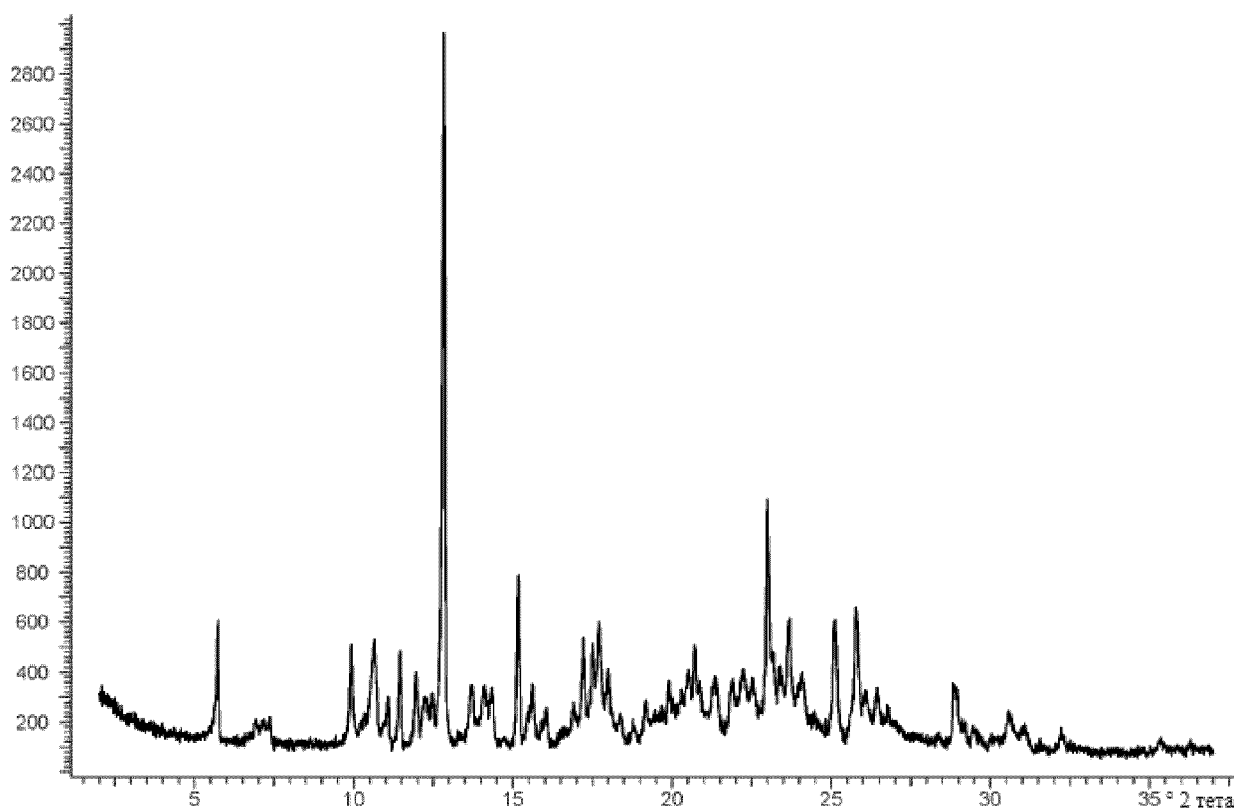


Фиг. 36: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 2 после микронизации, моногидрат II, частичная аморфизация

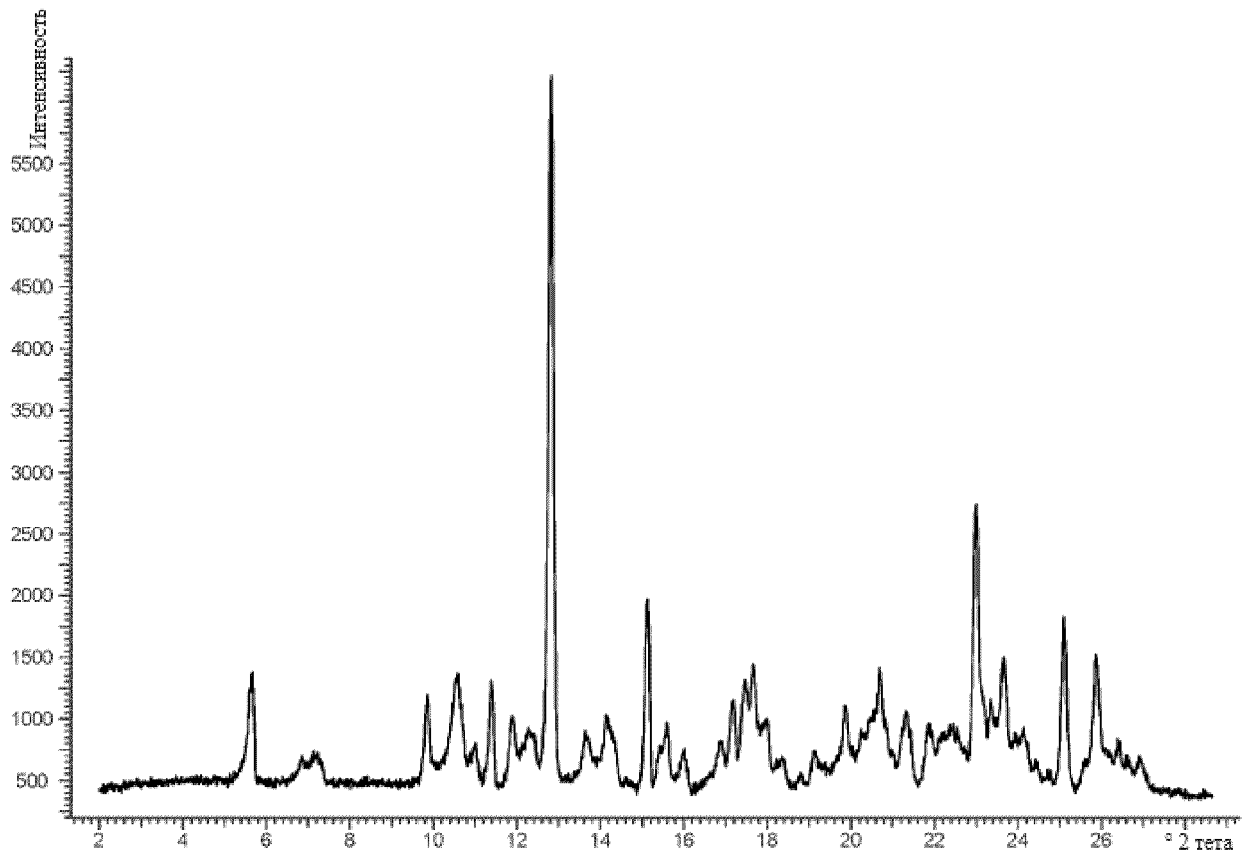
21/43



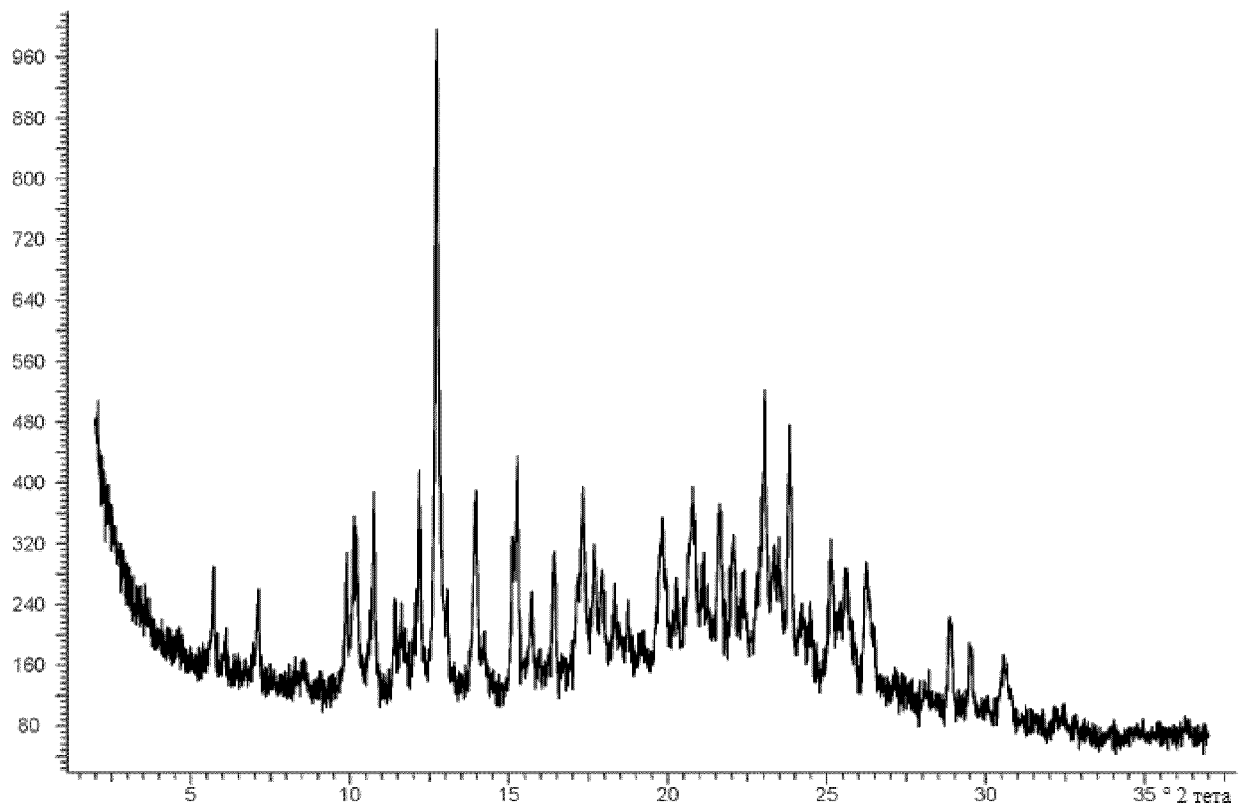
Фиг. 37: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 3, моногидрат I



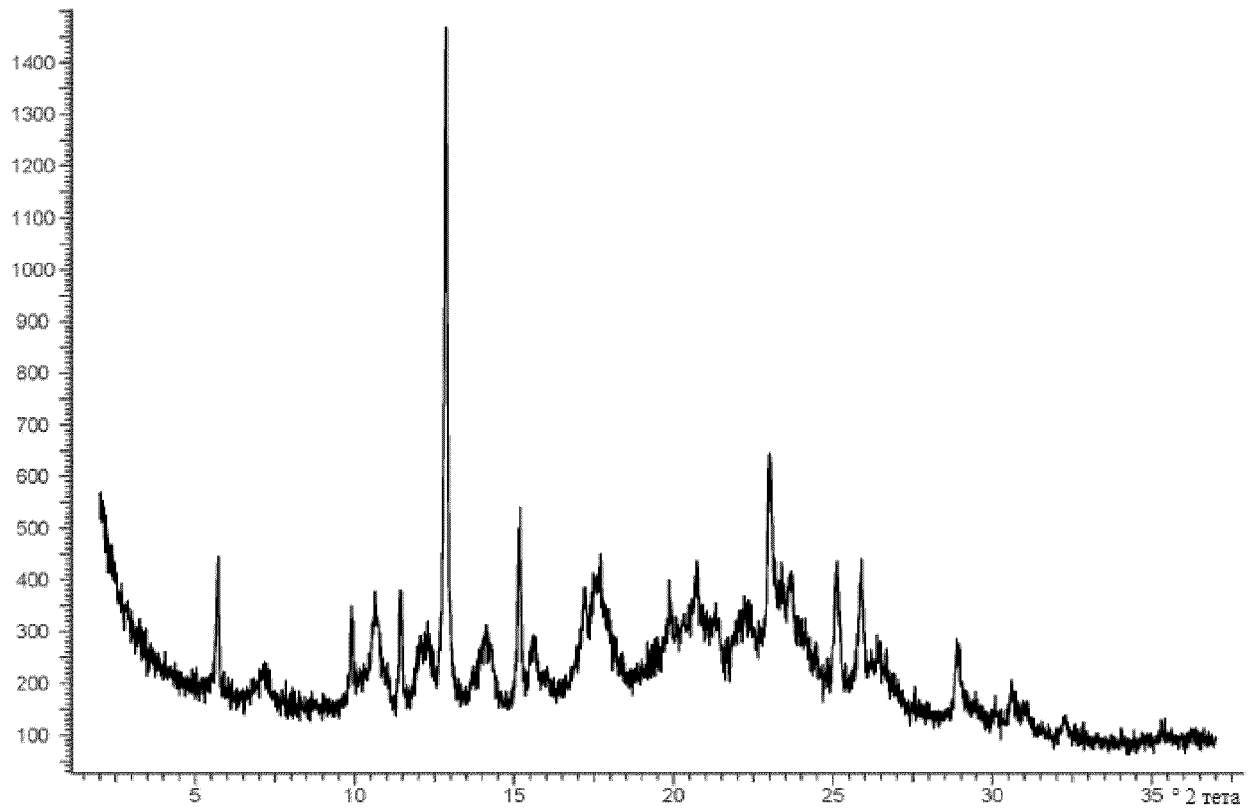
Фиг. 38: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 4, моногидрат I



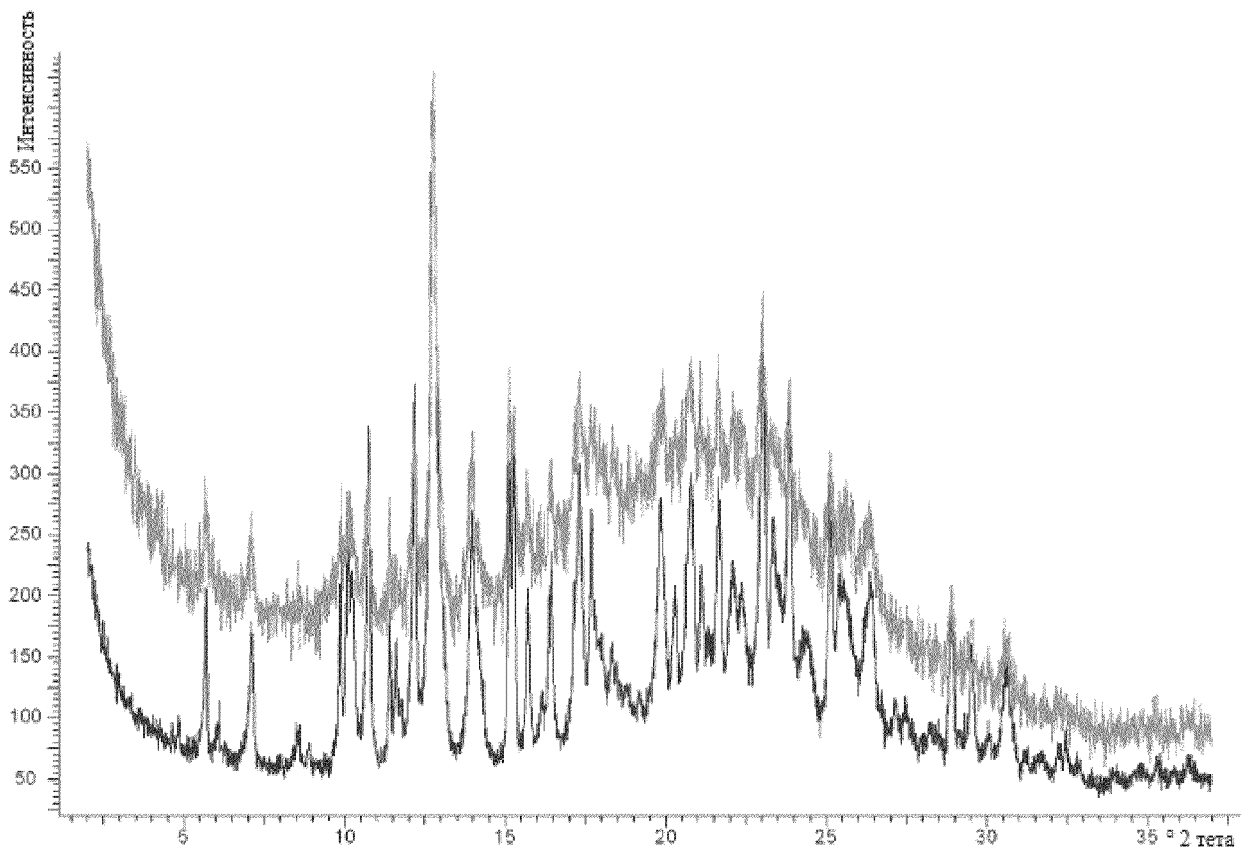
Фиг. 39: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 5, моногидрат I



Фиг. 40: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 7 (стабильность при хранении): исходный материал для исследования стабильности при хранении, моногидрат II

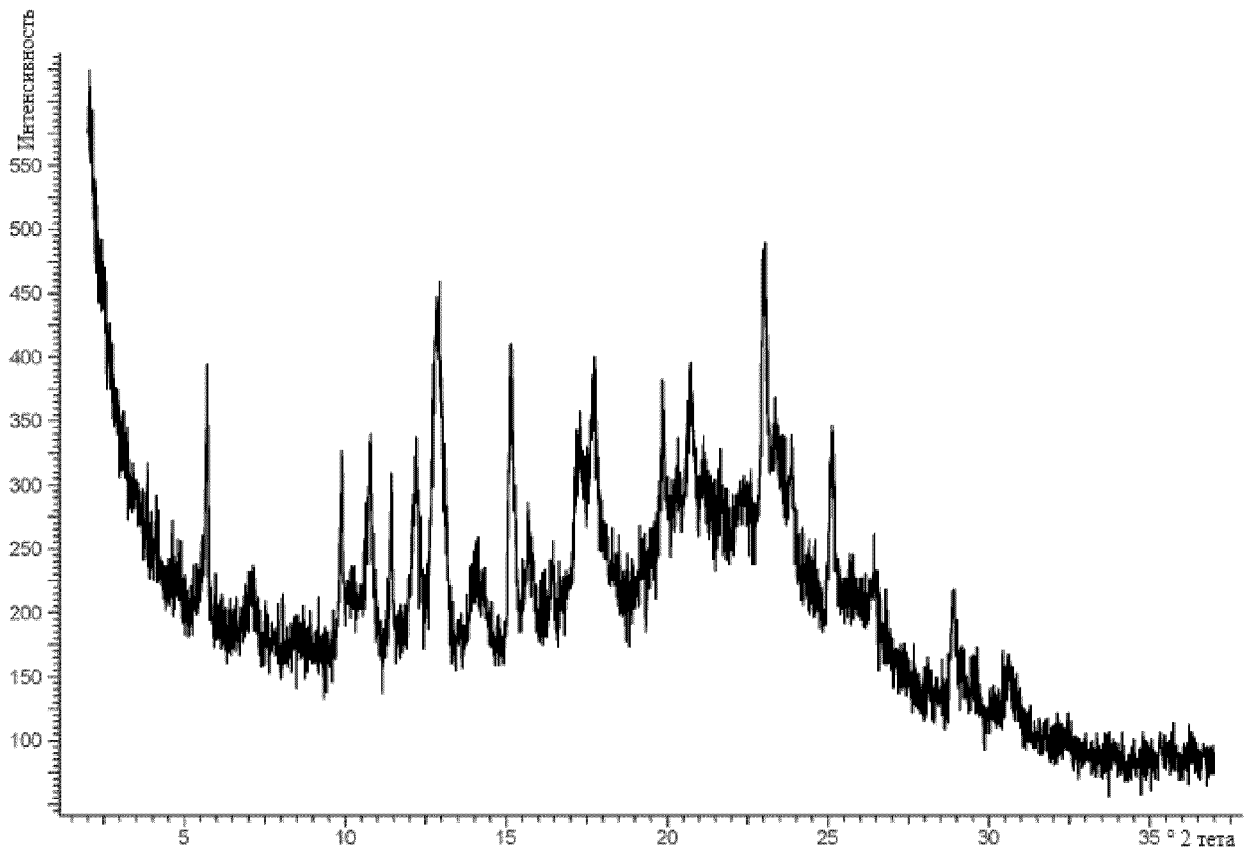


Фиг. 41: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 7b (стабильность при хранении): материал после одного месяца тестирования стабильности при хранении при 25°C и относительной влажности 60 % в полиэтилене, моногидрат I

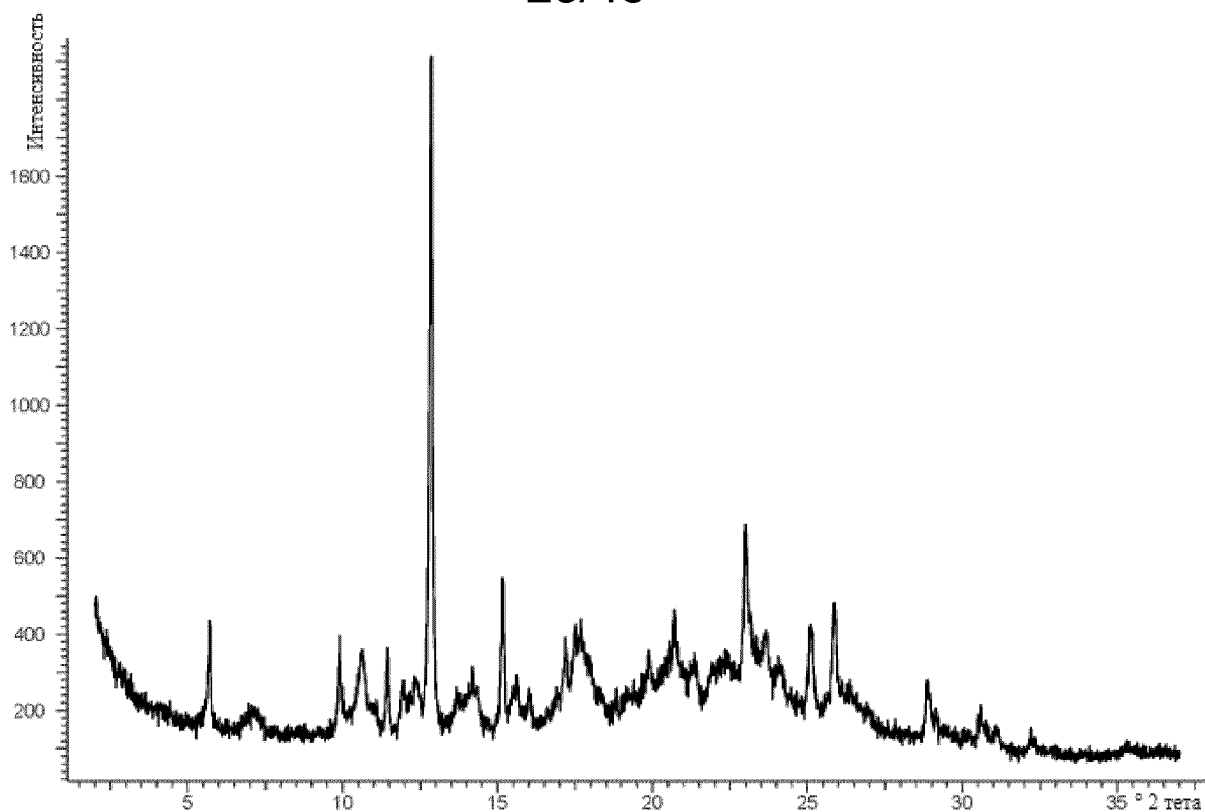


Фиг. 42: Наложение рентгеновских порошковых дифрактограмм примера 8b

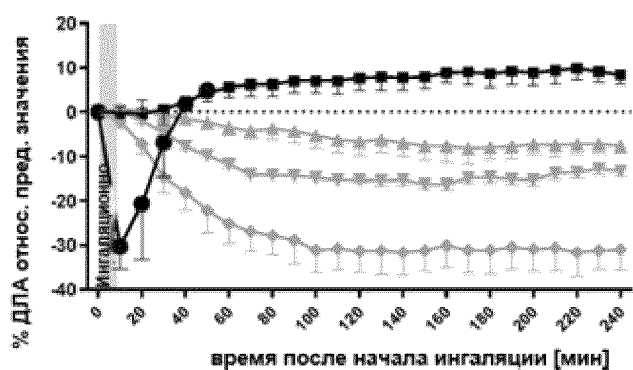
(микронизация): исходный материал (моногидрат II) (нижняя линия) и материал после микронизации (моногидрат II с аморфными количествами, покрытая ПТФЭ струйная мельница, 25 °С) (верхняя линия)



Фиг. 43: Рентгеновская порошковая дифрактограмма примера 8а: материал после микронизации (моногидрат I с аморфными количествами, струйная мельница VA, 25 °С)



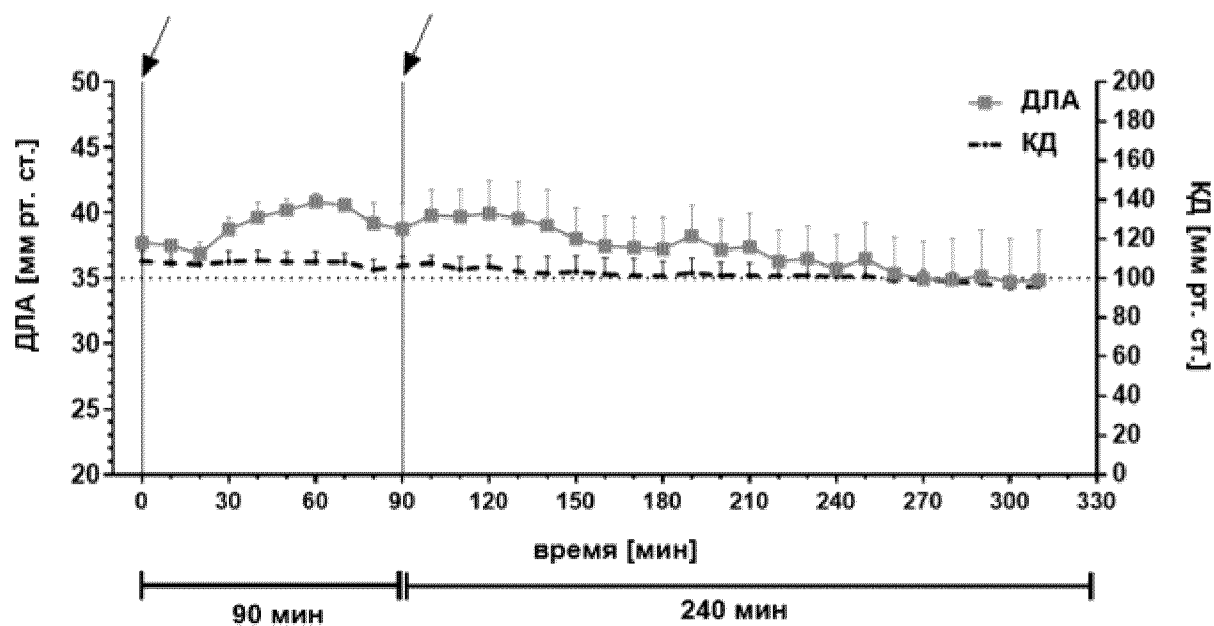
Фиг. 44: Рентгеновская порошковая дифрактограмма (пример 8e): после микронизации (монокристалл I)



- Носитель
- Вентавис
- ▲ Сравнительный пример 11 10 мкг/кг
- ▼ Сравнительный пример 11 30 мкг/кг
- ◆ Сравнительный пример 11 100 мкг/кг

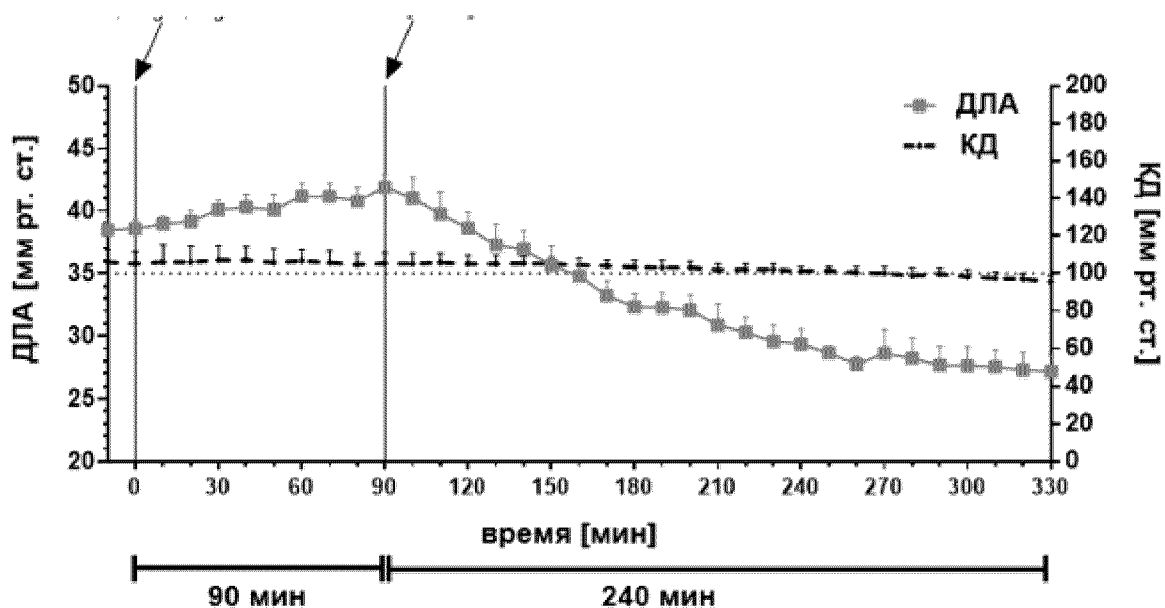
Фиг. 45: Эффекты раствора носителя, сравнительного примера 11 (номинальная доза 10, 30 и 100 мкг/кг) и вентависа (номинальная доза 10 мкг/кг) после ингаляционного применения в модели ЛАГ с карликовыми свиньями. Данные выражены как % изменения ДЛА и КД

относительно исходного уровня (10-минутный интервал перед началом распыления). Данные представляют собой среднее \pm СПС. Интервал распыления занимает 5–7 мин для всех соединений (серый столбик).



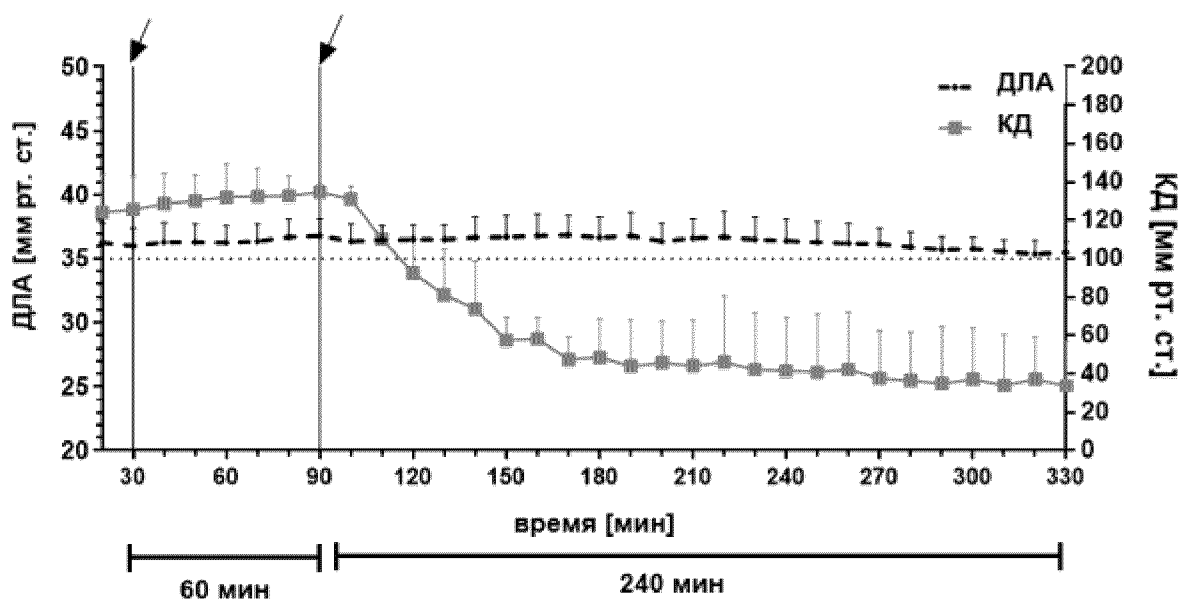
↙ 0 мин: Лактоза 1,5 мг/4 кг; 90 мин: состав лактозы I (2 %) 1,5 мг/4 кг

Фиг. 46: Эффекты лактозы, а также состава лактозы I (7,5 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС ($n = 3$); Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС: стандартная погрешность среднего



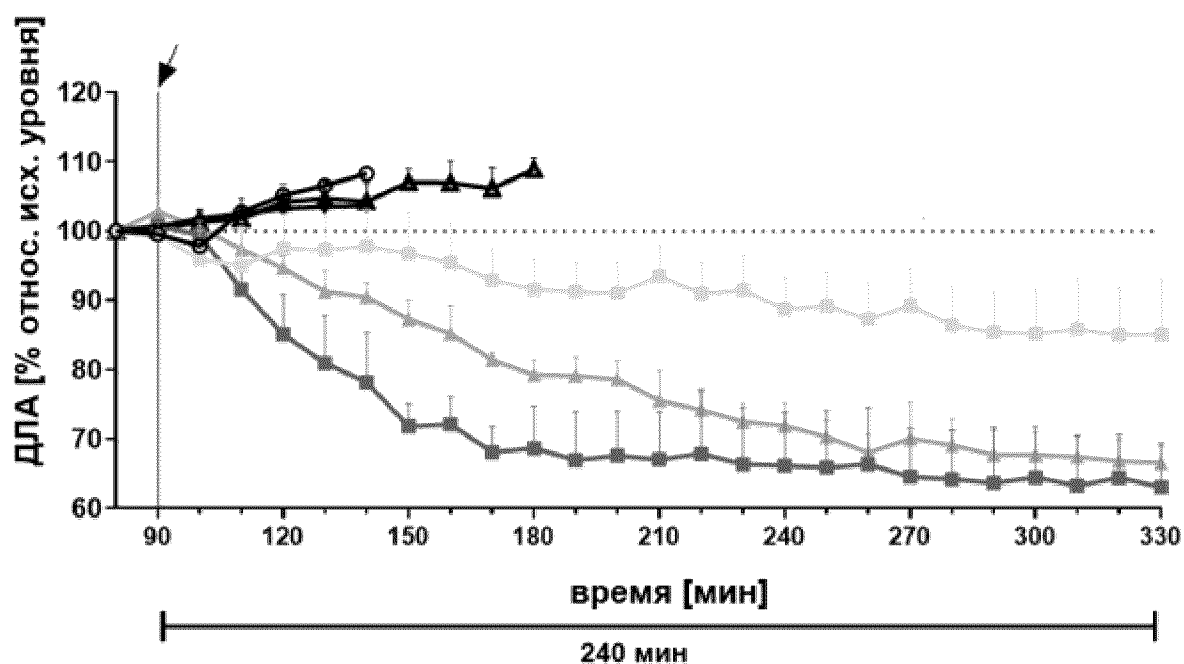
↙ 0 мин: Лактоза 1,5 мг/4 кг; 90 мин: состав лактозы II (6 %) 1,5 мг/4 кг

Фиг. 47: Эффекты лактозы, а также состава лактозы II (22,5 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС ($n = 3$); Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС: стандартная погрешность среднего



↙ 30 мин: Лактоза 1,5 мг/4 кг; 90 мин: микронизированный пример бс 1,5 мг/4 кг

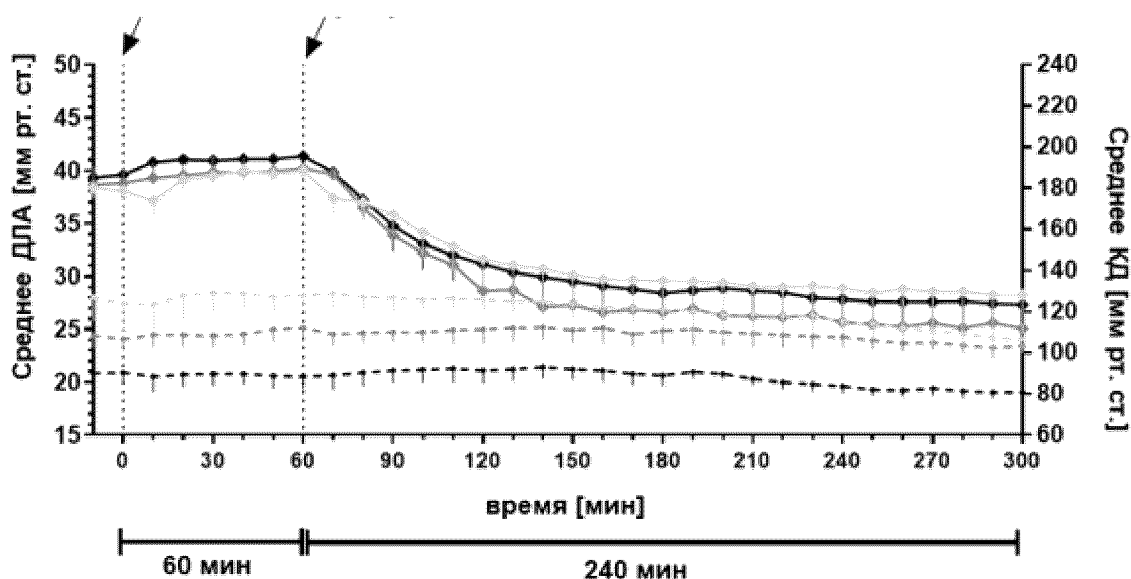
Фиг. 48: Эффекты лактозы и микронизированного полуторагидрата, например, пр. бс (375 мкг/кг) после ингаляционного применения. Данные представляют собой среднее \pm СПС ($n = 3$) Интратрахеальное введение проводили с помощью инсуффлятора сухого порошка PennCentury и воздушного насоса; КД: артериальное кровяное давление; ДЛА: давление в легочной артерии; СПС: стандартная погрешность среднего



↙ 90 мин: пример бе (микрон.), или состав лактозы I или II (2 или 6 %), или лактоза 1,5 мг/4 кг

- ДЛА лактоза LH300/LH200 20:78 м/м
- ▲ ДЛА лактоза LH300/LH200 20:80 м/м
- ◆ ДЛА лактоза LH300/LH200 20:80 м/м
- ДЛА состав лактозы I (2 %)
- ▲ ДЛА состав лактозы II (6 %)
- ДЛА микронизированный пример бе

Фиг. 49: Эффекты интратрахеального введения разных лактозных носителей, состава лактозы I (7,5 мкг/кг), состава лактозы II (22,5 мкг/кг) и микронизированного полугидрата, примера бе (375 мкг/кг). Данные показаны как % изменения в сравнении с предварительными значениями как среднее ± СПС (n = 3)

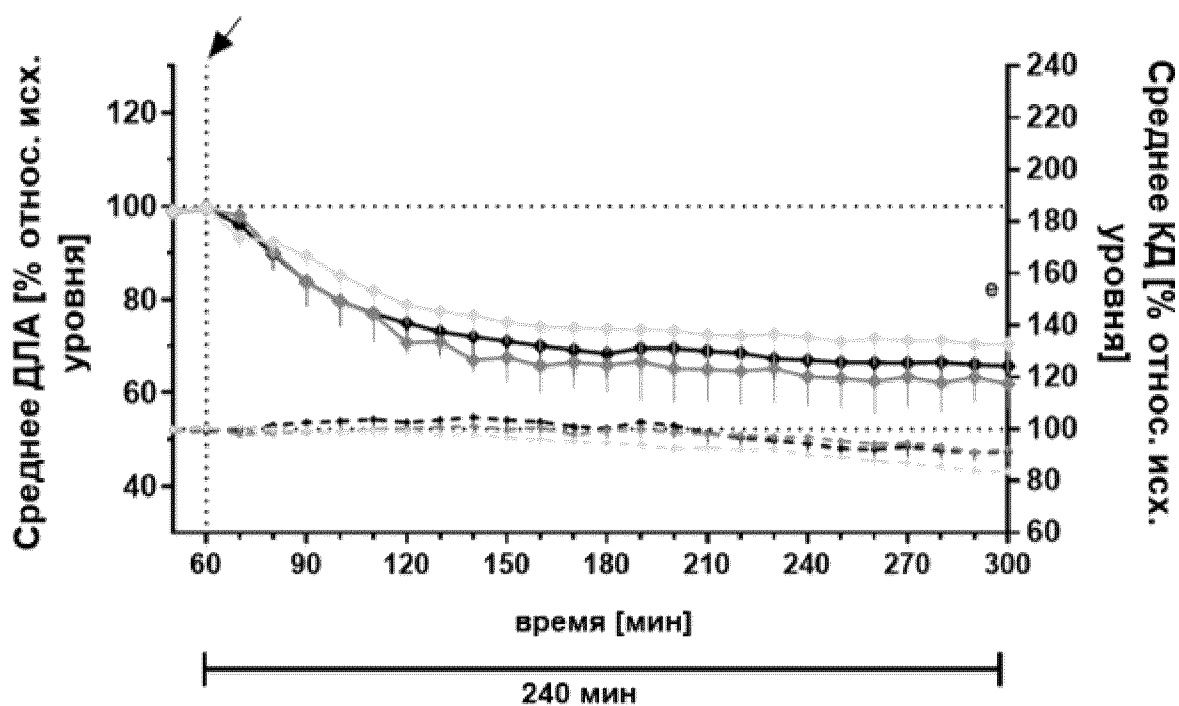


0 мин: лактозы LH300/LH200 1,5 мг/4 кг 60 мин: гидраты сравнительного примера

II микронизированные 1,5 мг/4 кг

- ◆— ДЛА среднее моногидрат II, пример 2 (n = 3)
- - - КД среднее моногидрат II, пример 2 (n = 3)
- ◆— ДЛА среднее полугидрат по аналогии с примером ба (n = 3)
- - - КД среднее полугидрат по аналогии с примером ба (n = 3)
- ◆— ДЛА среднее полуторагидрат по аналогии с примером бе (n = 3)
- - - КД среднее полуторагидрат по аналогии с примером бе (n = 3)

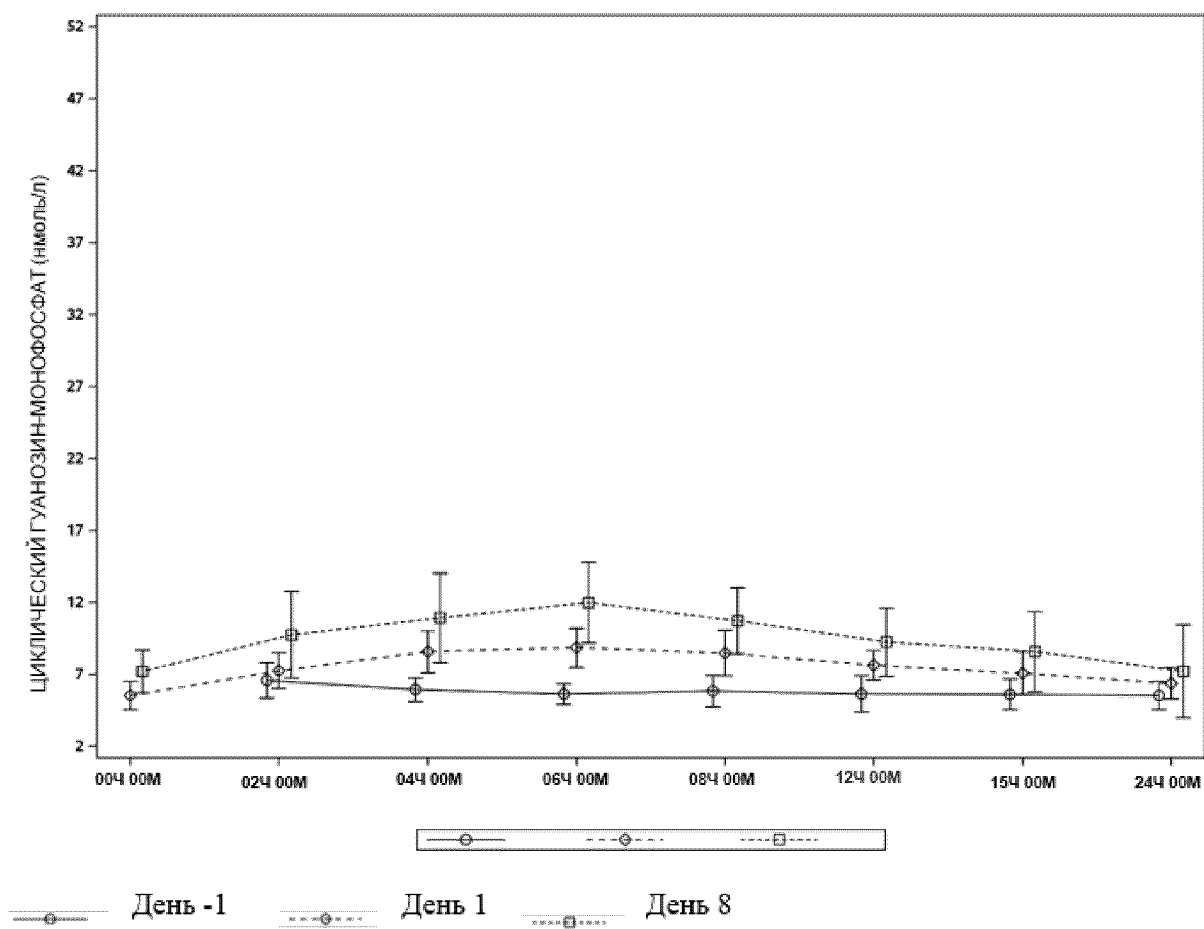
Фиг. 50: Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2) полугидрата (пример ба) и микронизированного полуторагидрата (пример бе) на КД и ДЛА. Данные показаны как абсолютные значения [мм рт. ст.] как среднее ± СПС (n = 3)



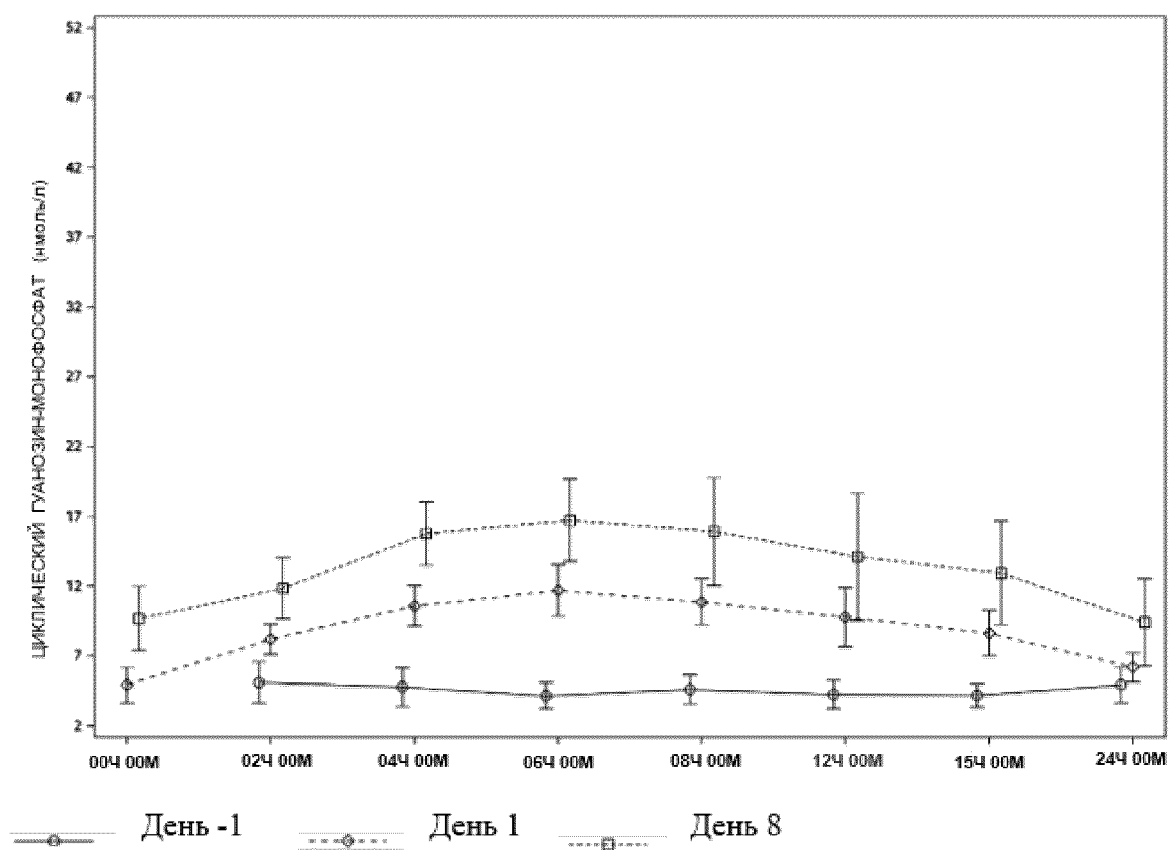
↙ 60 мин: гидраты сравнительного примера 11 микронизированные 1,5 мг/4 кг

- ◆ ДЛА среднее моногидрат II, пример 2 (n = 3)
- КД среднее моногидрат II, пример 2 (n = 3)
- ◆ ДЛА среднее полугидрат по аналогии с примером ба (n = 3)
- КД среднее полугидрат по аналогии с примером ба (n = 3)
- ◆ ДЛА среднее полуторагидрат по аналогии с примером бе (n = 3)
- КД среднее полуторагидрат по аналогии с примером бе (n = 3)

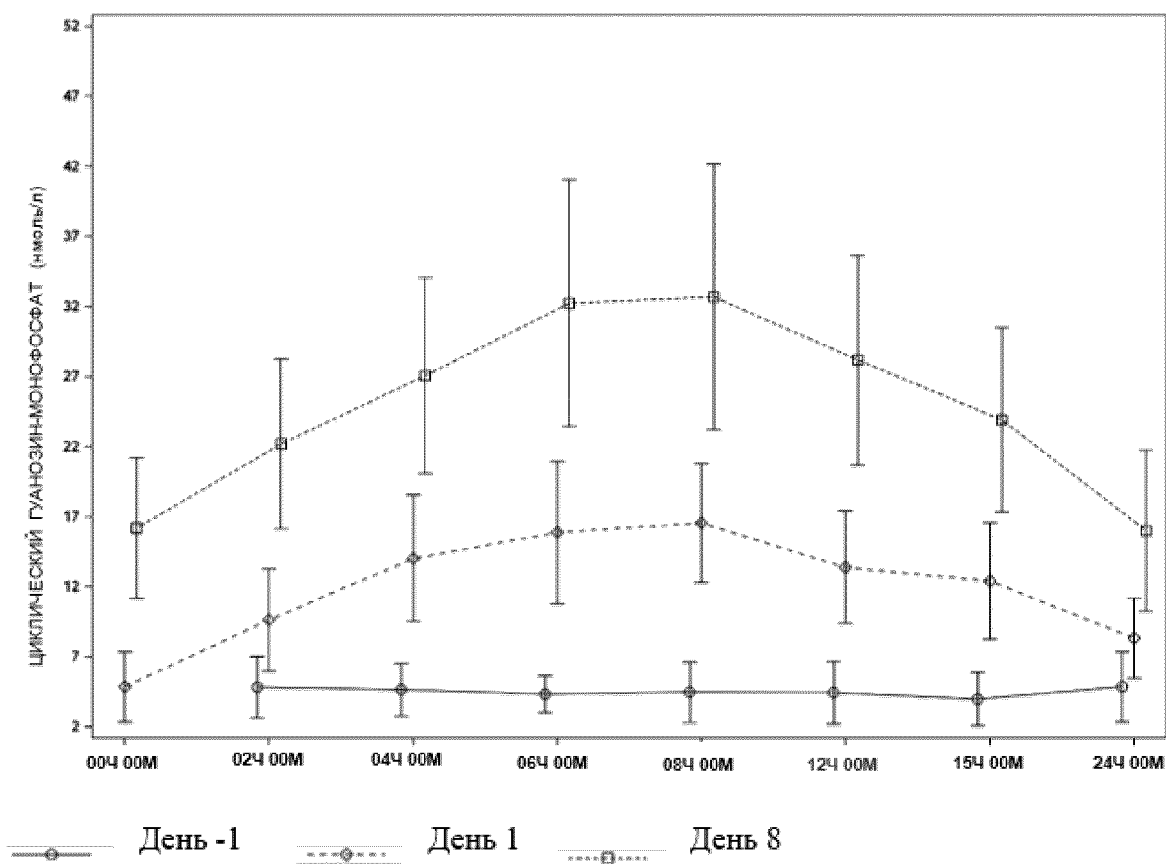
Фиг. 51: Эффекты сравнительного примера 11 после интратрахеального введения разных гидратов: микронизированного моногидрата II (пример 2) полугидрата (пример ба) и микронизированного полуторагидрата (пример бе) на КД и ДЛА. Данные показаны как абсолютные значения [мм рт. ст.] как среднее ± СПС (n = 3)



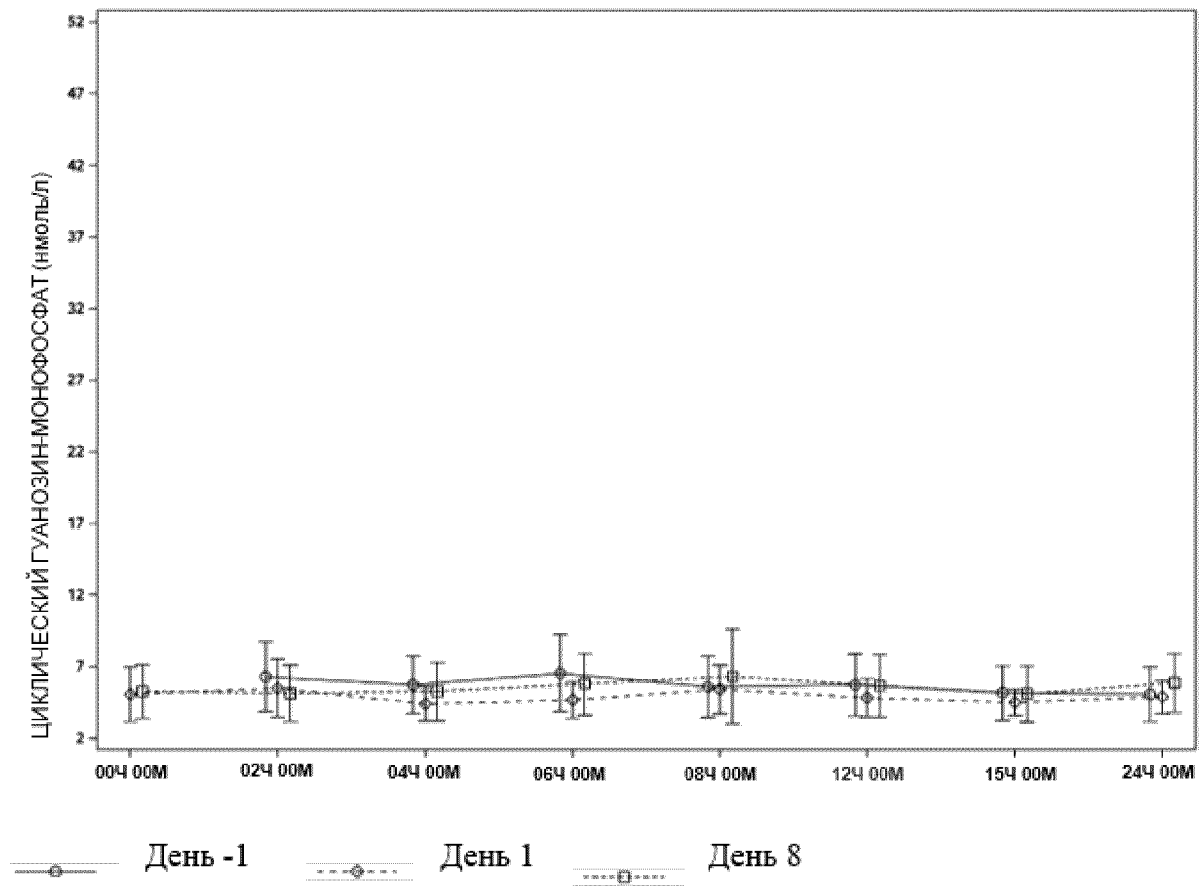
Фиг. 52: Средние значения \pm СО для сGMP (нмоль/л) – сравнение до лечения (день -1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 480 мкг (пример 2) (БЕЗ, N = 9)



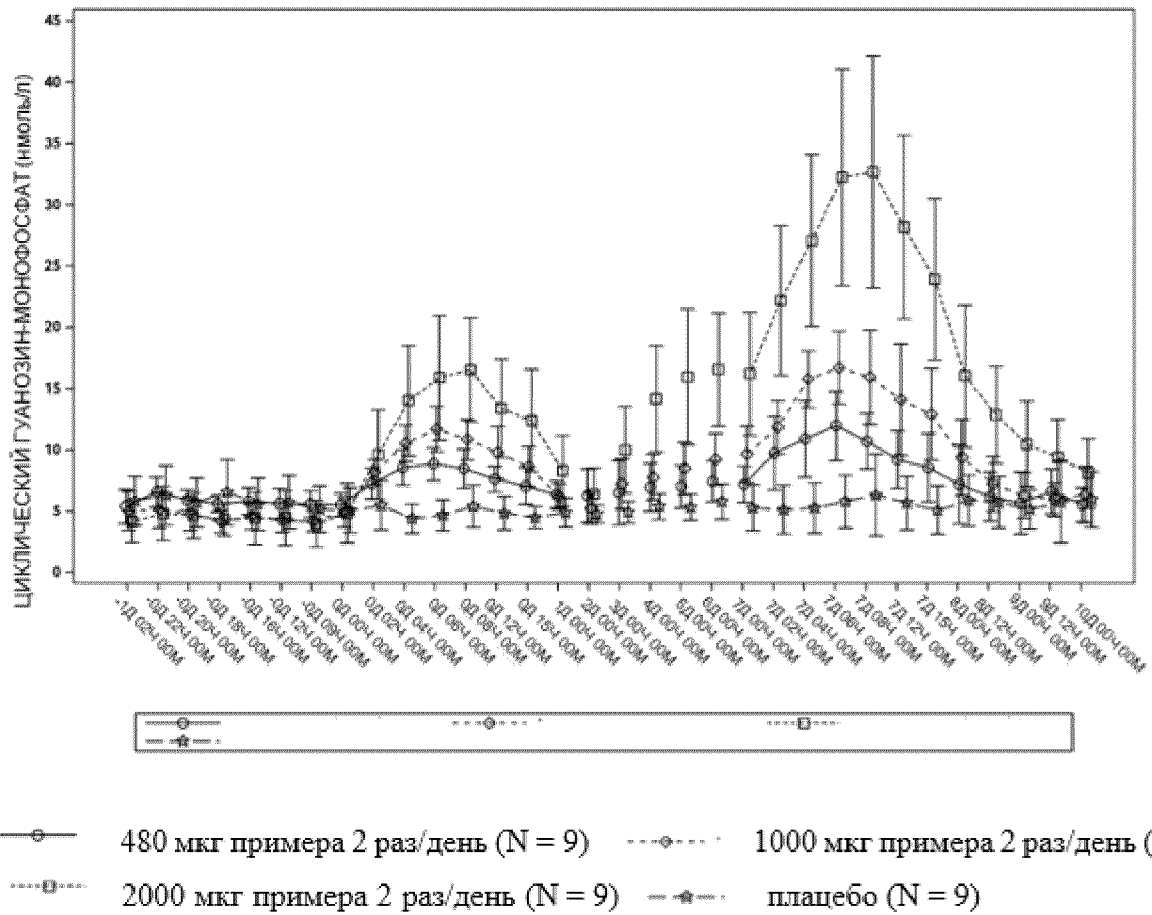
Фиг. 53: Средние значения \pm CO для сGMP (нмоль/л) – сравнение до лечения (день -1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 1000 мкг (пример 2) (БЕЗ, N = 9)



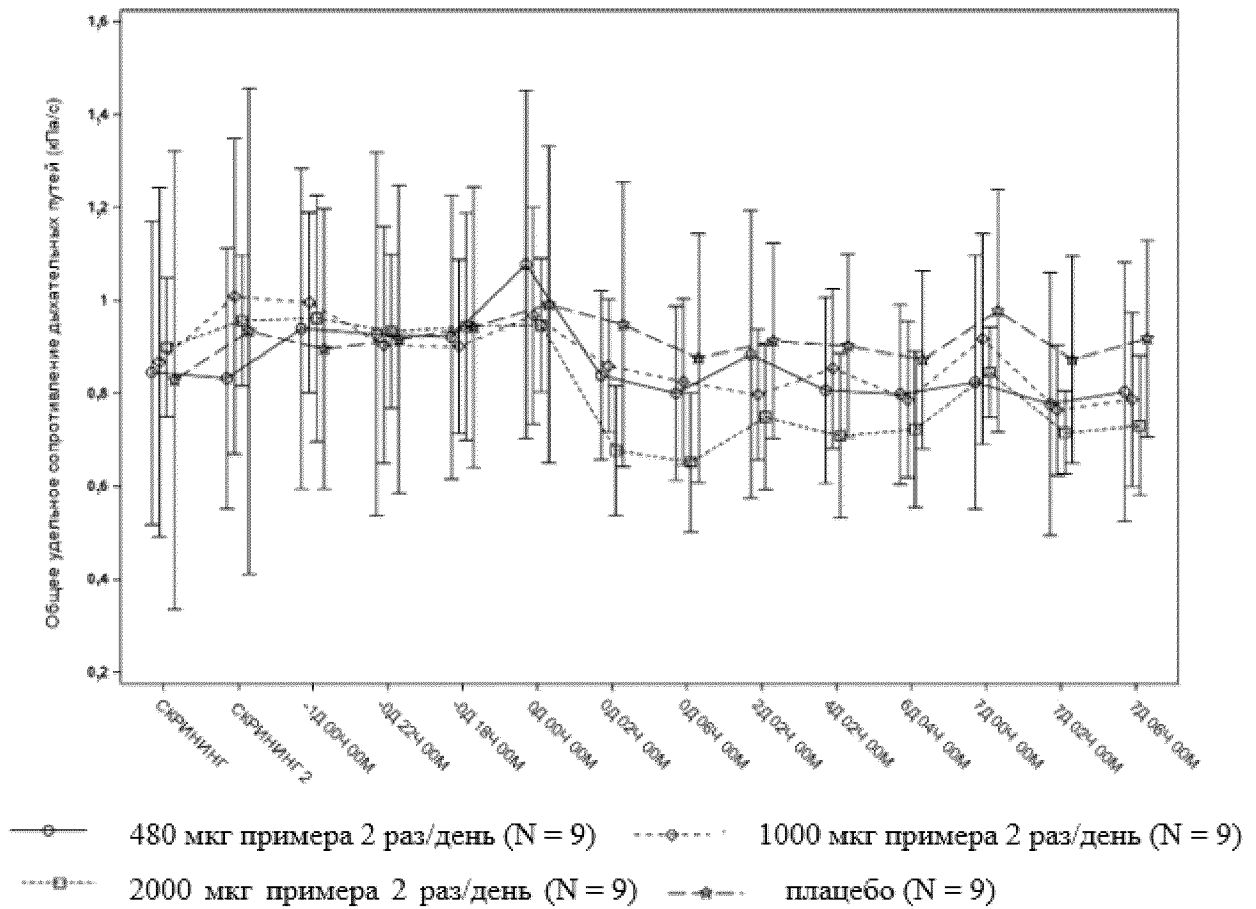
Фиг. 54: Средние значения \pm CO для сGMP (нмоль/л) – сравнение до лечения (день -1), первого (день 1) и последнего (день 8) дней лечения для группы дозы 2000 мкг (пример 2) (БЕЗ, N = 9)



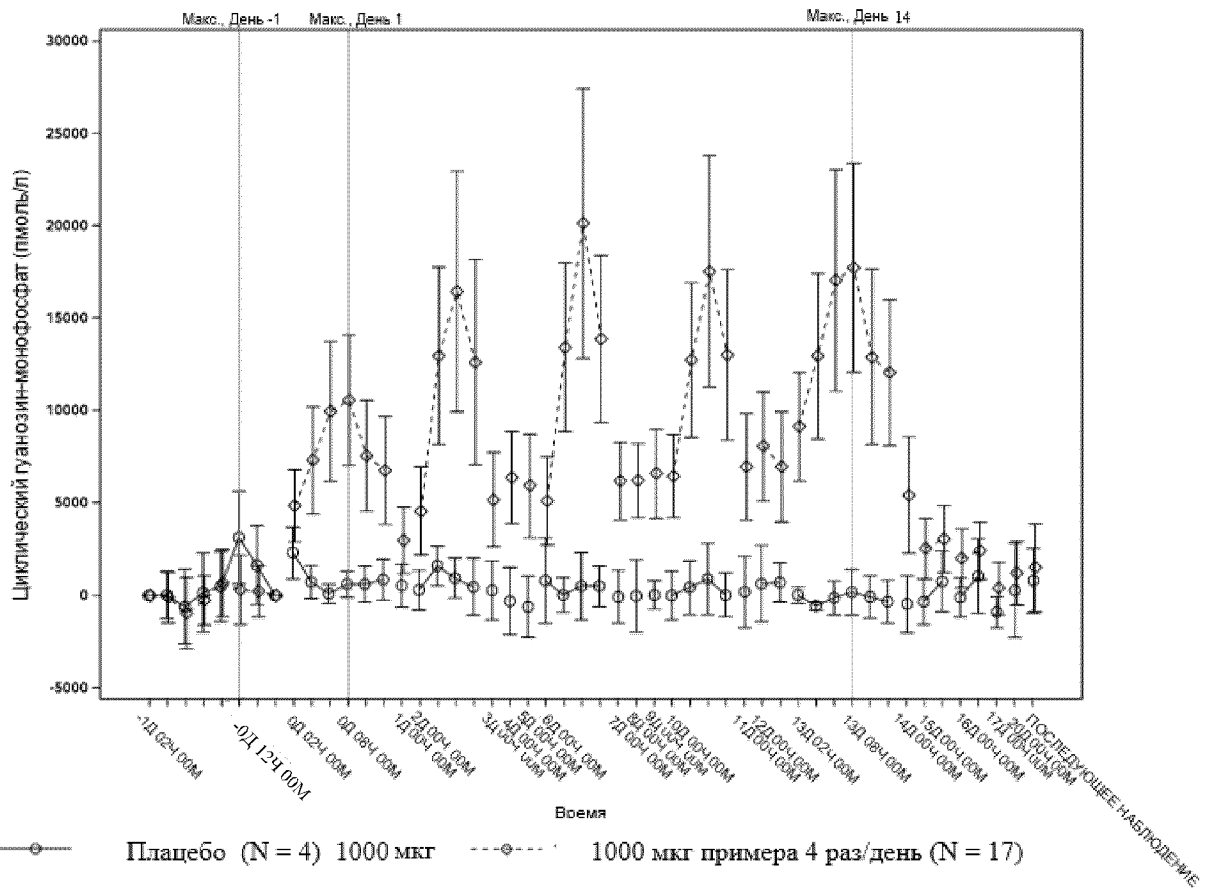
Фиг. 55: Средние значения \pm СО для сGMP (нмоль/л) – сравнение дней лечения для группы плацебо (БЕЗ, N = 9)



Фиг. 56: Средние значения ($N = 9$) \pm CO для сGMP в физиологических жидкостях с течением времени (нмоль/л) исходный день (-1д02ч – 0д00ч), первый день ингаляции (0д00ч – 2д00ч), в течение измерений 2д00ч – 7д00ч) и через 7 дней ингаляции (7д00ч – 10д00ч).



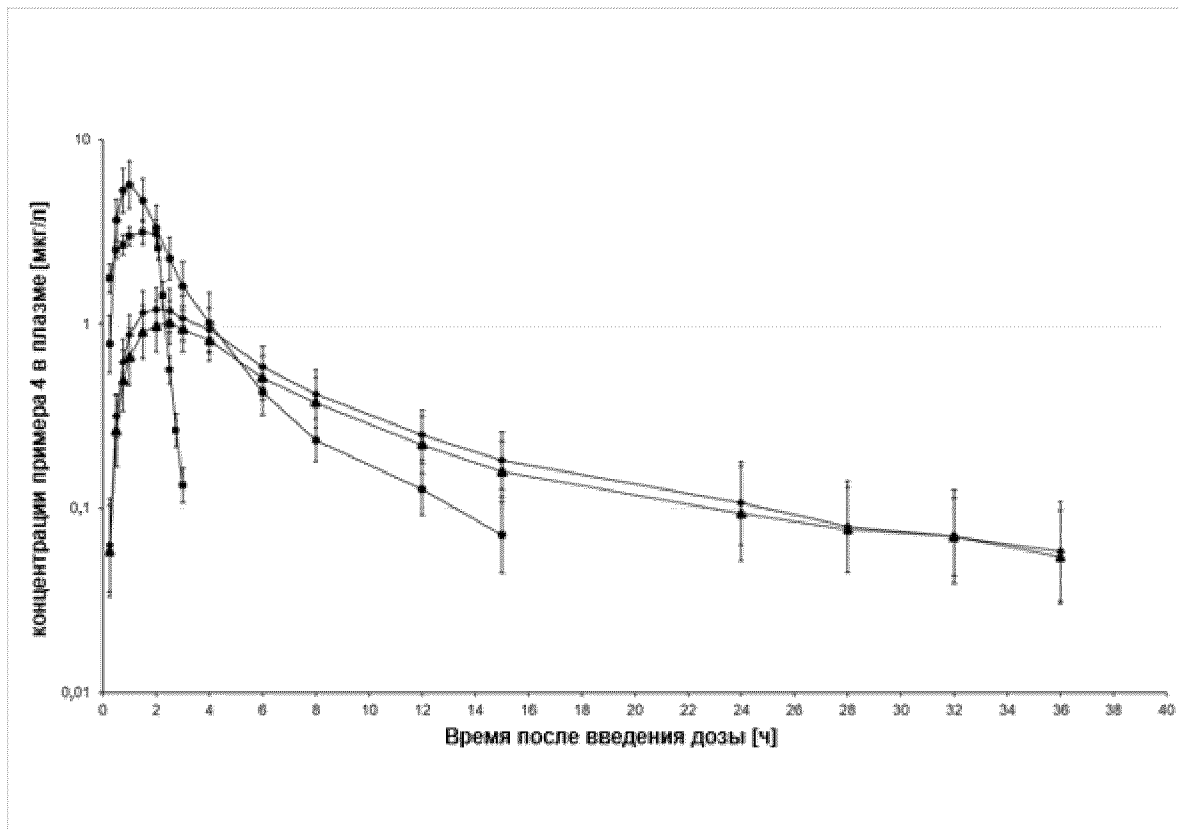
Фиг. 57: Средние значения ($N = 36$, по 12 для 480, 1000 и 2000 мкг, пример 2) и СО для общего удельного сопротивления дыхательных путей (кПа/с) с течением времени: скрининг 1/2, исходный день (-1д00ч – 0д00ч), первый день ингаляции (0д00ч – 0д06ч), измерения после ингаляций 2д02ч – 6д04ч) и через 7 дней ингаляции (7д00ч – 7д06ч).



Фиг. 58: Средние значения для разницы сGMP относительно исходного уровня для плацебо (N = 4) и 1000 мкг, (N = 17) пример 4) с течением времени (нмоль/л) в день до лечения (-1д00ч – -0д09ч), первый день ингаляции (-0д02ч – 1д00ч), измерения до и после ингаляций 2д00ч – 2д12ч, 6д00ч – 6д12ч, 10д00ч – 10д12ч (профильные дни), на минимальном уровне перед ингаляциями в дни 3д–5д, 7д–9д, 11д–12д) и для последних 14 дней ингаляции (12д22ч – 20д00ч).



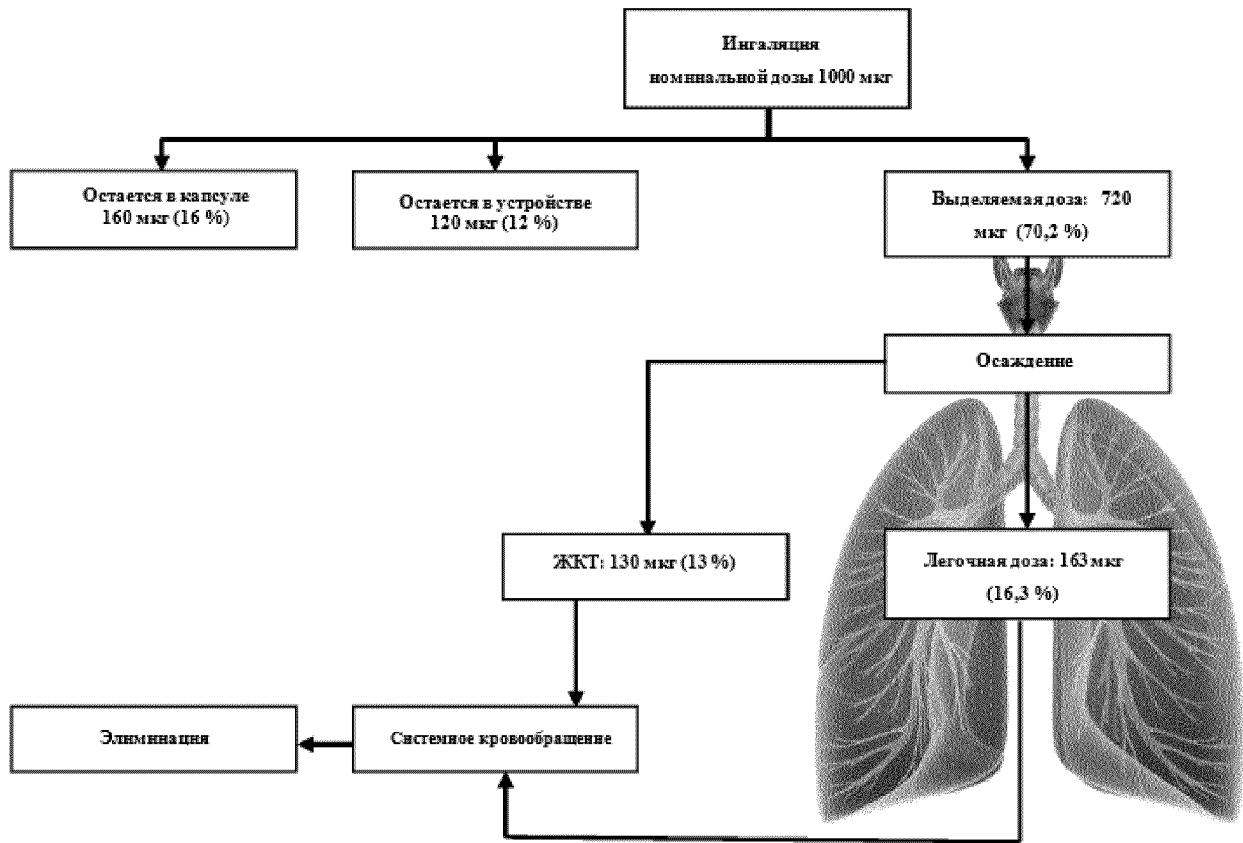
Фиг. 59: схема лечения, проводимого для исследования отложения в легких



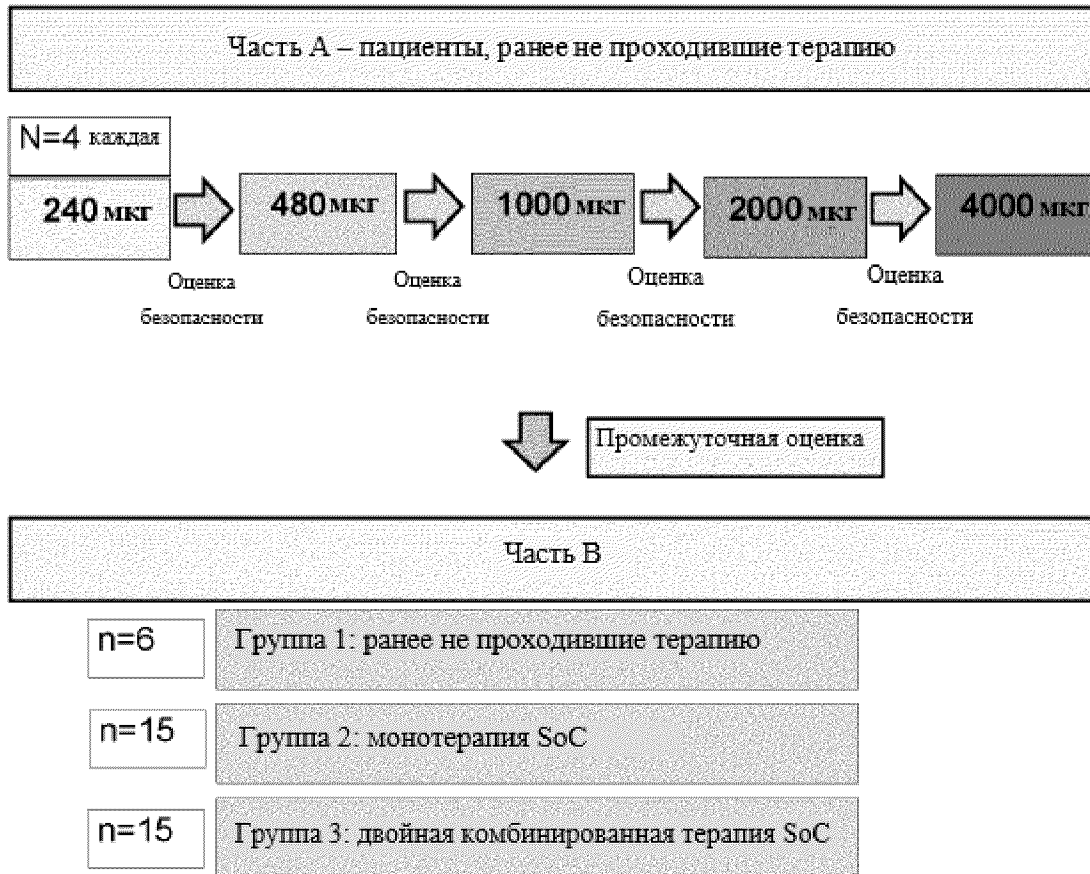
● 100 мкг примера 4 внутривенно, $n = 15$, ● 1000 мкг ингаляции примера 4, $n = 16$

● 1000 мкг ингаляции примера 4 + активированный уголь, $n = 16$, ● 1000 мкг пероральная доза примера 4, $n = 16$

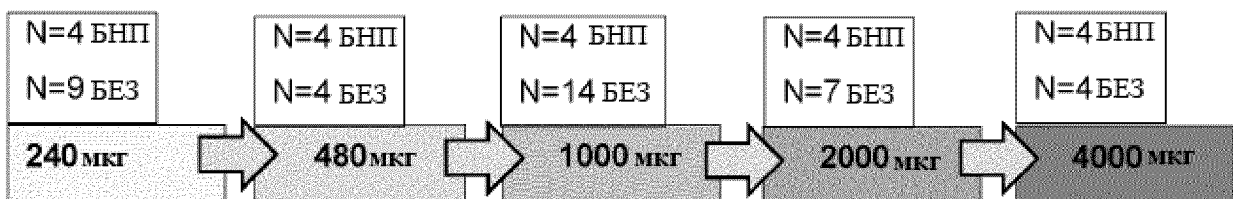
Фиг. 60: Средние геометрические значения и стандартные отклонения для концентраций примера 4 (мкг/л) в плазме в полулогарифмической шкале.



Фиг. 61: Часть дозы достигла мундштука (выделяемая доза), а часть дозы осталась в капсуле в устройстве, часть дозы осела в легких и часть дозы достигла ЖКТ



Фиг. 62: дизайн клинического исследования с пациентами с ЛАГ или ХТЭЛГ

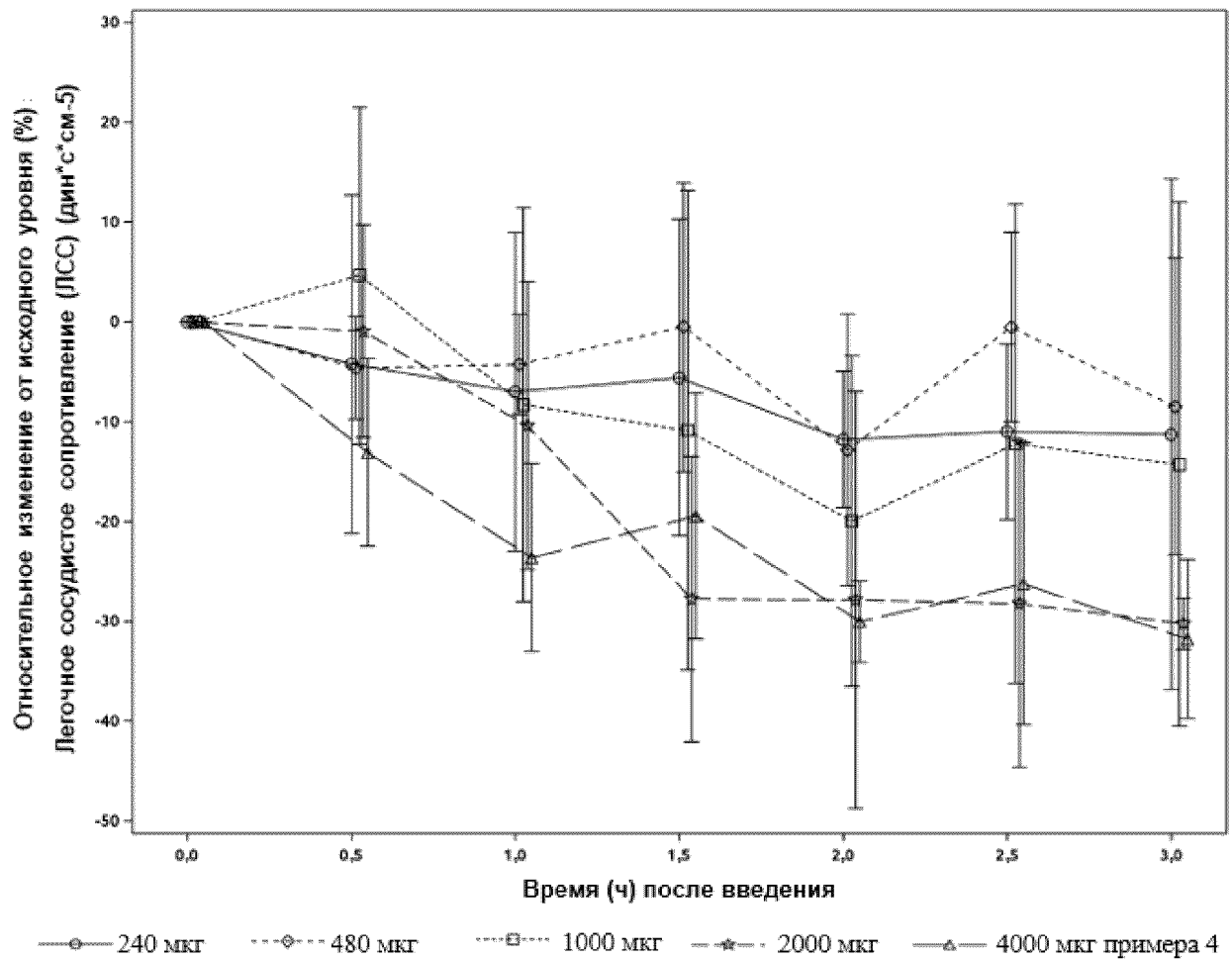


*БЕЗ: группа анализа безопасности: все пациенты, соответствующие критериям включения и исключения (IC/EC)

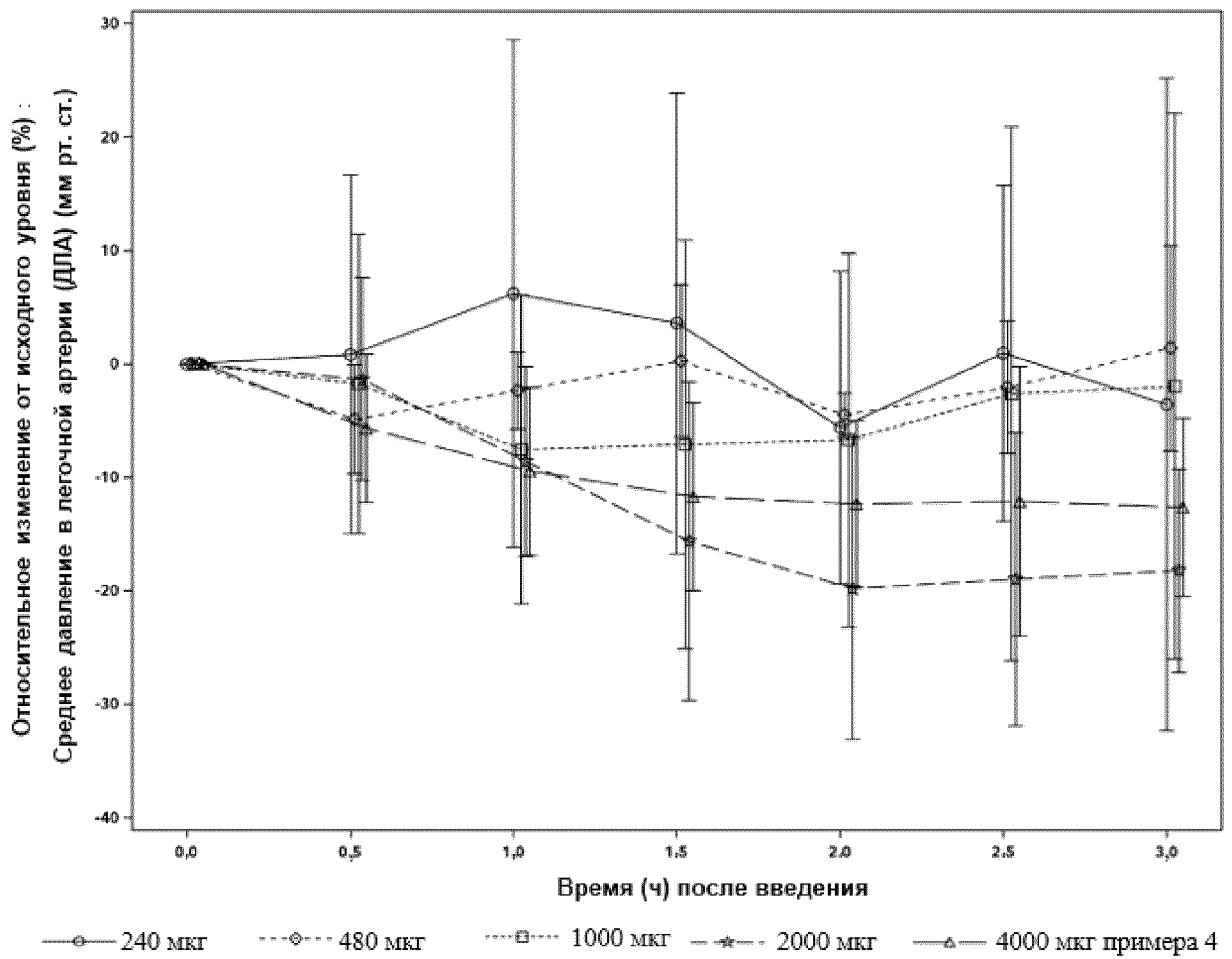
*БНП: группа без нарушения протокола: IC/EC met + ЛСС > 400 дун + снижение ДЛА во время ингаляции

стимуляция оксидом азота (NO) < 10 мм рт. ст. (исключение вазореактивности)

Фиг. 63: сводные данные про проведенной части А клинического исследования с пациентами с ЛАГ или ХТЭЛГ



Фиг. 64: Средние значения и СО для относительного изменения (%) по сравнению с исходным уровнем (0Д00Ч00М) легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) с течением времени после ингаляции (от 0Д00Ч30М до 0Д03Ч00М) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N = 4 для групп 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола)



Фиг. 65: Средние значения и СО для относительного изменения (%) по сравнению с исходным уровнем (0Д00Ч00М) среднего давления в легочной артерии (сДЛА) с течением времени после ингаляции (от 0Д00Ч30М до 0Д03Ч00М) примера 4 у пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ (по N = 4 для групп 240, 480, 1000, 2000 и 4000 мкг, без нарушений протокола).